

VIVIANE RODRIGUES GONÇALVES DA SILVA

**MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À GASTROPLASTIA
COM *BYPASS EM Y DE ROUX***

FLORIANÓPOLIS, SC

2009

VIVIANE RODRIGUES GONÇALVES DA SILVA

**MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À GASTROPLASTIA
COM *BYPASS EM Y DE ROUX***

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

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Emília Addison Machado Moreira

FLORIANÓPOLIS, SC

2009

VIVIANE RODRIGUES GONÇALVES DA SILVA

**MARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À GASTROPLASTIA COM *BYPASS EM Y DE ROUX***

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de MESTRE EM NUTRIÇÃO – Área de Concentração em Metabolismo e Dietética – e aprovada em sua forma pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 18 de março de 2009

Prof^ª. Dr^ª. Rossana Pacheco da Costa Proença

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Emilia Addison Machado Moreira

Presidente

Prof^ª. Dr^ª. Rozangela Curi Pedrosa

Membro

Prof^ª. Dr^ª. Tânia Silvia Fröde

Membro

Prof^ª. Dr^ª. Elisabeth Wazlawik

Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e inspiração.

Aos meus pais Délcio e Vera e minhas tias Marilda e Lenira que sempre foram conforto, incentivo, ânimo e fé. Agradeço pela paciência, pela convivência e pela compreensão.

Ao meu noivo Fabrício pelo amor e carinho, pelo incentivo e pela força. O respeito e a confiança que consolidaram esse relacionamento me mostraram o verdadeiro significado de estar junto.

A minha irmã Vivian e meu cunhado Gustavo pelas vivências de fraternidade e amizade.

A minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Emília Addison Machado Moreira, meu muito obrigado pelas contribuições, pela atenção, dedicação e conhecimentos transmitidos.

As professoras Dr^ª. Rozangela Curi Pedrosa, Dr^ª. Tânia Silvia Fröde, Dr^ª. Elisabeth Wazlawik por participarem como membros da banca examinadora.

Aos meus amigos e colegas de Mestrado pelo apoio, carinho e atenção.

Um agradecimento especial à aluna Juliana Xavier de Miranda pela dedicação com a pesquisa e pela companhia durante toda esta etapa.

A todos os professores do Mestrado pelos constantes ensinamentos que com certeza só me fizeram crescer.

Aos professores Tânia, Danilo, Alceu e Hélio por permitirem a realização das análises bioquímicas em seus laboratórios.

Aos colegas Eduardo, Ana Maria, Débora, Taís, Silvana, Jucélia, Guilherme e Mônica por disponibilizarem tempo e paciência para as determinações bioquímicas.

Aos funcionários do Hospital Universitário, especialmente da Clínica Cirúrgica I, Laboratório de Análises Clínicas e Ambulatório de Cirurgia Bariátrica pelo auxílio diário durante a coleta de dados.

A todos os participantes da pesquisa, pois sem a colaboração dos mesmos esta pesquisa não se realizaria.

A todos, que direta ou indiretamente permitiram que este sonho se concretizasse.

Dedico este trabalho:

A minha família, amigos, colegas e professores que admiram e acreditam na arte de fazer ciência.

SILVA, V.R.G. **Marcadores Pró-inflamatórios e de Estresse Oxidativo em Pacientes submetidos à Gastroplastia com *Bypass em Y de Roux***. 2009. 100f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RESUMO

Introdução: A obesidade é um estado inflamatório associado com estresse oxidativo. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da perda de peso sobre a ingestão de energia, vitamina C, β -caroteno e vitamina E (dieta/sangue), concentração sanguínea de glutathione reduzida (GSH), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), catalase (CAT) e mieloperoxidase (MPO) em pacientes submetidos à gastroplastia com *bypass em y de Roux*. **Métodos:** Tratou-se de um estudo prospectivo, controlado e mono cego composto por um Grupo Controle (CC) e um Grupo Gastroplastia (GG), ambos com 5 homens e 31 mulheres, com idade média de $38,7 \pm 9,4$ e $39,6 \pm 9,2$ anos e índice de massa corporal (IMC) médio de $22,2 \pm 2,1$ e $47,6 \pm 9,1$ kg/m², respectivamente. Avaliou-se GC uma única vez e GG no período basal, 3º, 6º, e 12º mês pós-cirurgia. Após a cirurgia, GG foi suplementado diariamente com vitamina C (60mg), β -caroteno (3000 μ g) e vitamina E (30mg). **Resultados:** Comparado com o período basal, a perda de peso no GG no 12º mês foi de $35,8 \pm 1,0\%$ ($P < 0,001$). No 3º mês, houve redução no consumo de energia ($61,0 \pm 2,9\%$, $P < 0,001$) e de vitamina C ($21,3 \pm 1,8\%$, $P < 0,001$) e aumento no de β -caroteno ($30,1 \pm 2,0\%$, $P < 0,001$) e vitamina E ($532,0 \pm 37,6\%$, $P < 0,001$). No 6º mês a MPO e GSH reduziram ($39,9 \pm 3,2\%$, $P < 0,001$; $19,7 \pm 6,3\%$, $P = 0,037$, respectivamente) e CAT aumentou ($46,1 \pm 26,3\%$, $P = 0,029$). No 12º mês houve redução de NOx ($36,9 \pm 14,6\%$, $P < 0,001$), TBARS ($74,5 \pm 11,0\%$, $P < 0,001$), CT ($31,6 \pm 2,4\%$, $P < 0,001$), TG ($31,7 \pm 4,5\%$, $P = 0,002$), β -caroteno ($63,6 \pm 2,6\%$, $P < 0,001$) e vitamina E ($26,8 \pm 10,5\%$, $P = 0,004$) e aumento de vitamina C ($175,6 \pm 7,6\%$, $P < 0,001$). O IMC correlacionou-se com TBARS ($r = 0,409$; $P < 0,001$) e vitamina C ($r = -0,405$; $P < 0,001$), a MPO com CT ($r = 0,329$; $P > 0,001$) e TG ($r = 0,260$; $P = 0,002$) e o TBARS com vitamina C ($r = -0,532$; $P < 0,001$). **Conclusão:** Após 12 meses, GG apresentou atenuação do estresse oxidativo e da inflamação com diminuição do TBARS e de NOx.

Palavras-chave: obesidade, *bypass em Y de Roux*, inflamação, estresse oxidativo.

Proinflammatory and oxidative stress markers in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is an inflammatory condition associated to oxidative stress. This study's objective was to evaluate the effect of weight loss over the ingestion of energy, vitamin C, β carotene and vitamin E (diet / blood), blood concentration of reduced glutathione (GSH), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), catalase (CAT) and myeloperoxidase (MPO) in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. *Methods:* This was a prospective controlled single-blind study composed by a Control Group (CG) and a Surgery Group (SG), both with 5 men and 31 women, mean ages of 38.7 ± 9.4 and 39.6 ± 9.2 years, mean Body Mass Index (BMI) values of 22.2 ± 2.1 and 47.6 ± 9.1 kg/m², respectively. The CG group was evaluated once and the SG group was evaluated in basal, 3rd, 6th, and 12th days post-surgery. After surgery, the SG group received daily supplementation of vitamin C (60mg), β -carotene (3000 μ g) and vitamin E (30mg). *Results:* Compared with basal period, weight loss in SG on the 12th month was of $35.8\pm 1.0\%$ ($P<0.001$). On the 3rd month, intakes of energy ($61.0\pm 2.9\%$, $P<0.001$) and vitamin C ($21.3\pm 1.8\%$, $P<0.001$) decreased while intakes of β -carotene ($30.1\pm 2.0\%$, $P<0.001$) and vitamin E ($532.0\pm 37.6\%$, $P<0.001$) increased. On the 6th month, MPO e GSH levels decreased ($39.9\pm 3.2\%$, $P<0.001$; $19.7\pm 6.3\%$, $P=0.037$, respectively) while CAT levels increased ($46,1\pm 26,3\%$, $P=0,029$). On the 12th month there was reduction of NOx ($36.9\pm 14.6\%$, $P<0.001$), TBARS ($74.5\pm 11.0\%$, $P<0.001$), TC ($31.6\pm 2.4\%$, $P<0.001$), TG ($31.7\pm 4.5\%$, $P=0.002$), β -carotene ($63.6\pm 2.6\%$, $P<0.001$) and vitamin E ($26.8\pm 10.5\%$, $P=0.004$), and increased vitamin C levels ($175.6\pm 7.6\%$, $P<0.001$). BMI correlated with TBARS ($r=0.409$; $P<0.001$) and vitamin C ($r=-0.405$; $P<0.001$), MPO with CT ($r=0.329$; $P>0.001$) and TG ($r=0.260$; $P=0.002$), and the TBARS with vitamin C ($r=-0.532$; $P<0.001$). *Conclusion:* After 12 months, the SG presented attenuated oxidative stress and inflammation levels with decreased TBARS and NOx.

Key-words: obesity, *Roux-en-Y gastric bypass*, inflammation, oxidative stress.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do estado nutricional segundo o Índice de Massa Corporal	43
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Delineamento do estudo.....	39
Figura 2: Representação esquemática da composição da amostra.	40

LISTA DE ABREVIATURAS

CAT: Catalase

CC: Circunferência da cintura

DNA: Ácido desoxirribonucléico

DRI's: *Dietary Reference Intakes* / Ingestão Dietética Recomendada

EER: *Estimated Energy Requirement* / Requerimento Estimado de Energia

GET: Gasto Energético Total

GLUT-4: Transportadores de glicose dependente de insulina

GPx: Glutathione peroxidase

GSH: Glutathione reduzida

GSSG: Glutathione oxidada

GT: Glutathione total

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HU: Hospital Universitário

ICAM-1: Molécula de adesão intracelular

IL-1: Interleucina-1

IL-1 α : Interleucina-1 α

IL-1 β : Interleucina-1 β

IL-2: Interleucina-2

IL-3: Interleucina-3

IL-4: Interleucina-4

IL-5: Interleucina-5

IL-6: Interleucina-6

IL-8: Interleucina-8

IL-10: Interleucina-10

IL-12: Interleucina-12

IMC: Índice de massa corporal

IOM: *Institute of Medicine* / Instituto de Medicina

IRS-1: Substrato 1 do receptor de insulina

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LLP: Lipase lipoprotéica

LOO \cdot : Radical peroxila

MDA: Malondialdeído

MPO: Mieloperoxidase

NADPH: Adenina dinucleotídio-fosfato reduzida

NF- κ B: Fator nuclear kappa beta

NO: Óxido nítrico

NO_x: metabólitos de óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintase

nNOS : Óxido nítrico sintase neuronal

eNOS : Óxido nítrico sintase endotelial

iNOS : Óxido nítrico sintase induzida

¹O₂: Oxigênio *singlet*

O₂^{•-}: Ânion superóxido

•OH: Radical hidroxila

ONOO^{•-}: Peróxido nitrito

8-epi-PGF2 α : 8-epi prostaglandina F2 α

PAI-1: Inibidor do plasminogênio ativado 1

PCR: Proteína C reativa

POF : Pesquisa de Orçamentos Familiares

PPAR- δ : Receptor ativado por proliferador de peroxissomo- δ

SAA: Amilóide sérica A

SOD: Superóxido dismutase

CuZn-SOD: Superóxido dismutase cobre-zinco

Mn-SOD: Superóxido dismutase manganês

SUS: Sistema Único de Saúde

TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TNF- α : Fator de necrose tumoral- α

TNF- β : Fator de necrose tumoral- β

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VCAM-1: Molécula de adesão das células vasculares

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

WHO / OMS: *World Health Organization* / Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 OBESIDADE E GASTROPLASTIA.....	14
2.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	17
2.3 MEDIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA OBESIDADE.....	21
2.4 ESPÉCIES REATIVAS, SISTEMAS ANTIOXIDANTES E ESTRESSE OXIDATIVO.....	25
2.5 VITAMINA C, β-CAROTENO E VITAMINA E COMO ANTIOXIDANTES.....	29
2.6 ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE.....	34
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 GERAL.....	38
3.2 ESPECÍFICOS.....	38
4. MÉTODOS.....	39
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	39
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	39
4.3 PROTOCOLO DE PESQUISA.....	41
4.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	42
4.4.1 Avaliação do Consumo Alimentar.....	42
4.4.2 Diagnóstico Nutricional.....	42
4.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	43
4.5.1 Determinação de Metabólitos de Óxido Nítrico.....	43
4.5.2 Atividade da Mieloperoxidase.....	44
4.5.3 Avaliação das Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico.....	44
4.5.4 Avaliação dos Antioxidantes Enzimáticos e não Enzimáticos.....	44
4.5.4.1 Glutathiona reduzida.....	44
4.5.4.2 Catalase.....	45
4.5.4.4 β-caroteno e Vitamina E.....	45
4.5.5 Avaliação do Perfil Lipídico.....	46
4.5.5.1 Colesterol Total.....	46
4.5.5.2 Triglicérides.....	46
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
5 APLICABILIDADE DA PESQUISA.....	48
REFERÊNCIAS.....	49

APÊNDICES	62
APÊNDICE 1: TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
ANEXOS	65
ANEXO 1: QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR SEMIQUANTITATIVO VALIDADO	66
ARTIGO CIENTÍFICO	71

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade encontra-se em constante crescimento em vários países do mundo de forma a atingir proporções epidêmicas, sendo considerada problema de Saúde Pública. A possível manifestação de outras doenças crônicas não transmissíveis em indivíduos obesos coloca a obesidade como um importante fator de risco capaz de aumentar consideravelmente a morbidade e a mortalidade desta população.

Há aproximadamente duas décadas, evidências têm colocado a obesidade como uma condição inflamatória crônica subclínica, associada com disfunção do sistema imune e aumento do estresse oxidativo (COTTAM et al., 2003; UZUN et al., 2004). Com o aumento do número de adipócitos, os quais possuem atividade secretora, ocorre uma produção elevada de adipocinas que promovem a liberação de diferentes mediadores pró-inflamatórios como, por exemplo: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), componentes do sistema complemento B, C3 e D e proliferação leucocitária (MINER, 2004; COSTA & DUARTE, 2006). Estas substâncias, após liberadas, estimulam a liberação de outros mediadores como o óxido nítrico (NO) e a enzima mieloperoxidase (MPO). Este evento inflamatório persistente na obesidade torna-se fator perpetuante de estresse oxidativo (HIGDON & FREI, 2003).

O fato de a obesidade ser uma condição clínica associada com a inflamação crônica e produção de espécies reativas demanda esforços para sua prevenção e tratamento. A gastroplastia, como um dos principais e mais procurados tratamentos para a obesidade mórbida, mostra efeitos benéficos, tais como a rápida perda de peso e a melhora de comorbidades associadas com a obesidade. Por outro lado, a gastroplastia tem como aspecto negativo a possibilidade de promover deficiências nutricionais, além do fato de os indivíduos obesos estarem mais susceptíveis à produção de espécies reativas.

Desta forma, o equilíbrio entre a produção de espécies reativas e a defesa antioxidante, esta última promovida também pelo consumo vitamina C, β -caroteno e vitamina E, são importantes para evitar o desequilíbrio conhecido como estresse oxidativo.

De acordo com a literatura (LAIMER et al., 2002; COTTAM et al., 2004; FAINTUCH et al., 2007) a avaliação do estado inflamatório em obesos, assim como a necessidade de intervenções para tratar a inflamação são essenciais para contribuir na redução das complicações metabólicas e nutricionais após a cirurgia.

Sendo assim, e partindo-se do princípio que a resposta inflamatória e o estresse

oxidativo vistos na obesidade são influenciados pela quantidade de tecido adiposo no organismo e pela deficiência de nutrientes, pretendeu-se com este estudo, avaliar a resposta inflamatória e o estresse oxidativo por um período de 12 meses após a gastroplastia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OBESIDADE E GASTROPLASTIA

Define-se a obesidade como uma condição de deposição de gordura anormal ou excessiva no tecido adiposo, até o ponto em que a saúde possa ser prejudicada (WHO, 2000). Trata-se de um processo indesejável caracterizado pelo balanço energético positivo e que tem como resultado o ganho excessivo de peso. De acordo com a *World Health Organization* (1995), um indivíduo adulto é considerado obeso quando o seu Índice de Massa Corporal (IMC) é igual ou superior a 30 kg/m^2 , independente do sexo.

A obesidade é provavelmente o mais antigo distúrbio metabólico presente na humanidade, havendo relatos de “homens corpulentos” já na Era Paleolítica. Achados históricos revelam a ocorrência da obesidade em múmias egípcias e em esculturas gregas (FRANCISCHI et al., 2000). A partir da década de 60, a obesidade emergiu como problema de Saúde Pública em países desenvolvidos. Recentemente, sua incidência tem aumentado drasticamente tornando-se uma epidemia mundial, atingindo também os países em desenvolvimento (BERNARDI et al., 2005). Trabalhos publicados pela *World Health Organization* (2000) estimam que atualmente cerca de 1,1 bilhões de pessoas têm estado nutricional de pré-obesidade e pelo menos 300 milhões são obesas.

No Brasil, a última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2002-2003) revelou um agravamento no aumento de peso da população em todas as regiões do país independente da classe de rendimento. Em 2003, 40% da população brasileira adulta apresentava excesso de peso e a obesidade esteve presente em 8,9% dos homens adultos e 13,1% nas mulheres. Ainda de acordo com esta mesma pesquisa, em Santa Catarina a prevalência de obesidade foi de 8,0% para homens e 10,4% para mulheres e, especificamente em Florianópolis os valores encontrados foram de 6,2% e 7,9% respectivamente (MONTEIRO et al., 2007).

A etiologia da obesidade é multifatorial, e como tal, pode ser associada e/ou interagir com fatores genéticos, ambientais (estilo de vida sedentário), socioeconômicos, influências comportamentais, psicológicas e hormonais (GAGLIARDI, 2004).

O tratamento convencional da obesidade consiste na restrição do consumo energético total, no aumento da prática de atividade física e, em alguns casos, no uso de fármacos (FRANCISCHI et al., 2000). Entretanto, estudos têm ressaltado que os resultados destes tratamentos para a obesidade classe III mostram-se, de certa forma, decepcionantes em virtude da perda de peso pouco sustentável (KRAL et al., 2002; KRAL & NÄSLUND, 2007; DECKER et al., 2007).

Assim, a gastroplastia surge como uma alternativa a ser considerada para o tratamento da obesidade classe III (DECKER et al., 2007). É indicada desde 1991 pelo *National Institutes of Health* para pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/ m² ou maior que 35 kg/ m² com comorbidades associadas e que não obtiveram sucesso com outras estratégias para perda de peso. Atualmente, segundo o Consenso Multissocietário em Cirurgia da Obesidade (2006), este tratamento também é indicado para pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/ m² associado com comorbidez que tenha obrigatoriamente a classificação “grave” por um médico especialista na respectiva área da doença, além da constatação de “intratabilidade clínica da obesidade”.

Dados coletados em vários países do mundo revelam um aumento de 40.000 para 146.301 no número de gastroplastias no período de 1998 a 2003 (BUCHWALD & WILLIAMS, 2004). Segundo Zhao (2007), o número destes procedimentos cirúrgicos somente nos Estados Unidos aumentou de 13.386 em 1998 para 121.055 em 2004. No Brasil, desde 2001, a gastroplastia foi regulamentada e passou a ser realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com o Ministério da Saúde, desde 2002 foram operados no Brasil 9.945 indivíduos com gastroplastias pelo SUS, sendo gastos R\$ 31,5 milhões. Somente em 2006, foram ultrapassadas 2,5 mil cirurgias (BRASIL, 2007).

As gastroplastias podem ser categorizadas em 3 métodos para a perda de peso: restrição gástrica, má absorção e a combinação destes dois últimos. A restrição gástrica é realizada por meio da criação de uma bolsa gástrica pequena com capacidade aproximada de 30 mL, combinada com a obstrução parcial do estômago. Como exemplos deste método têm-se as técnicas de Gastroplastia Vertical com Bandagem e da Banda Gástrica Ajustável (*Lap Band*) (ZILBERSTEIN et al., 2002; ELDER & WOLFE, 2007).

A má absorção dos nutrientes ocorre devido à Síndrome do Intestino Curto e/ ou pela mistura da bile com o suco pancreático na porção distal do intestino delgado, evitando-se assim, a digestão e absorção normal dos alimentos e nutrientes ao longo deste órgão. As mais conhecidas técnicas são as chamadas Derivações Biliopancreáticas, dentre as quais se podem citar a cirurgia proposta por Scopinaro e uma variação sua, o *Duodenal Switch*. Ambos os

procedimentos podem conter elementos de restrição gástrica os quais parecem não exercer papel significativo na perda de peso (ZILBERSTEIN et al., 2002; ELDER & WOLFE, 2007).

A gastroplastia com *by-pass* em *Y de Roux*, também conhecida como operação de Capella ou Fobi-Capella, é um procedimento que associa a restrição gástrica à má absorção dos nutrientes. Neste procedimento é criada uma pequena bolsa gástrica proximal e a alça do jejuno proximal que é desviada juntamente com a porção remanescente do estômago sofre anastomose a uma distância de 75 a 150 cm da bolsa gástrica, formando o *by-pass* em *Y de Roux* (ZILBERSTEIN, 2002; ELDER & WOLFE, 2007; KRAL & NÄSLUND, 2007). Estudos recentes relatam que esta técnica é a mais efetiva em induzir e manter a perda de peso (SJÖSTRÖM et al., 2004; MITCHELL & COURCOULAS, 2005).

Entre os efeitos benéficos da gastroplastia, destacam-se a eficácia na perda de peso (BUCHWALD et al., 2004; MAGGARD et al., 2005) e o controle das comorbidades (CHRISTOU et al., 2004). Aproximadamente 80% dos pacientes submetidos ao *by-pass* em *Y de Roux* perdem em média no primeiro ano de cirurgia cerca de 60 a 80% do excesso de peso, experimentando uma manutenção de 50 a 60% ao longo dos anos subsequentes (PORIES et al., 1995). Segundo Christou et al., (2004) o procedimento cirúrgico ao longo de 5 anos diminui significativamente o risco relativo para o aparecimento de cânceres e doença respiratória (76%), doenças cardiovasculares (82%), endócrinas (65%), infecciosas (77%) e músculo-esqueléticas (59%).

Por outro lado, a gastroplastia pode levar o paciente a uma série de complicações cirúrgicas, metabólicas e nutricionais (KRAL & NÄSLUND, 2007). Dentre as complicações cirúrgicas, as mais comuns são a ocorrência de estenose da gastrojejunostomia, o aparecimento de úlceras gástricas, fístulas gastroesofágicas, hérnia incisional, obstrução intestinal, deiscência da sutura e infecções na ferida operatória (KRAL & NÄSLUND, 2007; DECKER et al., 2007).

As complicações metabólicas mais comumente observadas são a *Síndrome de Dumping* e as ocorrências de vômitos e alterações intestinais. A *Síndrome de Dumping* é causada pela rápida passagem de um alimento rico em carboidrato pelo o intestino delgado e se caracteriza pela presença de dor abdominal, cólicas, palpitações, taquicardia ou hipotensão. A ocorrência de vômitos é freqüente em aproximadamente 69% dos pacientes, mas a verdadeira prevalência dos sintomas intestinais ainda permanece em estudo (DECKER et al., 2007).

As deficiências nutricionais pós-cirurgia podem surgir por alterações na ingestão e/ ou absorção de nutrientes. As técnicas restritivas levam à deficiência de nutrientes devido à ingestão insuficiente ou pelos frequentes episódios de vômito (CHAVES et al., 2002). Os

procedimentos que causa má-absorção promovem a deficiência de nutrientes pelo fato de o estômago, o duodeno e o jejuno proximal serem importantes sítios de absorção. Baixas concentrações de ferro, vitamina B₁₂, vitaminas lipossolúveis, cálcio e proteínas são predominantes após estes procedimentos (ALVAREZ - LEITE, 2004; DECKER et al., 2007).

As deficiências de vitamina C, β-caroteno e vitamina E, por diminuição da ingestão ou má absorção, podem comprometer as funções imunológicas e cognitivas do organismo. Estes constituintes dietéticos são considerados antioxidantes, tendo função de bloqueadores de espécies reativas e de constituintes enzimáticos, auxiliando a diminuir danos às células e tecidos (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999a). Por este motivo, o acompanhamento nutricional dos pacientes submetidos à gastroplastia para monitoramento e aconselhamento para suplementação é de extrema importância para evitar tais deficiências.

2.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Todos os organismos vivos possuem mecanismos adaptativos para responder a estímulos agressivos no sentido de manter a homeostase. Nos vertebrados, esta resposta inclui uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas. Uma definição clássica para inflamação a coloca como um processo patológico caracterizado por lesão ou destruição de tecidos, causada por uma variedade de reações químicas e citológicas, além de reações sistêmicas (WHITE, 1999).

A resposta inflamatória consiste basicamente de dois componentes principais: uma reação vascular e uma reação celular/ tecidual. A reação vascular caracteriza-se pelo aumento do suprimento sanguíneo para as áreas afetadas, além do aumento da permeabilidade capilar que permite que moléculas de grande peso molecular, tais como anticorpos, possam atravessar o endotélio. As modificações vasculares que permitem essas alterações acontecem principalmente nas arteríolas e nas vênulas. Nas arteríolas, o relaxamento da musculatura lisa promove a vasodilatação, permitindo assim um maior fluxo sanguíneo para a região lesionada. Nas vênulas, é a contração das fibras de actina e miosina presente no endotélio que promove espaço para a migração das células do sistema imune e das moléculas do leito vascular (LAWRENCE & GILROY, 2007).

O evento celular caracteriza-se pela migração de variados tipos celulares. As células circulantes incluem os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos, basófilos e plaquetas. As células do tecido conjuntivo constituem-se em mastócitos, fibroblastos, macrófagos locais

e linfócitos. A matriz extracelular consiste de proteínas fibrosas estruturais (colágeno, elastina), glicoproteínas de adesão (fibronectina, laminina, colágeno não-fibrilar, tenascina e outras) e proteoglicanos (GRUYS et al., 2005).

Mediada por diferentes mecanismos, a resposta inflamatória pode ser dividida em duas fases distintas: a) fase aguda - evento transitório, de início rápido, com duração curta e caracterizada pela presença de exsudação de fluido e proteínas plasmáticas (edema) e a migração de leucócitos, predominantemente de neutrófilos; b) fase crônica - com duração maior e histologicamente associada com a presença de linfócitos e macrófagos, proliferação de vasos sanguíneos, degeneração tissular e reparação fibrótica (LAWRENCE & GILROY, 2007).

As características fisiológicas do processo inflamatório são iniciadas e reguladas por substâncias denominadas mediadores inflamatórios. Na maioria das vezes, os mediadores inflamatórios agem localmente no sentido de restringir as conseqüências e a extensão do dano tecidual. Neste caso, o processo inflamatório tem apenas repercussões locais. No entanto, quando esta capacidade homeostática local é superada, pela magnitude do estímulo agressor ou pela insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória pode se manifestar de modo sistêmico em todo o organismo e pode ter graves conseqüências. Como exemplo de casos pelo quais as reações inflamatórias são potencialmente prejudiciais, pode-se citar as doenças crônicas, tais como a artrite reumatóide, a aterosclerose e a fibrose pulmonar (KARIN et al., 2006).

Os mediadores inflamatórios incluem proteases, constituintes do sistema complemento, sistema de cininas, sistema fibrinolítico e sistema de coagulação; mediadores liberados por fosfolipídeos (prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaqueta); e outros mediadores como histamina, serotonina, substância P, neurocinina, fatores de transcrição, óxido nítrico (NO), proteína C reativa (PCR) e mieloperoxidase (MPO), além das citocinas (EISERICH et al., 2002; CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002; LAWRENCE & GILROY, 2007).

O sistema complemento é um sistema auxiliar ao sistema imune para a defesa do organismo com papel importante na imunidade humoral e na inflamação. Quando ativado, o sistema complemento origina vários fragmentos com diferentes características e funções específicas. São várias as funções exercidas por este sistema, tais como: fagocitose, opsonização, quimiotaxia de leucócitos, liberação de histamina dos mastócitos e basófilos e de espécies ativas de oxigênio pelos leucócitos, vasoconstrição, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade dos vasos, agregação plaquetária e citólise (FRANK & FRIES,

1991; JEAN-BAPTISTE, 2007).

O sistema de cininas é responsável pela ativação da calicreína, que leva à quebra enzimática do cininogênio em cinina, promovendo aumento da permeabilidade vascular. Gera também o mediador bradicinina, um nonapeptídeo que causa vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa (CAMPBELL, 2000).

O sistema de coagulação envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Esta transformação libera vários peptídeos que atuam no processo inflamatório como fatores quimiotáticos. A formação do coágulo de fibrina se mostra importante por impedir o extravasamento do sangue e reduzir a entrada de partículas estranhas no local lesionado. Quando o tecido está restaurado, a plasmina, enzima do sistema fibrinolítico, cliva a fibrina dissolvendo o coágulo e permitindo que o sangue volte a fluir normalmente (LAWRENCE & GILROY, 2007).

A histamina e a serotonina consistem em produtos pré-estocados e liberados pelos mastócitos e basófilos que realizam primariamente o aumento da permeabilidade vascular e a vasodilatação da reação inflamatória. Os mastócitos também liberam mediadores de ação lenta, derivados do ácido aracônico e conhecidos como leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos. Estas substâncias são produtos da lipooxigenase ou ciclooxigenase e possuem potente efeito vaso regulador, influenciam na redução da resistência vascular e podem agir como fatores quimiotáticos (LAWRENCE et al., 2002).

O NO é uma molécula produzida em diversas células através da oxidação da L - arginina. Dependendo do tipo de célula, sua produção é catalizada por uma das três isoformas da enzima NO sintase (NOS): neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) ou induzida (iNOS) (OLSZANECKA-GLINIANOWICZ et al., 2004). O NO é responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo tecidual e controle do extravasamento, além de exercer importante função vasodilatadora. Além disso, faz parte do arsenal de primeira defesa do organismo, atuando com propriedade tóxica contra microrganismos invasores por meio de ação bactericida, antiparasítica e antiviral (FLORA FILHO & ZILBERSTEIN, 2000; CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002). A avaliação dos metabólitos do óxido nítrico (NOx) (nitrito e nitrato) são importantes marcadores da atividade celular endotelial (CHOI et al., 2001).

A MPO é uma enzima secretada durante ativação leucocitária e liberada principalmente por neutrófilos. Possui ação antimicrobiana, atuando como um agente oxidante e formador de espécies reativas. A MPO é reconhecida como um importante mediador que facilita a ativação de leucócitos e moléculas de adesão. Atua também como fator modulador da sinalização

vascular e da função vasodilatadora do NO durante a inflamação por regular sua biodisponibilidade no endotélio vascular. Está envolvida ainda como fator predominante na iniciação da peroxidação lipídica. Concentrações elevadas de MPO estão associadas com eventos cardiovasculares (EISERICH et al., 2002).

As citocinas são descritas, de acordo com McDermott (2001), como proteínas farmacologicamente ativas, com peso molecular relativamente baixo, e que podem ser secretadas por células que alteram suas próprias funções (efeito autócrino) ou por células que irão alterar funções de células adjacentes (efeito parácrino). As citocinas exercem múltiplas atividades biológicas e muitas vezes, diferentes citocinas podem ter a mesma ação, fato que revela certa redundância nos sistemas inflamatório e imune (COPPACK, 2001).

As citocinas são liberadas predominantemente pelos monócitos/ macrófagos e linfócitos, mas também podem ser secretadas por células adiposas, células epiteliais, células endoteliais, e células da glia. Os monócitos circulantes no sangue e os macrófagos presentes nos tecidos, quando ativados, liberam citocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1). Os linfócitos T helper 1 secretam as citocinas ou linfocinas Interferon- γ , TNF- α , interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3) e interleucina-12 (IL-12). Com a liberação destes mediadores ocorre uma resposta basicamente intracelular, cuja principal função é erradicar patógenos intracelulares fagocitados, por exemplo, por macrófagos. As células T helper 2, estimuladas por linfócitos B, secretam interleucina-3 (IL-3), interleucina 4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10) e atuam principalmente contra infecções parasitárias (COPPACK, 2001).

Na inflamação sistêmica, o fígado é o principal alvo dos mediadores inflamatórios, liberando metabólitos essenciais para a defesa de primeira linha no sítio de inflamação. Por meio de seus receptores específicos, o hepatócito responde a quatro tipos de mediadores da resposta inflamatória: citocinas do tipo IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β); citocinas do tipo IL-6 (IL-6, IL-11, fator inibitório de leucemia, oncostatina M e fator neurotrófico ciliar; glicocorticóides; e fatores de crescimento) (KNOLLE & GERKEN, 2000).

As citocinas tipo IL-1 estimulam a produção hepática da proteína C reativa (PCR), do componente C3 do complemento, haptoglobina, amilóide sérico A (SAA) e aglicoproteína ácida (GRUYS et al., 2005). Já as citocinas do tipo IL-6 estimulam os hepatócitos a liberarem, além destas proteínas citadas, o fibrinogênio, a haptoglobina, α 1-antiquimiotripsina, α 1-antitripsina, α 2-macroglobulina e a ceruloplasmina. Os glicocorticóides, por sua vez, agem sinergicamente com as citocinas do tipo IL-1 e IL-6 estimulando a produção de algumas proteínas de fase aguda. No entanto, sua ação mais

importante é a de inibir a produção de citocinas pelos macrófagos e células endoteliais, impedindo que sua ativação continuada tenha conseqüências lesivas aos tecidos. Os fatores de crescimento modulam a resposta hepática às linfocinas (GRUYS et al., 2005).

De maneira geral, as citocinas secretadas pela T helper 2 antagonizam a produção e as ações fisiológicas das citocinas do tipo IL-1 e IL-6. Deste modo, parece que estas citocinas (principalmente IL-4 e IL-10) são extremamente importantes para regular o término da resposta inflamatória (WHITE, 1999; KNOLLE & GERKEN, 2000).

Diante do exposto, a resposta inflamatória é benéfica quando atua na tentativa de controlar os danos teciduais locais. No entanto, quando a inflamação torna-se sistêmica, como é o caso da obesidade, ela pode trazer graves conseqüências ao organismo.

2.3 MEDIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA OBESIDADE

Uma característica especial dos mamíferos é sua capacidade de armazenar energia a fim de garantir sua sobrevivência em momentos de escassez alimentar. Para manter as funções vitais, humanos e outros animais absorvem mais moléculas energéticas do que o requerido para as atividades metabólicas imediatas e estocam o excesso. Este estoque pode ser constituído por proteínas, carboidratos (sob a forma de glicogênio) ou lipídios (sob a forma de triglicérides), mas são estes últimos que fornecem a maior quantidade de calor por unidade de massa quando são oxidados (AHIMA & FLIER, 2000). Portanto, é o tecido adiposo o principal estoque de energia do organismo humano.

No corpo humano podem ser visualizados dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco e o tecido adiposo marrom. O tecido adiposo marrom é especializado na produção de calor e, portanto, tem a importante função de regular a temperatura corporal. Nos humanos adultos, os estoques deste tipo de tecido estão praticamente ausentes, sendo encontrados em regiões como pescoço, ombros, coluna vertebral, e vasos sanguíneos. No recém nascido, a quantidade de tecido marrom é mais significativa, podendo representar até 5% do peso total. (FANTUZZI, 2005; FONSECA-ALANIZ et al., 2006). O tecido adiposo marrom caracteriza-se por adipócitos com 60 µm de diâmetro, presença de várias gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos, citoplasma relativamente abundante e núcleo esférico e ligeiramente excêntrico e um grande número de mitocôndrias. É a alta concentração de citocromo oxidase dessas mitocôndrias que contribui para a coloração mais escurecida do tecido (CANNON & NEDERGAARD, 2004).

O tecido adiposo branco representa a maior parte do tecido adiposo no organismo humano e, como já citado, é o principal local de armazenamento de energia. Está localizado em diversas regiões do corpo envolvendo ou se infiltrando em órgãos e estruturas internas, e conferindo assim, proteção mecânica contra choques e traumatismos externos. Além disso, pela larga distribuição é um excelente isolante térmico, com papel importante na manutenção da temperatura corporal (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). A presença de adipócitos grandes, com 90-100 µm de diâmetros e que podem alterar seu tamanho de acordo com a quantidade de triglicéride acumulada, é uma característica do tecido adiposo branco (AHIMA & FLIER, 2000).

O tecido adiposo branco vem sendo considerado nos últimos 10 a 15 anos um órgão endócrino ativo com uma alta atividade metabólica. Os adipócitos secretam inúmeros compostos protéicos e não protéicos, chamados de adipocinas, que modulam o comportamento funcional do tecido adiposo e de outros tecidos, ao mesmo tempo em que criam mecanismos de *feedback* entre eles. (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; MINER, 2004). Como exemplo deste mecanismo pode-se citar o *feedback* negativo entre adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória e IL-6 e TNF- α , que são adipocinas pró-inflamatórias. Concentrações reduzidas de adiponectina foram fortemente correlacionadas com elevação de IL-6, TNF- α em indivíduos obesos (MONHAN et al., 2005).

Sob influência de diversos sinais, como insulina, cortisol e catecolaminas, o tecido adiposo secreta uma grande variedade de adipocinas, as quais podem exercer diversas funções, como por exemplo no sistema reprodutor, através do estrógeno; no controle da fome e saciedade, como no caso da leptina; no sistema cardiovascular, com o angiotensinogênio e o inibidor do plasminogênio ativado 1 (PAI-1); e no sistema imunológico e na resposta inflamatória, através da liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α (RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Neste contexto, a obesidade vem sendo considerada nos últimos anos como uma condição inflamatória crônica pelo fato de haver uma maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias em virtude da quantidade excessiva de tecido adiposo (VISSER et al., 1999; SEWTER et al., 1999; COTTAN et al., 2003; FAINTUCH et al., 2007), principalmente na região visceral (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004). Estudos têm mostrado que a secreção de adipocinas e mediadores pró-inflamatórios encontram-se aumentados em indivíduos obesos (BRUUN et al., 2003; KOPP et al., 2003; HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; AYGUN, et al., 2005) e está associada com a manifestação de doenças metabólicas, tais como resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e cânceres

(FRANCISCHI et al., 2000; KRAL et al., 2002; VENDRELL et al., 2004).

O estudo de Aygun et al., (2005), o qual comparou concentrações de citocinas pró-inflamatórias e leptina entre crianças obesas e não-obesas mostrou que, independente da presença de comorbidades e dos hábitos de alcoolismo e tabagismo os quais induzem um ambiente inflamatório, a obesidade eleva a concentração sérica dos marcadores inflamatórios, estando altamente correlacionados com o peso corporal.

A inflamação na obesidade é caracterizada especialmente pela secreção aumentada de IL-6, TNF- α , PCR e infiltração leucocitária (COSTA & DUARTE, 2006).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando o acúmulo de gordura e interferindo em processos como a homeostase glicêmica e o metabolismo de lipídios (FANTUZZI, 2005). A ação sobre a glicemia ocorre pelo fato de o TNF- α promover a diminuição de transportadores de glicose (GLUT-4) funcionalmente disponíveis, da fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-1) e da fosforilação específica do receptor da insulina, reduzindo assim a resposta à insulina e promovendo o aumento da glicemia. Sobre o tecido adiposo, o TNF- α possui ação reguladora através da diminuição da diferenciação dos pré-adipócitos e pela indução a apoptose e lipólise, via ativação da lipase lipoprotéica (LLP) e da acetil coenzima A sintetase (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; COSTA & DUARTE, 2006). Sabe-se ainda que os ácidos graxos livres provenientes da lipólise na gordura visceral, liberados em grande quantidade na circulação portal, têm papel definitivo na gênese da resistência tecidual à ação insulínica, tanto em nível hepático como periférico (RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Dado que TNF- α está originalmente caracterizado como um fator indutor de caquexia, as altas concentrações deste mediador na obesidade parece algo paradoxal. Entretanto, é importante avaliar que ambos os estados de caquexia e obesidade são condições inflamatórias, e por isso não seria surpreendente que mediadores inflamatórios, como o TNF- α , esteja envolvido em ambos os processos (FANTUZZI, 2005).

No estudo de Montague et al., (1998), o qual comparou indivíduos com índice de massa corporal (IMC) entre 19 - 24 kg/ m², com indivíduos obesos (IMC entre 32 - 54 kg/ m²), verificou-se correlação positiva entre a secreção de TNF- α e IMC, sugerindo que quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maiores as concentrações séricas de TNF- α . Concentrações elevadas de TNF- α em obesos estão associadas ao aumento de IL-6, PCR e PAI-1 (VENDRELL et al., 2004; AYGUN et al., 2005) podendo assim caracterizar-se o conjunto destas alterações como um “estado inflamatório”.

O TNF- α também está envolvido no processo inflamatório da aterogênese e

hipertensão arterial. Ele participa da migração de monócitos e sua conversão em macrófagos na parede endotelial, por meio da ativação do fator de transcrição nuclear *kappa*- β (NF κ - β), que modula uma série de mudanças inflamatórias no tecido vascular, como a expressão da molécula de adesão na superfície das células endoteliais e musculares lisas (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004). Além disso, induz a hipertrigliceridemia por meio do estímulo da síntese de lipoproteína de muito baixa intensidade (VLDL) paralelamente à diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) (GAGLIARDI, 2004).

O TNF- α é um dos principais mediadores que promove o aumento da produção de NO na resposta inflamatória observada na obesidade. As enzimas eNOS e iNOS estão presentes no tecido adiposo humano no qual encontram-se em atividade aumentada. Assim tanto TNF- α quanto o NO parecem estar em concentrações elevadas em indivíduos com sobrepeso e obesidade (OLSZANECKA-GLINIANOWICZ et al., 2004). A concentração sérica de metabólitos de NO (nitritos e nitratos) avaliada em adolescentes de 14 a 19 anos mostrou que a produção de NO encontra-se aumentada nos obesos e fortemente correlacionada com a quantidade de tecido adiposo (CHOI et al. 2001)

A IL-6, como citocina pró-inflamatória, também exerce efeito sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios. Sua principal fonte é o tecido adiposo, especialmente na gordura visceral. A IL-6 é secretada por macrófagos e adipócitos, sendo estes últimos responsáveis por 30% da sua secreção, mas também pode ser liberada em nível de hipotálamo onde parece ter papel na regulação do apetite e no gasto energético (FANTUZZI, 2005). Sua ação no tecido adiposo acontece pela inibição da lipólise. É considerada marcador de resistência à insulina e atua de forma semelhante ao TNF- α em inibir receptores de glicose e insulina e no aumento da produção de triglicérides (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; COSTA & DUARTE, 2006).

As concentrações elevadas de IL-6 na obesidade estão associadas com a expressão aumentada de proteína-C reativa (PCR), já que IL-6 é o principal mediador que estimula a expressão do gene para PCR (COPPACK, 2001). Tal conclusão foi observada inicialmente por Visser et al., (1999) em um estudo que avaliou as concentrações de PCR em indivíduos adultos com sobrepeso e obesidade. Num estudo similar (KOPP et al., 2003) verificou-se que as concentrações séricas de IL-6 e PCR eram elevadas em pacientes com obesidade mórbida e significativamente correlacionados com resistência à insulina. Neste mesmo estudo, o processo de emagrecimento pós-gastroplastia diminuiu significativamente as concentrações séricas destes marcadores, assim como melhorou a tolerância à glicose.

A PCR em quantidades elevadas está positivamente correlacionada com quantidades

elevadas de marcadores de peroxidação lipídica, o que relaciona a obesidade com a presença de estresse oxidativo (BLOCK et al., 2002).

A contagem total de leucócitos em pacientes obesos encontra-se alterada, ocorrendo elevação da contagem de monócitos e neutrófilos (KULLO et al., 2002). Estas células liberam espécies reativas de oxigênio tais como ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroxila ($\cdot OH$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e NO além de liberarem a enzima mieloperoxidase (MPO). O sistema NADPH oxidase/ MPO produz H_2O_2 , além de cloroaminas (oxidantes de longa vida) e aldeídos reativos. Estas espécies reativas possuem ação antimicrobiana, e podem causar danos às membranas de células sadias. A contagem total de neutrófilos e a MPO em concentrações elevadas podem ser considerados importantes marcadores da resposta inflamatória e podem ser considerados juntos com outros marcadores tais como amilóide sérico A e citocinas, preditores de eventos cardiovasculares (SANTOS et al., 2003; VINCENT & TAYLOR, 2006).

Apesar da evolução a respeito dos conhecimentos sobre as moléculas secretadas pelo tecido adiposo, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos de ação e as interações entre as adipocinas. O que se cogita até o presente momento, é que a normalização das concentrações destas substâncias no organismo por meio da perda de peso, pode conduzir à correção das manifestações clínicas associadas com a obesidade (KOPP et al., 2003).

2.4 ESPÉCIES REATIVAS, SISTEMAS ANTIOXIDANTES E ESTRESSE OXIDATIVO

Em 1954 Gerschman publicou uma teoria a qual relatava que o oxigênio poderia promover efeitos tóxicos quando presente nas suas formas reduzidas. Em 1956, Denham Harman et al., propuseram o conceito de radicais livres como substâncias reativas que possuem papel importante no processo de envelhecimento.

Os radicais livres de oxigênio, nitrogênio ou cloro são definidos como moléculas ou fragmentos de moléculas que contêm um ou mais elétrons não emparelhados no orbital atômico ou molecular mais externo. Estes elétrons não pareados promovem reatividade nestas moléculas (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999b).

Algumas substâncias com propriedades reativas não apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada. Por este motivo, o termo radical livre não é o ideal para designar de maneira geral estes agentes reativos. Assim, o termo espécies reativas é considerado o mais apropriado (FERREIRA & MATSUBARA, 1997).

As espécies reativas são produtos normais do metabolismo celular. São produzidas pelo sistema de elétrons localizado na membrana mitocondrial, pela ação das enzimas xantina oxidase, citocromo P450-oxidase, monoaminoxidase, ciclooxygenase e lipoxigenase, e pelo sistema de fagócitos NADPH oxidase/ MPO (HALLIWELL, 1997). Fontes externas como os constituintes dietéticos, a radiação ultravioleta, os gases radioativos e os poluentes ambientais também podem contribuir para o aumento de substâncias oxidantes (FREI et al., 1994).

Os efeitos benéficos das espécies reativas ocorrem quando estão em baixa ou moderada concentração e consistem, por exemplo, na defesa contra agentes infecciosos e na ativação de sistemas de sinalização celular. Entretanto, quando existe uma produção exacerbada de espécies reativas e/ ou uma deficiência de antioxidantes enzimáticos ou não enzimáticos necessários para neutralizar essas substâncias, tem-se uma situação conhecida como estresse oxidativo. Os prejuízos causados pelo excesso de espécies reativas consistem em danos celulares que podem atingir lipídeos de membranas, carboidratos, proteínas e DNA, promovendo a inibição de reações naturais do organismo. O estresse oxidativo é atualmente associado com inúmeras doenças crônicas, tais como câncer, diabetes *mellitus*, obesidade, doenças cardiovasculares, desordens neurodegenerativas e também com o processo de envelhecimento (VINCENT & TAYLOR, 2006; VALKO et al., 2007).

As espécies reativas de oxigênio representam uma classe importante de substâncias oxidantes no organismo vivo. Cerca de 95% do oxigênio produzido durante o metabolismo aeróbico é utilizado para a produção de energia, mas o restante não é totalmente oxidado em água e gera espécies reativas. As principais formas incluem $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$, H_2O_2 , e o oxigênio *singlet* (1O_2) (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999b; VINCENT & TAYLOR, 2006; VALKO et al., 2007).

O $O_2^{\bullet-}$ é, dentre estas principais formas, a que menos apresenta capacidade de oxidação, com pouca reatividade em soluções aquosas. Ocorre em quase todas as células aeróbicas, produzido principalmente na cadeia respiratória mitocondrial e durante a ativação de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. Apesar de pouco reativo, $O_2^{\bullet-}$ é considerado uma espécie reativa de oxigênio primária, com capacidade de interagir com outras moléculas gerando as espécies reativas de oxigênio secundárias, principalmente por meio de processos catalisados por enzimas ou metais (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999b; FERREIRA & MATSUBARA, 1997; VALKO et al., 2007).

O $\bullet OH$ é a espécie reativa de oxigênio mais reativa do sistema biológico. Tem a capacidade de se combinar rapidamente com metais durante as reações de Fenton e de Haber-Weiss, e também com outros radicais, podendo atingir e destruir membranas celulares,

proteínas e causar mutações em ácidos nucleicos (FERREIRA & MATSUBARA, 1997; VALKO et al., 2007).

O H_2O_2 , por sua vez, apesar de não ser um radical livre, por não possuir elétrons desemparelhados na última camada, é bastante tóxico e deletério. O H_2O_2 tem vida longa e é capaz de atravessar a membrana nuclear induzindo danos na molécula de DNA, além de participar das reações que produzem $\cdot OH$ (ANDERSON, 1996). Os peroxissomos são um dos principais locais no qual o consumo de oxigênio leva à produção de H_2O_2 ; entretanto, a organela também possui enzimas antioxidantes que mantêm o equilíbrio em seu interior. A lesão em peroxissomos promove o extravasamento de H_2O_2 para o citosol, contribuindo assim para um significativo aumento do estresse oxidativo na célula. Adicionalmente, a MPO também converte H_2O_2 a partir de 2 moléculas de $O_2^{\cdot -}$ e na presença de uma hialida (como o cloreto), em ácido hipocloroso. Esta reação elimina microrganismos a partir da oxidação de membrana (EISERICH, 2002).

A forma excitada do oxigênio molecular é o oxigênio *singlet* (1O_2). Não se trata de um radical livre, pois não possui elétrons desemparelhados em sua última camada. Parece ter ações em alguns eventos biológicos, mas poucas doenças foram relacionadas à sua presença (FERREIRA & MATSUBARA, 1997).

Dentre as espécies reativas de nitrogênio, o NO apresenta-se abundante no organismo humano e atua como sinalizador molecular em uma série de processos fisiológicos, incluindo neurotransmissão, regulação da pressão arterial, relaxamento da musculatura lisa e regulação do sistema imune. O NO tem vida média de apenas alguns segundos e é solúvel tanto no ambiente lipídico quanto no aquoso. Ao reagir com o oxigênio e água, libera ânions nitrito e nitrato. Sua reação com o $O_2^{\cdot -}$ promove a liberação de peróxido nitrito ($ONOO^{\cdot -}$), que é um potente agente oxidante capaz de causar fragmentação de DNA e oxidação lipídica (CARR et al., 2000).

Diante da exposição às diversas fontes de espécies reativas, o organismo humano possui mecanismos de defesa para evitar danos maiores provocados por estas substâncias. Os mecanismos de defesa consistem de sistemas e substâncias conhecidas como antioxidantes. O termo antioxidante pode ser definido como, uma substância que, mesmo quando presente em baixas concentrações, comparada aos substratos oxidáveis, retarda ou previne significativamente a oxidação destes substratos (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999a).

As defesas antioxidantes de origem enzimática incluem a superóxido dismutase (SOD), a glutatona peroxidase (GPx) e a catalase (CAT). As de origem não-enzimáticas são representadas, por exemplo, pelo ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E),

glutathiona reduzida (GSH), carotenóides, flavonóides (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999a).

A SOD converte $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 e possui duas isoformas, a cobre-zinco (CuZn-SOD) presente no citosol, lisossomas, núcleo e espaço entre as membranas interna e externa da mitocôndria e a manganês (Mn-SOD) localizada na mitocôndria. Já a CAT, atua na decomposição de H_2O_2 a oxigênio e água. Esta enzima é encontrada no peroxissoma, a organela responsável pela desintoxicação celular, oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e que é fonte de peróxidos orgânicos, produtos carbonílicos e 1O_2 ; e também nas mitocôndrias das células do tecido cardíaco (VALKO et al., 2007).

A GPx atua sobre peróxidos em geral (VINCENT & TAYLOR, 2006). Possui quatro sub formas: GPx1, GPx2, GPx3 e GPx4, as quais são encontradas em diferentes tecidos e exercem ação sobre diferentes substratos. Esta família de enzimas possui uma característica importante, apresentando um resíduo de cisteína contendo selênio covalentemente ligado ao restante da enzima. Além disso, utiliza o tripeptídeo GSH como doador de elétrons para a redução do H_2O_2 e outros peróxidos orgânicos. O tripeptídeo glutathiona, após ser oxidado, pode retornar à sua forma reduzida pela ação da enzima glutathiona redutase (ROVER JÚNIOR et al., 2001).

O sistema antioxidante não enzimático é formado por muitas substâncias, com destaque para a GSH, tocoferóis, ascorbato, ácido úrico e β -caroteno, além de proteínas de transporte de metais de transição, como a transferrina (transporte do ferro) e a ceruloplasmina (transporte do cobre e oxidação do ferro) (VALKO et al., 2007).

A GSH é um tripeptídeo considerado o principal composto antioxidante intracelular. Consiste no único tiol não protéico presente em espécies aeróbias e seu papel intracelular antioxidante inclui a desintoxicação de xenobióticos e de espécies reativas de oxigênio (VASCONCELOS et al., 2007).

Além disto, verifica-se que outras substâncias não-enzimáticas importantes na defesa antioxidante dependem de substâncias derivadas da alimentação, tais como zinco, cobre, selênio, vitamina E, vitamina C e carotenóides. Sendo assim, os antioxidantes obtidos da alimentação como os minerais e as vitaminas mostram-se extremamente importantes nas ações contra as espécies reativas (SIES & STAHL, 1995; BIANCHI & ANTUNES, 1999).

Quando a produção de espécies reativas supera as defesas antioxidantes, são vários os efeitos destas substâncias no sistema biológico (SIES & STAHL, 1995).

Nos carboidratos, o $\cdot OH$ reage com $(CHOH)_n$ levando à quebra da cadeia de importantes moléculas, tais como o ácido hialurônico. Nos ácidos nucléicos, as espécies

reativas de oxigênio reagem com a desoxirribose, as bases purínicas e pirimidínicas ocasionando a quebra da cadeia do DNA, a ligação cruzada entre as fitas e modificações nas suas bases levando a mutação e apoptose (VASCONCELOS et al., 2007).

As proteínas têm muitos sítios reativos. Durante o estresse oxidativo, ocorre a fragmentação das cadeias e oxidação de muitos aminoácidos, com produção de compostos carbonilados. Além disso, as proteínas que contêm sítios de ligação com metais podem passar por processos reversíveis de oxidação e redução, os quais podem produzir sinais que são reconhecidos por proteases celulares específicas que destroem tais proteínas marcadas (VASCONCELOS et al., 2007).

A peroxidação de lipídios de membrana é causada pela ação de uma espécie reativa que retira um átomo de hidrogênio de um ácido graxo poliinsaturado, deixando um elétron desemparelhado no carbono, caracterizando a etapa de iniciação. Este radical é estabilizado por rearranjo molecular, formando um dieno conjugado. Este dieno conjugado reage com O₂ e forma o radical peroxila, que por sua vez, tende a retirar átomo de H de outro ácido graxo poliinsaturado, caracterizando a reação em cadeia da etapa de propagação. A combinação do radical peroxila com o H[•] abstraído, gera LOOH. A terceira e última etapa da peroxidação lipídica, a etapa de terminação instala-se com a neutralização dos radicais formados por ação de antioxidantes lipossolúveis (α -tocoferol, β -caroteno). Todas estas modificações oxidativas alteram a fluidez e a permeabilidade da membrana, promovendo expansão do líquido intracelular e risco de ruptura da membrana da célula e também das organelas, com conseqüente morte celular (SIES & STAHL, 1995).

As substâncias envolvidas no binômio antioxidante/ pró-oxidante podem ser quantificadas associando as técnicas bioquímicas tradicionais de amostragem e determinação espectrofotométrica, técnicas cromatográficas, eletroanalíticas, de ressonância magnética e espectrometria de massas. Os métodos espectrofotométricos e cromatográficos são geralmente empregados para medir atividade enzimática (SOD, CAT e GPx) e/ ou a concentração de tripeptídeos: glutationa total (GT), reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) e aldeídos, como o malondialdeído (MDA). Estas medidas podem ser realizadas em tecidos, sangue e outros fluidos, como urina e saliva (FERREIRA & MATSUBARA, 1997).

2.5 VITAMINA C, β -CAROTENO E VITAMINA E COMO ANTIOXIDANTES

A vitamina C, o β -cariteno e a vitamina E estão entre os principais nutrientes da dieta com função antioxidante. Estas vitaminas têm recebido uma atenção considerável nos estudos

clínicos de prevenção de câncer e doença cardiovascular em virtude do seu potencial em proteger as células dos danos oxidativos ocasionados por estas doenças (VINCENT & TAYLOR, 2006).

O termo vitamina C, criado em 1938, é usado para descrever de maneira geral todos os compostos que exibem atividade biológica do ácido ascórbico (MANELA-AZULAY et al., 2003).

A vitamina C ocorre naturalmente nos alimentos sob 2 formas: forma reduzida (designada ácido ascórbico) e a forma oxidada (conhecida como ácido dehidroascórbico). No organismo estas duas formas apresentam-se na forma ionizada e são chamados então de ascorbato e dehidroascorbato (WILSON, 2005).

Depois de ingerido, o ascorbato necessita de um pH ácido para garantir sua bioatividade. Na presença de um pH mais elevado, o ascorbato sofre processos de oxidação e tornando-se inativo. Cerca de 95% da vitamina C circulante no organismo está sob a forma de ascorbato. Uma primeira oxidação transforma o ascorbato em dehidroascorbato num processo reversível. Quando o dehidroascorbato sofre mais uma oxidação, ele se transforma no ácido 2,3 dicetagulônico, num processo irreversível, que transforma a vitamina C numa forma inativa (HENRY et al., 2005).

No intestino delgado, o ascorbato e o dehidroascorbato são absorvidos principalmente na porção distal. A absorção pode acontecer por difusão passiva, difusão facilitada e transporte ativo, mas os transportes mais utilizados são a difusão facilitada e o transporte ativo. Cerca de 80 a 95% da vitamina C consumida é absorvida pelo organismo quando se ingere 100 mg/ dia. A absorção torna-se diminuída quando elevadas concentrações atingem a mucosa intestinal. O plasma é completamente saturado com doses de 400 mg/ dia, produzindo uma concentração plasmática de 80 μ mols (WILSON, 2005). As principais fontes dietéticas são: acerola, morango, laranja, limão, mamão, goiaba, brócolis, repolho e espinafre (NAIDU, 2003).

De acordo com estudos descritos em *Dietary Reference Intake (DRI's)* (IOM-DRI's, 2000), a recomendação para este antioxidante, aumentou de 60 mg/ dia para 90 mg/ dia para homens e 75 mg/ dia para mulheres. Além disso, ficou estabelecido que indivíduos fumantes necessitassem de uma ingestão de 35 mg/ dia a mais devido ao aumento da produção de espécies reativas pelo fumo.

A vitamina C exerce várias funções. Ela participa na produção e na manutenção do colágeno; aumenta a biodisponibilidade e a absorção do ferro das fontes de ferro não-heme por meio da redução do ferro férrico em ferro ferroso; aumenta a biodisponibilidade do

selênio; participa da hidroxilação da cartinina, essencial para o metabolismo dos ácidos graxos; é cofator da enzima dopamina beta hidroxilase que realiza a conversão de dopamina em norepinefrina; cataliza outras reações enzimáticas que promovem a atividade máxima dos hormônios ocitocina, vasopressina, colecistoquinina e alfa-melanotropina. Entretanto, a propriedade mais importante da vitamina C é a sua função antioxidante (NAIDU, 2003).

O ácido ascórbico é um potente antioxidante hidrossolúvel capaz de sequestrar/neutralizar uma série de espécies reativas de oxigênio, como $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , e $\text{O}_2^{\cdot-}$; além de espécies derivadas de nitrogênio, como NO e $\text{ONOO}^{\cdot-}$, mesmo em concentrações muito baixas. A forma oxidada do ascorbato são os radicais ascorbil e dehidroascorbato, os quais podem ser regenerados pelas enzimas redutases (SIES & STAHL, 1995).

Uma outra função importante do ácido ascórbico é sua capacidade de regenerar outros antioxidantes como o α -tocoferol, promovendo ação protetora a esta substância e aumentando a defesa antioxidante (PADAYATTY et al., 2003).

Além disso, a vitamina C reduz espécies reativas na fase de iniciação da peroxidação lipídica, evitando danos maiores à membrana. Participa também na proteção contra o processo de aterogênese, evitando a oxidação da LDL. A ação antioxidante do ascorbato se estende aos carboidratos, proteínas e ácido nucléicos (PADAYATTY et al., 2003).

Por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que a vitamina C, em baixa concentração e na presença de metais de transição, tais como ferro, pode atuar como molécula pró-oxidante e gerar H_2O_2 e $\cdot\text{OH}$. No entanto, este último efeito parece não ser observado frequentemente *in vivo*, já que o ferro presente no organismo encontra-se acoplado em proteínas como hemoglobina, ferritina e transferrina, diminuindo sua biodisponibilidade para esta reação (NAIDU, 2003).

No estudo randomizado e duplo-cego realizado por pesquisadores, a suplementação com vitamina C diminuiu as concentrações de marcadores de peroxidação lipídica em 126 indivíduos fumantes, com idades entre 20-78 anos e com índice de massa corporal (IMC) acima de $24,99 \text{ kg/m}^2$. No estudo, a suplementação combinada de vitamina C com vitamina E e ácido α -lipóico não mostrou diferença estatística significativa, mostrando-se tão eficiente quanto a suplementação isolada de vitamina C (DIETRICH et al., 2002).

Os carotenóides, por sua vez, são pigmentos coloridos, lipossolúveis, sintetizados por plantas e microrganismos, presentes em alimentos como frutas, vegetais e peixes. Existem mais de 600 tipos de carotenóides e apenas 10% têm atividade pró-vitamina A, que é a capacidade de conversão dos carotenóides em retinol. Os carotenóides mais conhecidos são: β -caroteno, α -caroteno, β -criptoxantina, luteína e zeaxantina e o licopeno. Desses, o β -

caroteno é o mais potente precursor de retinol (KIRSH et al., 2006).

O β -caroteno por meio de sua atividade de pró vitamina A, tem potencial para formar 2 moléculas de retinol (PAIVA & RUSSELL, 1999). Suas principais fontes dietéticas são: cenoura, damasco, manga, pimenta vermelha, espinafre e brócolis (VOUTILAINEN et al., 2006).

Após o consumo de alimentos fontes de carotenóides, estes nutrientes são liberados da matrix do alimento e incorporados em micelas de ácido biliar. A quantidade de carotenóides incorporada nas micelas depende da polaridade do carotenóide e da composição e saturação dos ácidos graxos contidos nas micelas. Os carotenóides são absorvidos na mucosa do intestino delgado (principalmente no duodeno) por difusão passiva e são então incorporados nos quilomicrons. A conversão do β -caroteno em retinol acontece no fígado (YEUM & RUSSELL, 2002).

A quantidade de carotenóides na dieta é difícil de estimar, particularmente porque os métodos utilizados para a elaboração de tabelas de composição de alimentos não são suficientemente específicos ou sensíveis (VOUTILAINEN et al., 2006).

As propriedades antioxidantes dos carotenóides, em especial do β -caroteno, estão associadas com sua capacidade de capturar espécies reativas em baixas concentrações e em baixa pressão parcial de oxigênio, condições encontradas nos sistemas biológicos. A melhor ação antioxidante documentada para os carotenóides é sua capacidade de quelar o oxigênio *singlet*. Além disso, os carotenóides parecem proteger lipoproteínas de baixa densidade (LDL) contra a oxidação, impedindo a formação de placas de ateroma. Também, estão associados com a inibição da peroxidação lipídica por terem a propriedade de se incorporarem nas membranas celulares (PAIVA & RUSSELL, 1999).

Osganian et al. (2003) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a relação entre a ingestão de carotenóides e do risco de doença arterial coronariana, com 73.286 enfermeiras, utilizando um questionário de frequência alimentar semiquantitativo. Durante 12 anos de acompanhamento e após o ajuste para idade, tabagismo e outros fatores de risco, eles observaram significativa associação inversa entre consumo elevado de α e β -caroteno e risco para doença arterial coronariana.

Por outro lado, a suplementação de altas doses deste nutriente tem sido associada com aumento do risco de câncer e de doença arterial. Como exemplo, pode-se citar o estudo CARET - “*Carotene and Retinol Efficacy Trial*”, com 18.314 fumantes acompanhados durante quatro anos. Neste estudo, após a suplementação diária de 30 mg de β -caroteno e 25.000 UI de retinol na forma de palmitato de retinol, verificou-se um aumento de 46% na

mortalidade por câncer de pulmão, de 26% na mortalidade por doença arterial coronariana e de 17% na mortalidade geral (OMENN et al., 1996).

De acordo com Paiva e Russel (1999), os carotenóides (incluindo o β -caroteno) podem promover a saúde quando tomado em níveis dietéticos, mas podem causar efeitos adversos quando tomado em doses elevadas e por este motivo, a definição das doses diárias recomendadas devem ser o foco de futuros estudos.

O termo vitamina E é designado a duas diferentes famílias de compostos que ocorrem na natureza: os tocoferóis e os tocotrienóis, que exibem, qualitativamente, a atividade biológica do α -tocoferol. Este último é o composto mais potente e mais predominante. Estruturalmente, tocoferóis e tocotrienóis diferem apenas na cadeia lateral e ambos se subdividem em α , β , γ e δ , dependendo do número e posição do grupo metila no anel cromano (JIANG et al., 2001).

A absorção da vitamina E acontece no intestino delgado e requer secreções biliares e pancreáticas normais, formação de micelas e do transporte através das membranas intestinais. A absorção intestinal é geralmente baixa, atingindo aproximadamente 20%. No fígado, uma proteína de transferência de α -tocoferol, a α -TTP, seleciona preferencialmente o α -tocoferol e contribui para seu acúmulo neste órgão. Esta mesma enzima promove a incorporação de α -tocoferol nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) para seu transporte na circulação. A principal via de excreção da vitamina E é a eliminação fecal (TRABER & ARAI, 1999).

A dose de ingestão dietética diária de referência é de 15 mg/ dia de vitamina E tanto para homens quanto para mulheres. As principais fontes dietéticas são os óleos vegetais, castanhas e grãos (IOM-DRI, 2000).

O α -tocoferol é o antioxidante lipossolúvel que atua bloqueando a etapa de propagação da peroxidação lipídica dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas e lipoproteínas. Sua ação consiste em seqüestrar LOO^{\bullet} , resultando na formação do radical α -tocoferil, que poderá ser regenerado tanto pelo ascorbato como, pela glutatona ou pelo ubiquinol a α -tocoferol (BURTON et al., 1989; JIALAL et al., 1995). Quando LOOH são oxidados a LOO^{\bullet} , os mesmos reagem preferencialmente com a vitamina E, sendo esta reação 1.000 vezes mais rápida do que quando comparado com os ácidos graxos poliinsaturados. O mecanismo de ação do α -tocoferol envolve a perda do átomo de hidrogênio durante a redução do LOO^{\bullet} para LOOH, convertendo-os numa forma de fraca toxicidade (TRABER & ARAI, 1999).

Em 1996 (STEPHENS et al., 1996), o *Cambridge Heart Antioxidant Study* verificou em mais de 2.000 pacientes com aterosclerose que a suplementação com vitamina E em dose de 400-800 UI/ dia, por um período de 2 anos reduziu significativamente a incidência de morte

cardiovascular e infarto agudo do miocárdio em 77%. As diminuições na oxidação de LDL pelo α -tocoferol foram relatadas pelos autores como mecanismo de controle da doença.

Diante do exposto, vitamina C, β -caroteno e vitamina E parecem participar de diversas reações a favor do controle de processos inflamatórios e de estresse oxidativo. Por este motivo, a inclusão de antioxidantes exógenos na dieta é essencial para manter adequadas as defesas antioxidantes e diminuir os riscos do desenvolvimento de doenças crônicas.

2.6 ESTRESSE OXIDATIVO E OBESIDADE

A obesidade, como uma condição inflamatória crônica, está associada com um maior risco para as manifestações de outras doenças como diabetes, aterosclerose e doenças coronarianas (WHO, 2000; WHO, 2003) e conseqüentemente com a possibilidade de ocorrência de inúmeros danos metabólicos, associados ao estresse oxidativo (HIGDON & FREI, 2003).

Várias vias de geração de estresse oxidativo são ativadas pela hiperglicemia observada no diabetes *mellitus* associado com a obesidade. A avançada glicosilação de produtos finais formados de proteínas, lipídeos e ácidos nucléicos faz com que estes produtos se liguem a receptores na superfície celular e ativem fatores de transcrição intracelulares, como fator nuclear *kappa* beta (NF κ - β). Este último ativa a proteína C quinase, o sorbitol e a transcrição de moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1). A ativação destas moléculas causa a produção de espécies reativas de oxigênio. A hiperglicemia, por sua vez, aumenta a atividade NADPH oxidase, a qual produz $O_2^{\bullet-}$, especialmente no endotélio. A produção aumentada de sorbitol pela via polioliol também contribui para o aumento de espécies reativas (VINCENT & TAYLOR, 2006).

Indivíduos obesos diabéticos foram comparados com homens e mulheres normais para o peso e sem diagnóstico de doenças (controles) e foi observado no grupo dos obesos um estado de estresse oxidativo mais elevado se comparado com os controles, evidenciado pela maior quantidade de malondialdeído (MDA). Além disso, o estado de estresse oxidativo estava diretamente relacionado com as concentrações séricas de insulina em jejum e inversamente relacionados com concentrações de vitamina E (SKRHA et al., 1999).

De maneira semelhante, três grupos de indivíduos foram comparados entre si: um grupo controle (sem diagnóstico de doença e com peso adequado), um grupo de obesos sem diabetes *mellitus* tipo 2 e um grupo de obesos com diabetes *mellitus* tipo 2. Tanto no diabetes, como na obesidade, os parâmetros plasmáticos de estresse oxidativo (ceruloplasmina, metabólitos

determináveis de espécies reativas, alfa-dicarbonil e capacidade antioxidante) estavam alterados, evidenciando assim, um estado oxidativo elevado nestes pacientes. Para os autores, o estresse oxidativo pode ser um conector entre as duas doenças e a redução da gordura corporal deve atenuar a formação de oxidantes, melhorando a resistência à insulina (VIRGOLICI et al., 2005).

A hipertensão é a comorbidez mais comumente encontrada na obesidade. Nas células do endotélio vascular existe uma série de enzimas envolvidas com a produção de espécies reativas, como NADPH oxidase, xantina oxidoreductase e NO sintases. A NADPH oxidase é a maior fonte endotelial de $O_2^{\bullet-}$ e pode ser ativada por citocinas e hormônios, como por exemplo, pelo sistema renina-angiotensina. A enzima xantina oxidoreductase existe de duas formas: xantina oxidase e xantina desidrogenase. Em condições de isquemia, a xantina oxidase reage com o oxigênio para formar $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 . O excesso de $O_2^{\bullet-}$ reage rapidamente com NO para produzir $ONOO^{\bullet-}$, o qual reduz a biodisponibilidade de NO, impedindo o relaxamento normal dos vasos sanguíneos. A enzima NO sintase cataliza o transporte de elétrons pela NADPH, resultando na produção excessiva de $O_2^{\bullet-}$ e $ONOO^{\bullet-}$ (VINCENT & TAYLOR, 2006).

Juntamente com o quadro hipertensivo, a concentração elevada de LDL na corrente sanguínea do indivíduo obeso facilita a captação das mesmas por macrófagos ativados, os quais iniciam o processo de lipoperoxidação, aumentando o dano oxidativo e promovendo condições para o desenvolvimento da aterosclerose (MOHN et al., 2005).

A concentração plasmática de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) liberadas durante a peroxidação lipídica e as concentrações plasmáticas de cobre foram mensuradas em adultas não obesas e normotensas, adultas não obesas e hipertensas, adultas obesas e hipertensas e adultas obesas e normotensas. Verificou-se que a concentração de TBARS foi mais elevada nas obesas hipertensas (8,45 $\mu\text{mol/L}$) e menor nas não obesas normotensas (5,55 $\mu\text{mol/L}$), sendo que para os outros dois grupos (não obesas hipertensas e obesas normotensas) os valores foram respectivamente 6,85 e 7,20 $\mu\text{mol/L}$. As quantidades de cobre foram maiores nas obesas com hipertensão e similares nos demais grupos. Para os autores, uma das possibilidades deste fato foi devido ao excesso de cobre observado, o qual cataliza a transformação do $O_2^{\bullet-}$ em $\bullet\text{OH}$, o qual inicia a peroxidação lipídica (KONUKOGLU et al., 2003).

Para avaliar a relação entre peroxidação lipídica e obesidade em indivíduos com síndrome metabólica, foram mensuradas a concentração plasmática de TBARS e a concentração urinária de 8-epi-PGF 2α , além da aferição de dados antropométricos como

circunferência da cintura (CC) e IMC. Como resultado, foi encontrado que ambos os marcadores de peroxidação lipídica (TBARS e 8-epi-PGF 2α) estavam diretamente correlacionados com IMC e CC, mostrando que o acúmulo excessivo de tecido adiposo pode levar a um aumento na produção de espécies reativas (FURUKAWA et al., 2004).

Uma alimentação adequada contendo minerais e vitaminas que atuam nas defesas enzimáticas ou não enzimáticas é essenciais para garantir o balanço entre oxidantes e antioxidantes. Entretanto, nos indivíduos obesos, de maneira geral, a ingestão dietética destes micronutrientes pode ser inadequada, já que parecem possuir um menor consumo de frutas, vegetais, cereais integrais, legumes, azeite de oliva e sementes, quando comparados com indivíduos com peso adequado (VINCENT & TAYLOR, 2006).

As concentrações séricas de nutrientes antioxidantes como vitamina E, β -caroteno, vitamina C, zinco e selênio encontram-se menores em pacientes obesos, como já foi mostrado por alguns estudos (DECSI et al., 1997; VIROONUDOMPHOL et al., 2003), estando inversamente correlacionados com o IMC (KISAKOL et al., 2002).

Desta forma, os indivíduos obesos possuem menor defesa antioxidante por ingerirem menos nutrientes com esta propriedade e também por estarem em um processo metabólico promotor de espécies reativas. Independente da idade ou sexo, os antioxidantes dietéticos são utilizados mais rapidamente no obeso para inativar substâncias oxidantes do que no indivíduo normal para o peso pelo IMC. Isto ocorre porque a quantidade de oxidantes na obesidade é superior, com maior necessidade de antioxidantes para evitar os possíveis danos (OLUSI, 2002).

As atividades da maioria das enzimas antioxidantes também se encontram alteradas na obesidade. Em um estudo transversal verificou-se que a atividade da CuZn-SOD foi menor nos indivíduos obesos (853 vs 1464 U/g Hb) do que nos normais para o peso (controle), assim como a GPx, (76 vs 98.4 U/g Hb) (OLUSI, 2002).

Determinados tipos de intervenções para o tratamento da obesidade mórbida vêm sendo propostos com o propósito de diminuir o acúmulo de tecido adiposo e assim reduzir o estresse oxidativo. Entre as intervenções pode-se citar o exercício físico, a restrição calórica, o uso de fármacos e a gastroplastia. Além destas, outras intervenções, como a suplementação de antioxidantes também é útil para atenuar o ambiente hostil causado pelo estresse oxidativo (VINCENT & TAYLOR, 2006).

A intervenção combinada de dieta e exercício físico foi realizada em uma amostra de 80 obesos do *Pritikin Longevity Research Center*. O estudo durou três semanas, nas quais foi administrada dieta com alta quantidade de carboidratos complexos e pobre em gorduras (10%

de gordura, 10–20% de proteína e 70–80% de carboidrato) e exercício físico diário de 1,5 h. O resultado da intervenção foi uma redução de 4 a 5% do peso corporal, redução da peroxidação lipídica em 21% e aumento das concentrações séricas de antioxidantes em 46% (BEARD et al.,1996).

Dois importantes estudos mostraram que a redução de peso pela gastroplastia atenuou o estresse oxidativo em pacientes obesos. Kisakol et al., (2002) mostraram que a geração de radicais livres reduziu significativamente com a perda de peso após a cirurgia. Com a diminuição de 28% do peso corporal, houve diminuição de MDA e nas concentrações séricas de colesterol, assim como, um aumento plasmático de α -tocoferol e β -caroteno. Uzun et al., (2004) verificaram que após 6 meses de gastroplastia houve intensa perda de peso e diminuição de MDA e LDL oxidada.

Em relação à suplementação de antioxidantes a administração de vitamina E (600 mg de α -tocoferol) em indivíduos obesos, por um período de 3 meses, diminuiu a concentração plasmática de MDA ($3,13 \pm 0,68$ vs $2,86 \pm 0,97$ $\mu\text{mol/ L}$) e aumentou em 100% a concentração sérica de vitamina E (SKRHA et al., 1999).

Com estas observações, fica clara a idéia de que a obesidade pode contribuir para um estado de estresse oxidativo, possivelmente envolvido com a inflamação (HIGDON & FREI, 2003), aumentando desta forma, a importância do desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento efetivos para a mesma.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o efeito da gastroplastia com *bypass em Y de Roux* na resposta inflamatória e no estresse oxidativo.

3.2 ESPECÍFICOS

- Diagnosticar o estado nutricional pelo Índice de Massa Corporal;
- Avaliar o consumo de energia e antioxidantes antes e após a gastroplastia;
- Avaliar a resposta inflamatória e estresse oxidativo com a determinação de metabólitos de óxido nítrico (NOx) e mieloperoxidase (MPO), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT), vitamina C, β -caroteno e vitamina E;
- Avaliar o perfil lipídico com a determinação de colesterol total (CT) e triglicérides (TG);
- Correlacionar o índice de massa corporal com os metabólitos de óxido nítrico (NOx), mieloperoxidase (MPO), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT), vitamina C, β -caroteno vitamina E, colesterol total (CT) e triglicérides (TG);
- Correlacionar metabólitos óxido nítrico (NOx), mieloperoxidase (MPO), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT), vitamina C, β -caroteno vitamina E, colesterol total (CT) e triglicérides (TG) entre si.

4. MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/ UFSC). Caracterizou-se como um estudo prospectivo, controlado e mono cego, com Grupo Controle (GC) e Grupo Gastroplastia (GG) com um ano de acompanhamento. O GC foi avaliado em um único momento e o GG foi avaliado nos momentos assim caracterizados: M0: período pré-cirúrgico; M3: três meses pós-cirurgia; M6: seis meses pós-cirurgia e M12: doze meses pós-cirurgia, conforme Figura 1.

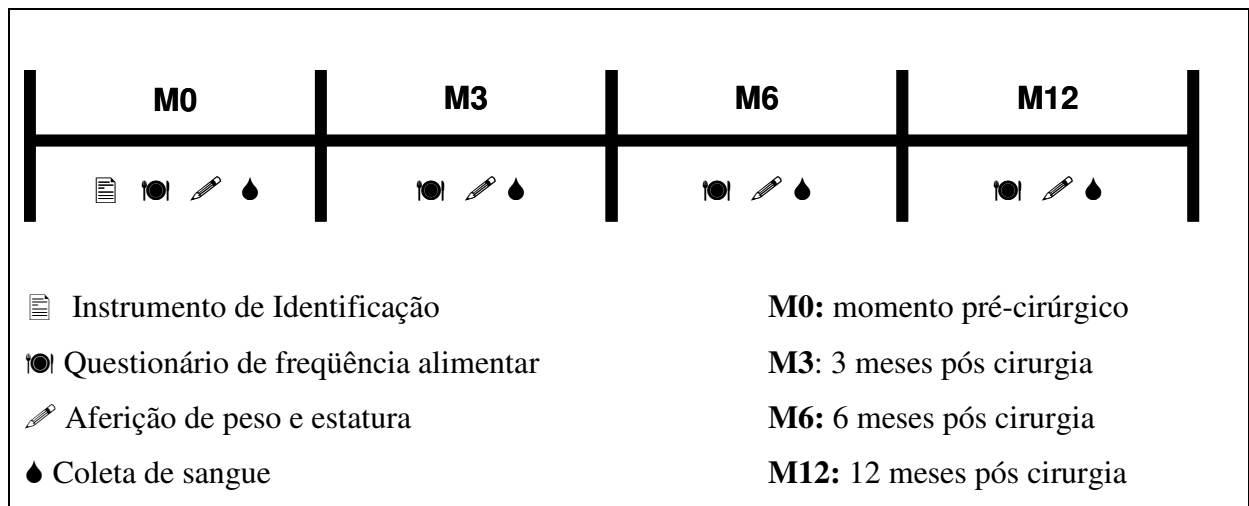


Figura 1 - Delineamento do estudo

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi composta por todos os pacientes internados no HU/ UFSC (n=50) e submetidos à gastroplastia no período de abril a outubro de 2007. A amostra foi constituída de 36 pacientes dos 50 selecionados, conforme mostrado na Figura 2. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1). Os participantes do estudo foram distribuídos em dois grupos, conforme descrito a seguir:

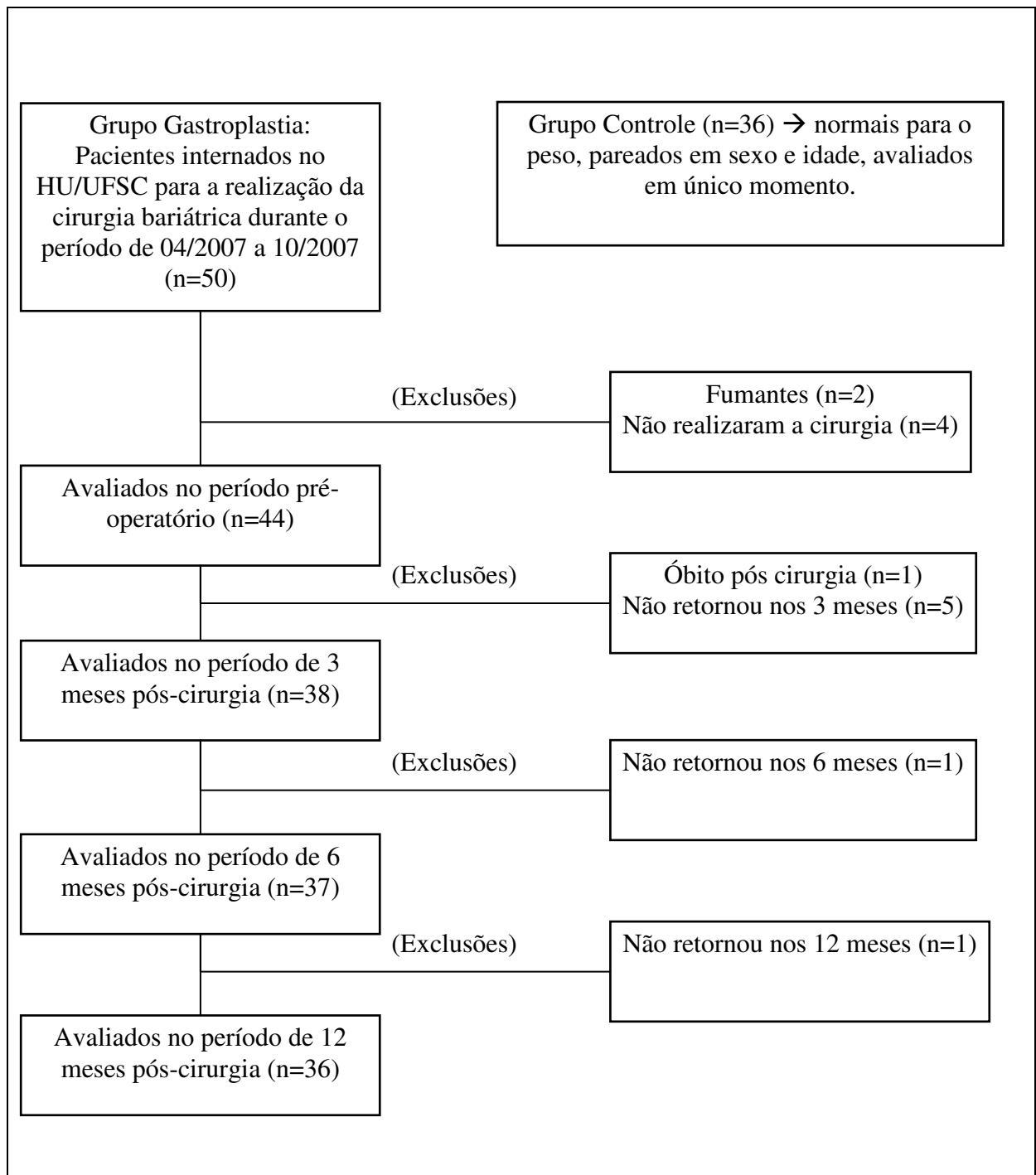


Figura 2: Representação esquemática da composição da amostra.

Grupo Controle (GC)

Critérios de inclusão: indivíduos sem diagnóstico clínico de doença, com diagnóstico nutricional de normais para o peso pelo IMC e pareados em idade e sexo com o Grupo Gastroplastia.

Critérios de exclusão: presença de infecção; doença cardiovascular e/ ou neurológica; insuficiência renal; diabetes *mellitus* ou intolerância à glicose; anemia; doença psiquiátrica; em antibioterapia, 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 mulheres no ciclo menstrual.

Grupo Gastroplastia (GG)

Critérios de inclusão: apresentar $IMC \geq 40 \text{ kg/ m}^2$ ou ter o IMC superior a 35 kg/ m^2 com alguma comorbidez associada no período pré-operatório, e realizar gastroplastia no HU/USFC.

Critérios de exclusão: presença de transtorno psíquico grave; doença renal; presença de infecção grave; ter hábito de fumar; possuir dependência alcoólica ou de fármacos; em uso de suplemento nutricional; em uso de fármaco, antibioticotepia, imunossupressores e /ou antiinflamatório.

4.3 PROTOCOLO DE PESQUISA

Os dados referentes à identificação do pacientes, antropometria e consumo alimentar aconteceram no ambiente ambulatorial. As coletas de amostras sanguíneas para as dosagens bioquímicas foram realizadas no laboratório do referido hospital. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da UFSC – número 072/06 e está de acordo com os princípios éticos contidos na *World Medical Association* (2008) - Declaração de Helsinki. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estavam cientes dos objetivos e técnicas da pesquisa.

4.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

4.4.1 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar dos pacientes foi obtido por meio da aplicação do questionário de frequência semi-quantitativo validado (SICHERI & EVERHART, 1998) (Anexo 1). A composição energética da dieta e dos nutrientes: vitamina C, β -caroteno e vitamina E foram obtidos da 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, fez-se o ajuste em relação ao valor total de calorias da dieta (WILLETT & STAMPFER, 1986). Na avaliação do conteúdo de vitaminas, consideraram-se a suplementação dos antioxidantes em 60 mg/ dia de vitamina C, em 3000 μ g/ dia de β -caroteno e em 30 mg/ dia de vitamina E (Centrum® Wyeth, São Paulo, SP, Brazil), como parte do protocolo de pós-operatório do hospital.

4.4.2 Diagnóstico Nutricional

O diagnóstico nutricional realizado pelo índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes foi calculado a partir da relação entre o peso (kg) e a altura (m) ao quadrado. Estes foram aferidos de acordo com as técnicas preconizadas pela *World Health Organization* (WHO) (1995). Resultados expressos em kg / m^2 .

A pesagem dos pacientes foi realizada utilizando-se uma balança digital modelo PL 180, marca Filizola® (Indústrias Filizola S/A, São Paulo-SP, Brasil), com capacidade máxima de 180 kg, com resolução de 0,01 kg. Todos os indivíduos foram pesados com o mínimo de indumentária, descalços, na posição ereta no centro da plataforma da balança e com os braços soltos ao longo do tronco (WHO, 1995).

A estatura dos participantes foi aferida com o indivíduo em posição ereta, braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a escala 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 avaliado 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). A medida foi realizada com auxílio de um antropômetro anexado à balança, com 200 cm.

A classificação do estado nutricional pelo IMC foi realizada utilizando-se os pontos de corte definidos pela WHO (2000), conforme descrito no quadro 1:

CLASSIFICAÇÃO	Índice de Massa Corporal (kg/ m²)
Abaixo do peso	< 18,50
Normal para o peso	18,50 – 24,99
Pré-obesidade (Sobrepeso)	25,00 – 29,99
Obesidade classe I	30,00 – 34,99
Obesidade classe II	35,00 – 39,99
Obesidade classe III	> 40,0

Quadro 1 - Classificação do estado nutricional segundo o Índice de Massa Corporal (WHO, 2000).

4.5 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

A coleta da amostra sanguínea foi realizada pelo Laboratório do HU/ UFSC, com a utilização de 5 *vacutainers* sem anti-coagulante e com gel separador e 1 *vacutainer* com anticoagulante. Após a coleta, retirou-se inicialmente 200 µL de sangue total para análise de GSH. Posteriormente, fizeram-se centrifugação dos *vacutainers* a 2500 rpm para a obtenção de soro, plasma e hemáceas. Em seguida, as amostras de soro, plasma e hemáceas foram transferidos para *ependorfs* ou criotubos, devidamente identificados e logo foram congeladas sob temperatura de -70°C ou nitrogênio líquido para posterior determinação. Para todas as análises laboratoriais, o sangue foi coletado por profissional capacitado entre 7:00 e 10:00 após 8 horas de jejum.

4.5.1 Determinação de Metabólitos de Óxido Nítrico

A determinação de NO_x foi realizada no soro pela mensuração das concentrações de nitrito (NO₂⁻) e nitrato (NO₃⁻), utilizando a reação de Griess, conforme a metodologia descrita por Green et al, (1982). A reação foi quantificada pela da medida da densidade ótica (543 nm) em leitor de ELISA (Organon-Teknica, - Roseland-NJ, USA). Resultado expresso em µmol/L.

4.5.2 Atividade da Mieloperoxidase

A atividade da mieloperoxidase foi medida no soro de acordo com o método desenvolvido por Rao et al. (1993), estimada pela medida calorimétrica a 450 nm, utilizando-se leitor de ELISA (Organon Teknika - Roseland-NJ, USA). Resultados foram expressos como mU/ mL.

4.5.3 Avaliação das Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

As espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinadas pela avaliação endógena da oxidação lipídica segundo Ohkawa et al., (1979) e Bird e Draper (1984). Ao plasma foi adicionado ácido tricloroacético a 12% (1:4 v/v), e em seguida este foi centrifugado a 15000 g por 3 minutos. Aos sobrenadantes foram adicionados o tampão Tris-HCl, 50 mM, pH 7.0, vorteados por 20 segundos, e ácido tiobarbitúrico 0.67%, mantidos em água fervendo por 60 minutos, coletados em 5°C por 30 minutos. A leitura foi realizada em 535 nm, em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália). Resultados expressos em nmol/ mL.

4.5.4 Avaliação dos Antioxidantes Enzimáticos e não Enzimáticos

4.5.4.1 Glutathiona reduzida

Tióis não-protéicos, presentes na maioria das vezes na forma reduzida da glutathiona, foram medidos a 412 nm em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália), de acordo com Beutler et al., (1963) usando reagente de Elmann's (DTNB: 2-dithionitrobenzoic acid). Para a determinação da glutathiona (GSH) foram adicionados 200 µl de sangue total em 800 µl de ácido tricloroacético (TCA - 12%) (1:4 w/v) e então o extrato ácido foi centrifugado à 15000 g por 5 minutos sob temperatura de 5°C. Os sobrenadantes do extrato ácido foram adicionados em buffer contendo 0,25 mM DTNB em 0,1 M Na₂PO₄, pH 8,0, e a formação do ânion tiolato foi imediatamente determinada. Os resultados foram expressos em µmol/ mL.

4.5.4.2 Catalase

O método descrito por Aebi (1984) foi utilizado para avaliar a atividade da catalase (CAT) pela mensuração do decaimento de um preparado 10 mM de peróxido de hidrogênio a 240 nm. Foi utilizado espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália). Resultados expressos em mmol H₂O₂/ min/ mL.

4.5.4.3 Vitamina C

A determinação desta vitamina foi realizada por reação colorimétrica com 2,4-dinitrofenilhidrazina e posterior leitura no comprimento de onda de 520 nm em espectrofotômetro UV-Vis Q-108U (Quimis Aparelhos Científicos LTDA., Diadema-SP, Brasil). No preparo da amostra, adicionou-se 4 mL de ácido tricloroacético (5%) a 1 mL de soro. Após fazer a centrifugação refrigerada por 10 minutos a 2500 rpm, retirou-se 0,3 mL do sobrenadante (em triplicata) para um tubo de ensaio e adicionou-se 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, adicionou-se 0,5 mL de H₂SO₄ 65%. Após 20 minutos ao abrigo da luz, foi realizada a leitura. A concentração de vitamina C foi determinada por meio de uma curva de calibração (BESSEY, 1960). Resultados expressos em µM.

4.5.4.4 β-caroteno e Vitamina E

Foram separados 1500 µL de soro para as determinações de β-caroteno e vitamina E, seguindo a metodologia descrita por Arnauld et al (1991). A extração do material para a determinação do β-caroteno e vitamina E no soro foi realizada de acordo com as seguintes etapas: para o preparo das amostras: misturou-se 0,5 mL de soro em 1,0 mL de etanol os quais foram agitados em vortex por 1 minuto; colocou-se 1mL de hexano, agitou-se por 2 minutos em vortex e centrifugou-se a 3000 rpm por 10 minutos a 4 °C. Após essa centrifugação, retirou-se 0,5 mL do sobrenadante, colocando em outro tubo para secar em nitrogênio (N₂), reconstituiu-se com 0,5 mL de fase móvel ou metanol para injeção em HPLC (High Performance Liquid Chromatography), em coluna ODS2 (Spherisorb, 5 micra). Utilizou-se a fase móvel de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70) em fluxo de 1 mL/minuto, com detecção UV/VIS. O pico de tocoferol foi anotado no comprimento de onda de 292 nm e para

o β -caroteno, 325nm. As concentrações foram calculadas por meio de padrão externo de α -tocoferol e de β -caroteno (ARNAULD et al., 1991). Resultados expressos em μ M.

4.5.5 Avaliação do Perfil Lipídico

A avaliação de alguns marcadores do perfil lipídico foi realizada pelo fato da vitamina E (α -tocoferol), circular associada a lipídios. Por este motivo, foi feita uma correção do valor sérico da mesma baseada na taxa proposta por Horwitt et al., (1972), que divide os valores séricos de vitamina E pelos valores de lipídios totais (colesterol total + triglicérides). Esse ajuste é indicado para corrigir os níveis séricos da vitamina E, 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, e em baixa ação antioxidante, mesmo com concentrações séricas normais. Sendo assim, em situações onde o colesterol total e triglicérides estão elevados, uma deficiência clínica de α -tocoferol pode acontecer, mesmo em quantidades normais (BIERI et al., 1977; SOKOL et al., 1985; KISAKOL et al., 2002).

4.5.5.1 Colesterol Total

Os valores do colesterol foram obtidos usando o kit comercial Colesterol Liquiform[®] (Labtest Diagnostica S/A, Lagoa Santa-MG, Brazil). Nesta determinação verificou-se que os ésteres de colesterol foram hidrolisados pela enzima colesterol esterase a colesterol livre e ácido graxos. O colesterol livre foi oxidado pela enzima colesterol oxidase a colest-4-en-ona e peróxido de hidrogênio. Na presença de peroxidase e peróxido de hidrogênio, o fenol e a 4-aminoantipirina foram oxidados formando a antipirilquinonimina que tem absorvidade máxima em 500 nm. A intensidade da cor vermelha, obtida por meio do espectrofotometro automático modelo Digital UV-VIS Q-108U (Quimis Aparelhos Científicos Ltda., Diadema, SP, Brasil), foi formada na reação final, diretamente proporcional à concentração do colesterol na amostra. Resultados foram expressos em mg/ dL (TRINDER, 1969).

4.5.5.2 Triglicérides

Os valores de triglicérides foram obtidos usando o kit comercial Triglicérides

Liquiform[®] (Labtest Diagnostica S/A, Lagoa Santa-MG, Brazil). Nesta determinação verificou-se que a lipase da lipoproteína promove a hidrólise dos triglicérides liberando glicerol, que foi convertido, pela ação da glicerolquinase, em glicerol-3-fosfato. Este último foi oxidado a dihidroxiacetona e peróxido de hidrogênio na presença da glicerolfosfato oxidase. Em seguida, ocorre uma reação de acoplamento entre peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e 4-clorofenol, catalisada pela peroxidase, produzindo uma quinoneimina que tem máximo de absorvância em 505 nm. A intensidade da cor vermelha formada, obtida por meio do espectrofotometro automático modelo Digital UV-VIS Q-108U (Quimis Aparelhos Científicos Ltda., Diadema, SP, Brasil), foi diretamente proporcional à quantidade de triglicérides da amostra. Resultados foram expressos em mg/ dL (TRINDER, 1969).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados e anotados foram organizados com dupla entrada em arquivos do programa Excel 2000. A apresentação dos resultados foi constituída de uma parte descritiva, sob a forma de tabelas, na qual os dados foram apresentados na forma de média e erro-padrão da média e mediana.

Para avaliar as diferenças entre os grupos utilizou-se o teste *Kruskal-Wallis* pela mediana seguido de *post hoc Tahmane*. A relação entre as variáveis foi observada pela Correlação de *Spearman*.

O consumo alimentar de vitamina C, β -caroteno e vitamina E foram ajustados pelo valor de energia contido na dieta a partir do método do nutriente residual proposto por Willett, Stampfer (1986), utilizando-se um modelo de regressão linear simples. O programa estatístico usado foi *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) for Windows versão 14.0 com nível de significância de 95% ($P < 0,05$).

5 APLICABILIDADE DA PESQUISA

A pesquisa teve caráter investigatório e avaliou os efeitos da gastroplastia na resposta inflamatória e no estresse oxidativo na população estudada. Por meio desta pesquisa foi possível identificar a possibilidade da redução de tecido adiposo alcançada com o procedimento cirúrgico de minimizar o processo investigado. Além disso, também foi possível avaliar as reais necessidades de cuidados para a atenuação do processo inflamatório visto na obesidade, bem como a necessidade de intervenção por meio do consumo de suplementos antioxidantes para reduzir o estresse oxidativo gerado pela obesidade e pelo processo cirúrgico.

Com a avaliação do comportamento da resposta inflamatória e do estresse oxidativo em momentos diversos e posteriores a cirurgia foi possível avaliar quais foram os mais críticos para o paciente. Além disso, em qual momento a intervenção nutricional pode ser mais necessária. Assim, o acompanhamento do consumo alimentar antes e após a cirurgia permitiu avaliar a ingestão de alimentos fontes dos antioxidantes estudados, sendo este consumo importante na avaliação das defesas antioxidantes dos indivíduos estudados.

De maneira geral, esta pesquisa permitiu avaliar os efeitos da cirurgia na perda de peso, nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

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

AHIMA, R.S; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v.11, n.8, p.327-332, 2000.

ALVAREZ-LEITE, J. 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.

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.

AYGUN, A.D. et al. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. **Mediators of Inflammation**, v.2005, n.3, p.180-183, 2005.

BEARD, C.M. et al. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.16, n.201, p.207, 1996.

BERNARDI, F.; CICHELERO, C.; VITOLO, M.R. Comportamento de restrição alimentar e obesidade. **Revista de Nutrição**, v.18, n.1, p.85-93, 2005.

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

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 61, p.882-890, 1963.

BIANCHI, M.L.P; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta.

Revista de Nutrição, v.2, n.12, p.123-130, 1999.

BIERI, J.G.; POUKLA, E.R.; THORP, S. Factors affecting the exchange of tocopherol between red blood cells and plasma. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.30, n.5, p.686-690, 1977.

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

BLOCK, G. et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. **American Journal of Epidemiology**, v.155, n.3, p.274–285, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Cirurgia Bariátrica. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>. Acesso em: 28 jun. 2007).

BRUUN, J.M. et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. **European Journal of Endocrinology**, v.148, n.5, p.535–542, 2003.

BUCHWALD, H.; WILLIAMS, S.E. Bariatric surgery worldwide 2003. **Obesity Surgery**, v.14, n.9, p.1157-1164, 2004.

BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of the American Medical Association**, v.292, n.14, p.1724-1737, 2004.

BURTON, G.W.; INGOLD, K. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. **The New York Academy of Sciences**, v. 570, p. 7-22, 1989.

CAMPBELL, D.J. Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from measurement of kinin peptides. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, n.6, p.665-677, 2000.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological Reviews**, v.84, n.1, p.277-359, 2004.

CARR, A. et al. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species-reaction pathways and antioxidant protection. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.20, n.7, p.1716-1723, 2000.

CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. Óxido Nítrico. Revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.17, n.6, p.417-423, 2002.

CHAVES, L.C.L. et al. A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. **Obesity Surgery**, v.12, n.3, p.328-334, 2002.

CHOI, J.W. Increases in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans. **Clinical Chemistry**, v.47, n.6, p.1106-1109, 2001.

CHRISTOU, N.V. et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. **Annals of Surgery**, v.240, n.3, p.416-424, 2004.

COPPACK, S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.60, n.3, p.349-356, 2001.

COSTA, J.V.; DUARTE, J.S. Tecido adiposo e adipocinas. **Acta Médica Portuguesa**, v.19, p.251-256, 2006.

COTTAM, D.R. et al. Dysfunctional immune-privilege in morbid obesity: implications and effect of gastric bypass surgery. **Obesity Surgery**, v.13, n.1, p.49-57, 2003.

COTTAM, D.R. et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. **Obesity Surgery**, v.14, n.5, p.589-600, 2004.

DECKER, G.A. et al. Gastrointestinal and nutritional complications after bariatric surgery. **The American Journal of Gastroenterology**, v.102, n.11, p.1-10, 2007.

DECSI, T.; MOLNAR, D.; KOLETZKO, B. Reduced plasma concentrations of alpha-

tocopherol and beta-carotene in obese boys. **Jornal de Pediatria**, v.130, n.4, p.653-655, 1997.

DIETRICH, M. et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker f2-isoprostanes in plasma of smokers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.11, n.1, p.7-13, 2002.

ELDER, K.A.; WOLFE, B.M. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. **Gastroenterology**, v.132, n.6, p.2253–2271, 2007.

EISERICH, J.P. et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular no oxidase, **Science**, v. 296, n.5577, p.2391-2394, 2002.

FAINTUCH, J. et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementation with alpha-linolenic acid. **Obesity Surgery**, v.17, n.3, p.341-347, 2007.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115, n.5, p.911-919, 2005.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.43, n.1, p.61-68, 1997.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.46, n.3, p.265-271, 2000.

FONSECA-ALANIZ, M.H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n.2, p.216-229, 2006.

FRANCISCHI, R.P.P. et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v.13, n.1, p.17-28, 2000.

FRANK, M.M.; FRIES, L.F. The role of complement in inflammation and phagocytosis.

Immunology Today, v.12, n.9, p. 322-326, 1991.

FREI, B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. **American Journal of Medicine**, v.97, n.3A, p.5-13, 1994.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v.114, n.12, p.1752-1761, 2004.

GAGLIARDI, A.R.T. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.14, n.4, p.557-566, 2004.

GERSCHMAN, R.; GILBERT, D.L.; NYE, S.W. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. **Science**. v.119, n.3097, p.623-626, 1954.

GREEN, L.C. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, v.126, n.1, p.131-138, 1982.

GRUYS, E. et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University**, v.6, n.11, p.1045-1056, 2005.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Antioxidant defenses**. In: Free Radicals in Biology and Medicine. 3ed. Oxford: Clarendon Press, 1999a, p.105-245.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species**. In: Free Radicals in Biology and Medicine. 3ed. Oxford: Clarendon Press, 1999b, p.1-35.

HALLIWELL, B. **Antioxidantes**. In: ZIEGLER, E.E; FILER JÚNIOR, L.J. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7ed . Washington: OMS, 1997, p.636-644.

HENRY, E.B. et al. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.22, n.6, p.539–545, 2005.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*, v.11, n.3, p.298-300, 1956.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.48, n.6, p.803-811, 2004.

HIGDON, J.V.; FREI, B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.23, n.3, p.365–367, 2003.

HORWITT, M.K. et al. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. **Annals of the New York Academy of Sciences.**, v.203, p.223-236, 1972.

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

JEAN-BAPTISTE, E. Cellular Mechanisms in Sepsis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v.22, n.2, p.63-72, 2007.

JIALAL, I.; FULLER, C.J.; HUET, B.A. The effect of α - tocopherol supplementation on LDL oxidation: a dose -response study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.15, p.190-198, 1995.

JIANG, Q. et al. Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.74, n.6, p.714-722, 2001.

KARIN, M; LAWRENCE, T; NIZET, V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. **Cell**, v.124, n.4, p.823-835, 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.

KIRSH, V.A. et al. Supplemental and dietary vitamin e, β -carotene, and vitamin c intakes and

prostate cancer risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n.4, p.245-254, 2006.

KNOLLE, P.A.; GERKEN, G. Local control of the immune response in the liver. **Immunological Reviews**, v.174, p.21-34, 2000.

KONUKOGLU, D. et al. Plasma homocysteine levels in obese and non-obese subjects with or without hypertension; its relationship with oxidative stress and copper. **Clinical Biochemistry**, v.36, n.5, p.405–408, 2003.

KOPP, H.P. et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.23, n.6, p.1042-1047, 2003.

KRAL, J.G. et al. Research considerations in obesity surgery. **Obesity Research**, v.10, n.1, p.63-64, 2002.

KRAL, J.G.; NÄSLUND, E. Surgical treatment of obesity. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v.3, n.8, p.574-583, 2007.

KULLO, I.J.; HENSRUD, D.D.; ALLISON, T.G. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 to <30, > or =30). **The American Journal of Cardiology**, v.89, n.12, p.1441-1443, 2002.

LAIMER, M. et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. **International Journal of Obesity and related Metabolic Disorders**, v.26, n.5, p.659-662, 2002.

LAWRENCE, T.; GILROY, D.W. Chronic inflammation: a failure of resolution? **International Journal of Experimental Pathology**, v.88, n.2, p.85-94, 2007.

LAWRENCE, T., WILLOUGHBY, D.A.; GILROY D.W. Antiinflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v.2, p.787-795, 2002.

MAGGARD, M.A. et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. **Annals of Internal Medicine**, v.142, n.7, p.547-559, 2005.

MANELA-AZULAY, M. et al. Vitamina C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, n.3, p.265-274, 2003.

MCDERMOTT, M.F. TNF and TNFR biology in health and disease. **Cellular and Molecular Biology**, v.47, n.4, p.619-635, 2001.

MINER, J.L. The adipocyte as an endocrine cell. **Journal of Animal Science**, v.82, n.3, p.935-941, 2004.

MITCHELL, J.E.; COURCOULAS, A.P. **Overview of bariatric surgery procedures**. In Mitchell JE, de Zwaan M (Eds.), *Bariatric surgery. A guide for mental health professionals*. New York: Routledge, p.1-13, 2005.

MOHN, A. et al. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.90, n.5, p.2653-2658, 2005.

MONTAGUE, C.T.; et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, v.47, n.9, p.1384-1390, 1998.

MONTEIRO, C.A; CONDE, W.L.; POPKIN, B.M. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975–2003. **American Journal of Public Health**, v.97, n.10, p.1808-1812, 2007.

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

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH conference. Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. **Annals of Internal Medicine**, v.115, p.956-961, 1991.

OHKAWA, H.; OSHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by

thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v.95, n.2, p.351-358; 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 and related Metabolic Disorders**, v.26, n.9, p.1159-1164; 2002.

OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M. et al. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (tnf- α) and tnf soluble receptors in women with overweight and obesity. **Metabolism**, v.53, n.10, p.1268-1273, 2004.

OMENN, G.S. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-Carotene and retinol efficacy trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v.6, n.88, p.1550-1559, 1996.

OSGANIAN, S.K. et al. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.77, n.6, p.1390-1399, 2003.

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.

PAIVA, S.A.R.; RUSSELL, R.M. b-carotene and other carotenoids as antioxidants. **Journal of the American College of Nutrition**, v.18, n.5, p.426-433, 1999.

PORIES, W.J. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. **Annals of Surgery**, v.222, n.3, p.339-350, 1995.

RAO, T.S. et al. Comparative evaluation of arachidonic acid (aa) and tetradecanoylphorbol acetate (tpa)-induced dermal inflammation. **Inflammation**, v. 17, n.6, p.723-741, 1993.

RIBEIRO FILHO, F.F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, n.2, p.230-238, 2006.

ROVER JÚNIOR, 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.

SANTOS, W.B. et al. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.80, n.4, p.456-456, 2003.

SBCBM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA), CBC (COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES), CBCD (COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA), SOBRACIL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA LAPAROSCÓPICA), ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE), SBEM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA). **Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade**, 2006, p.1-28.

SEWTER, C.P. et al. Regulation of tumour necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro. **Journal of Endocrinology**, v.163, n.1, p.33-39, 1999.

SICHERI, R.; EVERHART, J.E. Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v.18, n.10, p.1649-1659, 1998.

SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C, β -carotene and other carotenoids as antioxidants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.62, suppl, p.315S- 1321S, 1995.

SJÖSTRÖM, L. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **The New England Journal of Medicine**, v.351, n.26, p.2683-2693, 2004.

SKRHA, J. et al. Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.44, n.1, p.27-33, 1999.

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.

STEPHENS, N.G. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary

disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). **Lancet**, v.23, n.9004, p.781-786, 1996.

TRABER, M.G.; ARAI, H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. **Annual Review of Nutrition**, v.19, p.343-355, 1999.

TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**, v.6, p.24-28, 1969.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). Disponível em: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>. Acesso em: 06 jun. 2008.

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.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.39, n.1, p. 44-84, 2007.

VASCONCELOS, S.M.L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v.30, n5, p.1323-1338, 2007.

VENDRELL, J. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obesity Research**, v.12, n.6, p.962-971, 2004.

VINCENT, H.K.; TAYLOR, A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal of Obesity**, v.30, n.3, p.400-418, 2006.

VIRGOLICI, B. et al. A comparative oxidative stress study--obesity with and without diabetes mellitus. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v.43, n.3-4, p.261-268, 2005.

VISSER, M.; et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **The Journal of the American Medical Association**, v 282, n.22, p.2131-2135, 1999.

VIROONUDOMPHOL, D. et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v,12, n.1, p.73–79, 2003.

VOUTILAINEN, S. et al. Carotenoids and cardiovascular health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.83, n.6, p.1265-1271, 2006.

WHITE, M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103, n.3., p.378-381, 1999.

WILLET, W.; STAMPFER, M.J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *American Journal of Epidemiology*, v.124,n.1, p.17-27, 1986.

WMA (WORLD MEDICAL ASSOCIATION). **Declaration of Helsinki**. Ethical principles for medical research involving human subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/e/press/2008-8.htm>. Acesso em: 25 jul. 2007.

WILSON, J.X. Regulation of vitamin c transport. **Annual Review of Nutrition**, v.25, p.105-125, 2005.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. WHO technical report series 854. Geneva: WHO, 1995. 463p.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, WHO, 2000. 894p.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) **Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Obesity and Overweight**. Geneva, 2003, 2p.

YEUM, K.J; RUSSELL R.M. Carotenoid bioavailability and bioconversion. **Annual Review**

of Nutrition, v.22, p.483-504, 2002.

ZHAO, Y.; ENCINOSA, W. Bariatric Surgery Utilization and Outcomes in 1998 and 2004. **Statistical Brief #23**. January 2007. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Md. Disponível em: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb23.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2007.

ZILBERSTEIN, B.; NETO, M.G.; RAMOS, A.C. O Papel da Cirurgia no Tratamento da Obesidade. **Revista Brasileira de Medicina**, v.59, n.4, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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:** Cirurgia Bariátrica: efeito sobre os antioxidantes β -caroteno, vitamina C e vitamina E./ Cirurgia Bariátrica: Efeito sobre a resposta inflamatória e estresse oxidativo.
3. **Objetivos dos Sub-projetos:** Verificar o efeito da cirurgia bariátrica sobre as concentrações séricas de β -caroteno, vitamina C e vitamina E nos períodos pré e pós-operatórios./ Avaliar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória antes e após a cirurgia bariátrica.
4. **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, vitamina E e Beta-caroteno), 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) 8425-5912 → Fernanda (Nutricionista); (48) 3259-0876 / (48) 8403-9059 → Viviane (Nutricionista); (48) 9608-2650 → Ana Cláudia (Cirurgiã-Dentista)

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 2007.

RG: _____

Assinatura: _____

ANEXOS

**ANEXO 1: QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR
SEMIQUANTITATIVO VALIDADO**

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher <input type="radio"/>	2 colheres <input type="radio"/>	3 colheres <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade <input type="radio"/>	2 unidades <input type="radio"/>	3 unidades <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pudim ou Doce	1 pedaço <input type="radio"/>	2 pedaços <input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrigerantes	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café	1 xícara <input type="radio"/>	2 xícaras <input type="radio"/>	3 xícaras <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mate	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinho	1 copo <input type="radio"/>	2 copos <input type="radio"/>	3 copos <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerveja (copo)	1 ou 2 <input type="radio"/>	3 ou 4 <input type="radio"/>	5 ou 6 <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose <input type="radio"/>	2 doses <input type="radio"/>	3 doses <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Churrasco				Anote só a freqüência			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

01. Utiliza com maior freqüência:
 Manteiga Margarina Ambas Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?
 Não Sim Não Sei Não utiliza

03. Utiliza com maior freqüência:
 Leite desnatado Leite semidesnatado Leite integral Não utiliza

04. Utiliza com maior freqüência, Queijo, Requeijão ou logurte:
 Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

05. Utiliza com maior freqüência Refrigerante:
 Diet / Light Normal Ambos Não utiliza

06. Com que freqüência coloca sal no prato de comida?
 Nunca Prova e coloca, se necessário Quase sempre

07. Com que freqüência retira pele do frango ou gordura da carne?
 Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?
 Nunca Algumas vezes Na maioria das vezes Sempre

ARTIGO CIENTÍFICO

Viviane Rodrigues Gonçalves da Silva¹

Emilia Addison Machado Moreira²

Danilo Wilhelm Filho³

Juliana Xavier de Miranda⁴

Jucélia Benincá⁵

Silvana Virgínia Gagliotti Vigil⁵

Ana Maria Moretelli⁶

Thaís Garlet⁶

Mônica Silva de Souza Meirelles⁷

Hélio Vannucchi⁷

Tânia Silvia Fröde⁸

**Marcadores Pró-inflamatórios e de Estresse Oxidativo em Pacientes submetidos à
Gastroplastia com *Bypass em Y de Roux***

¹Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

²Departamento de Nutrição e Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

³Departamento de Ecologia e Zoologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

⁴Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

⁵Programa de Pós Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

⁶Curso de Graduação em Farmácia de Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

⁷Departamento de Clínica Médica da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

⁸Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

Correspondência para: Emília Addison Machado Moreira. Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, s/nº, Trindade, Florianópolis, SC, CEP: 88.040-970. Fone: 55-48-3721-9784 – Fax: 55-48-3721-9542. E-mail:

addison@ccs.ufsc.br

Título curto: Gastroplastia, Inflamação e Estresse Oxidativo

Fontes de financiamento: Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina – FAPESC – Processos nº COM 14191/2007-7. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq – Processo nº 30/910/2006-5.

Resumo

Introdução: A obesidade é um estado inflamatório associado com estresse oxidativo. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da perda de peso sobre a ingestão de energia, vitamina C, β -caroteno e vitamina E (dieta/sangue), concentração sanguínea de glutathiona reduzida (GSH), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), catalase (CAT) e mieloperoxiadase (MPO) em pacientes submetidos à gastroplastia com *bypass em Y de Roux*.

Métodos: Tratou-se de um estudo prospectivo, controlado e mono cego composto por um Grupo Controle (CC) e um Grupo Gastroplastia (GG), ambos com 5 homens e 31 mulheres, com idade média de $38,7 \pm 9,4$ e $39,6 \pm 9,2$ anos e índice de massa corporal (IMC) médio de $22,2 \pm 2,1$ e $47,6 \pm 9,1$ kg/m², respectivamente. Avaliou-se GC uma única vez e GG no período basal, 3º, 6º, e 12º mês pós-cirurgia. Após a cirurgia, GG foi suplementado diariamente com vitamina C (60mg), β -caroteno (3000 μ g) e vitamina E (30mg).

Resultados: Comparado com o período basal, a perda de peso no GG no 12º mês foi de $35,8 \pm 1,0\%$ ($P < 0,001$). No 3º mês, houve redução no consumo de energia ($61,0 \pm 2,9\%$, $P < 0,001$) e de vitamina C ($21,3 \pm 1,8\%$, $P < 0,001$) e aumento no de β -caroteno ($30,1 \pm 2,0\%$, $P < 0,001$) e vitamina E ($532,0 \pm 37,6\%$, $P < 0,001$). No 6º mês a MPO e GSH reduziram ($39,9 \pm 3,2\%$, $P < 0,001$; $19,7 \pm 6,3\%$, $P = 0,037$, respectivamente) e CAT aumentou ($46,1 \pm 26,3\%$, $P = 0,029$). No 12º mês houve redução de NOx ($36,9 \pm 14,6\%$, $P < 0,001$), TBARS ($74,5 \pm 11,0\%$, $P < 0,001$), CT ($31,6 \pm 2,4\%$, $P < 0,001$), TG ($31,7 \pm 4,5\%$, $P = 0,002$), β -caroteno ($63,6 \pm 2,6\%$, $P < 0,001$) e vitamina E ($26,8 \pm 10,5\%$, $P = 0,004$) e aumento de vitamina C ($175,6 \pm 7,6\%$, $P < 0,001$). O IMC correlacionou-se com TBARS ($r = 0,409$; $P < 0,001$) e vitamina C ($r = -0,405$; $P < 0,001$), a MPO com CT ($r = 0,329$; $P > 0,001$) e TG ($r = 0,260$; $P = 0,002$) e o TBARS com vitamina C ($r = -0,532$; $P < 0,001$).

Conclusão: Após 12 meses, GG apresentou atenuação do estresse oxidativo e da inflamação com diminuição do TBARS e de NOx.

Palavras-chave: obesidade, *bypass em Y de Roux*, inflamação, estresse oxidativo.

Introdução

A obesidade consiste em uma alteração da composição corporal por um excesso de tecido adiposo, influenciada por determinantes genéticos e ambientais [1] e mais recentemente denominada como doença inflamatória crônica subclínica, caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias e associada com a liberação de espécies reativas e estresse oxidativo [2-5].

O aumento de marcadores inflamatórios na obesidade resulta da atividade endócrina do tecido adiposo. Sob a influência de hormônios, os macrófagos infiltrados secretam adipocinas com ação pró-inflamatória [6], as quais contribuem com a liberação de espécies reativas [7]. Assim, concentrações elevadas de metabólitos do óxido nítrico [8], aumento na atividade da mieloperoxidase [9] e aumento da peroxidação lipídica [5, 10] são eventos comuns em indivíduos obesos.

A defesa antioxidante também se apresenta alterada nestes pacientes, principalmente pela redução da concentração de glutathione redutase e da atividade da enzima catalase [10,11]. Além disso, o consumo alimentar reduzido de vitaminas antioxidantes, como a vitaminas C, β -caroteno e a vitamina E também podem contribuir com esta deficiência [11,12].

A gastroplastia com *bypass em Y de Roux* tem sido considerada o método mais eficaz para induzir a perda de peso significativa e duradoura. A perda de peso por meio da cirurgia pode ser útil em atenuar o processo inflamatório e de estresse oxidativo vistos nestes pacientes, entretanto, algumas complicações como a menor absorção de nutrientes antioxidantes, podem ser prejudiciais após a gastroplastia [9]. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da gastroplastia com *bypass em Y de Roux* na resposta inflamatória e no estresse oxidativo.

Sujeitos e Métodos

Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, controlado e mono cego, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/ UFSC), entre abril de 2007 a outubro de 2008. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFSC e está de acordo com a *World Medical Association* - Declaração de Helsinki (2008) [13]. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estavam cientes dos objetivos e técnicas da pesquisa.

Sujeitos: O Grupo Controle (GC) foi composto por 36 indivíduos normais para o peso (5 homens e 31 mulheres), idade média de $38,7 \pm (9,4$ desvio padrão da média) anos e índice de massa corporal (IMC) médio de $22,23 \pm (2,14$ erro padrão da média) kg/m^2 , pareado em sexo e idade com o Grupo Gastroplastia (GG) e foi avaliado em único momento. Participaram do GG, 5 homens e 31 mulheres com idade média de $39,6 \pm (9,2$ desvio padrão da média) anos e IMC médio de $47,59 \pm (9,10$ erro padrão da média) kg/m^2 , selecionados dos 50 pacientes obesos indicados à gastroplastia com *bypass* em *Y de Roux* (Figura 1). O GG foi acompanhado no período pré-cirúrgico (basal) e 3, 6 e 12 meses pós-cirurgia.

Os critérios de exclusão para o GC foram: presença de infecção, doença cardiovascular, doença neurológica, insuficiência renal, diabetes *mellitus* ou intolerância à glicose, anemia, doença psiquiátrica, uso de antibioterapia, anti-inflamatórios, imunossupressores ou de fármacos para distúrbios lipídicos ou hormonais em 6 meses anteriores ao estudo, consumo de suplemento nutricional, história de alcoolismo, fumantes e mulheres no ciclo menstrual. No GG foram excluídos os pacientes com: presença de transtorno psíquico grave; doença renal; presença de infecção grave; fumantes e dependentes de álcool ou fármacos; e que faziam uso

de antibioterapia, imunossupressores e anti-inflamatórios.

Avaliação antropométrica: Os dados de peso e estatura dos participantes foram aferidos de acordo com a *World Health Organization* (WHO) (1995) [14]. O peso corporal foi aferido com balança Filizola® modelo PL 180 (Indústrias Filizola S/A, São Paulo-SP, Brasil), com precisão de 100g. A altura foi medida com um estadiômetro acoplado à balança, com especificidade de 0,01 m. O diagnóstico nutricional foi realizado pelo índice de massa corporal (IMC), o qual foi calculado pela divisão do peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2), e classificado de acordo com os pontos de corte definidos pela WHO [15].

Avaliação do consumo de energia, vitamina C, β -caroteno e vitamina E: O consumo alimentar de energia e de vitamina C, β -caroteno e vitamina E foi obtido pelo questionário de frequência alimentar semiquantitativo validado [16]. A composição química e calórica da dieta foi obtida pela tabela de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, Washington/DC, EUA) [17]. Os valores de vitaminas C, β -caroteno e vitamina E foram ajustados pela caloria total da dieta [18]. O GG foi suplementado com 60 mg/ dia de vitamina C, 3000 μ g/ dia de β -caroteno e 30 mg/ dia de vitamina E (Centrum® Wyeth, São Paulo, SP, Brasil) como parte do protocolo pós-cirúrgico da instituição hospitalar.

Determinações bioquímicas

O sangue, para ambos os grupos, foi coletado pela veia cubital, após 10 a 12 horas de jejum, pelo método a vácuo, em ambiente laboratorial e por profissional qualificado. Após a coleta, retirou-se 200 μ L de sangue total para análise de glutathiona reduzida e posteriormente fez-se a centrifugação para obtenção de soro, plasma e hemáceas.

Metabólitos de Óxido Nítrico (NO_x): A determinação de NO_x foi realizada no soro pela mensuração das concentrações de nitrito (NO₂⁻) e nitrato (NO₃⁻), utilizando a reação de Griess, conforme a metodologia descrita por Green et al. [19]. A reação foi quantificada pela medida da densidade ótica (543 nm) em leitor de ELISA (Organon-Teknica, - Roseland-NJ, USA). Resultado expresso em µmol/L.

Mieloperoxidase (MPO): A atividade da MPO foi medida no soro de acordo com o método desenvolvido por Rao et al. [20], estimada pela medida calorimétrica a 450 nm em leitor ELISA (Organon-Teknica, - Roseland-NJ, USA). Resultados foram expressos como mU/ mL.

Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS): O TBARS foi determinado pela avaliação endógena da oxidação lipídica segundo Ohkawa et al. [21] e Bird e Draper [22]. A leitura foi realizada em 535 nm, em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália). Resultados expressos em nmol/ mL.

Glutathiona Reduzida (GSH): A concentração de GSH no sangue total foi determinada pelo método de Beutler, Duron & Kelly [23] usando reagentes de Elmann, ácido ditionitrobenzóico (DTNB) a 412 nm, em espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália). Resultados expressos em µmol/ mL de GSH.

Catalase (CAT): A CAT foi determinada nas hemácias utilizando-se o método descrito por Aebi [24] e o espectrofotômetro GBC UV/VIS modelo 916 (Sidney-Nova Gales do Sul, Austrália). Este ensaio quantifica a velocidade de decomposição do peróxido de hidrogênio em 240 nm durante 60 segundos, pela enzima presente na amostra preparada com uma solução de 10 mM peróxido de hidrogênio. Resultados expressos em mmol H₂O₂/ min/ mL.

Vitamina C: A concentração de vitamina C foi 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 (Quimis Aparelhos Científicos LTDA., Diadema-SP, Brasil) seguindo o método de Bessey [25]. Resultados expressos em μM .

β -caroteno e Vitamina E: As concentrações séricas de β -caroteno e vitamina E (α -tocoferol) foram obtidas por meio de HPLC (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. O pico de β -caroteno e tocoferol foram anotados nos comprimentos de onda de 450 e 292 nm, respectivamente [26]. O valor sérico da vitamina E foi corrigido de acordo com o que propõe Horwitt et al [27], que divide os valores séricos de vitamina E pelos valores de lipídios totais (colesterol total + triglicérides). Resultados expressos em μM .

Colesterol total (CT) e triglicérides (TG): Os valores de colesterol total e triglicérides foram determinados por meio de kits enzimáticos comerciais: Colesterol Liquiform® e Triglicérides Liquiform® (Labtest Diagnostica S/A, Lagoa Santa-MG, Brasil) por meio do espectrofotometro automático modelo Digital UV-VIS Q-108U (Quimis Aparelhos Científicos Ltda., Diadema, SP, Brasil). Resultados expressos em mg/ dL.

Análise Estatística

Para avaliar as diferenças entre os grupos utilizou-se o teste Kruskal-Wallis pela mediana seguido de *post hoc* Tahmane. A relação entre as variáveis foi observada pela Correlação de Spearman. O consumo alimentar de vitamina C, β -caroteno e Vitamina E foram ajustados pelo valor de energia contido na dieta a partir do método do nutriente residual

proposto por Willett, Stampfer [18], utilizando-se um modelo de regressão linear simples. Os resultados foram apresentados pela média mais ou menos o erro-padrão da média e pela mediana. A variação de aumento ou redução dos valores das variáveis observadas entre os grupos e os períodos avaliados foi mostrada pelo percentual mais ou menos o erro-padrão da média. O programa estatístico usado foi Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Windows versão 14.0 com nível de significância de 95% ($P < 0,05$).

Resultados

Avaliação antropométrica

Tanto o peso corporal como o IMC no GG reduziram significativamente em $20,8 \pm 0,7\%$ ($P < 0,001$) aos 3 meses, $28,3 \pm 0,9\%$ ($P < 0,001$) aos 6 meses e $35,8 \pm 1,0\%$ ($P < 0,001$) aos 12 meses, se comparados com o período basal. No início do estudo observou-se que o peso (GG= $124,9 \pm 4,4$ vs GC= $59,4 \pm 1,7$; $P < 0,001$) e o IMC (GG= $47,6 \pm 1,5$ vs GC= $22,2 \pm 0,4$; $P < 0,001$) eram estatisticamente diferente quando se comparou o GC e o período basal do GG.

Avaliação do consumo alimentar

O consumo de energia do GG reduziu em $61,0 \pm 2,9\%$ ($P < 0,001$) aos 3 meses e $57,3 \pm 3,7\%$ ($P < 0,001$) aos 6 meses de cirurgia. Após 12 meses, a redução do consumo de energia foi menor se comparado com o basal, com um valor médio de $45,5 \pm 4,1\%$ ($P < 0,001$).

A vitamina C consumida pela dieta reduziu aos 3 meses ($21,3 \pm 1,8\%$, $P < 0,001$) e aos 6 meses ($25,8 \pm 3,5\%$, $P < 0,001$), mesmo com a suplementação. Entretanto, ao final do estudo

a redução foi menos expressiva ($17,8 \pm 1,0\%$, $P < 0,001$). No período basal, esta vitamina apresentou-se $29,8 \pm 2,8\%$ ($P < 0,001$) mais elevada se comparado com GC.

O consumo de β -caroteno no 3º mês aumentou em $30,1 \pm 2,0\%$ ($P < 0,001$) quando somado ao suplemento. Nos 6º e 12º mês, os valores encontrados continuaram significativamente maiores que o período basal ($40,0 \pm 4,3\%$; $29,3 \pm 1,0\%$ respectivamente, ambos $P < 0,001$). Além disso, não foi observada diferença estatisticamente significante no consumo de β -caroteno entre GC e GG no período basal ($P = 0,999$).

Após a cirurgia o consumo de vitamina E com a suplementação aumentou $532,0 \pm 37,6\%$ ($P < 0,001$) no 3º mês. Percentuais de aumento semelhante também foram encontrados no 6º e no 12º mês ($554,4 \pm 39,6\%$ e $564,1 \pm 41,6\%$ respectivamente, ambos $P < 0,001$). Antes da cirurgia o consumo desta vitamina era $33,3 \pm 8,2\%$ ($P < 0,001$) mais elevado no GC (Tabela 1).

Metabólitos de Óxido Nítrico (NOx)

Não houve diferença nos valores de NOx entre o período basal e os primeiros 6 meses de cirurgia. Entretanto, a concentração de NOx no sangue dos participantes aos 12 meses, reduziu significativamente em $36,9 \pm 14,6\%$ ($P < 0,001$), concentração esta semelhante àquela observada no GC. No período basal, os valores de NOx apresentaram-se $34,8 \pm 10,8\%$ ($P = 0,007$) mais elevados que GC (Tabela 2).

Mieloperoxidase (MPO)

Os valores de MPO reduziram $24,8 \pm 4,2\%$ ($P < 0,001$) aos 3 meses e $39,9 \pm 3,2\%$ ($P < 0,001$) aos 6 meses, quando comparado ao basal. Porém, aos 12 meses de cirurgia houve

aumento dos valores de MPO, ocasionando um menor e não significativo percentual de redução, o qual foi de $9,9 \pm 4,1\%$ ($P < 0,826$), se comparado com o período basal (Tabela 2).

Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Não houve redução significativa de TBARS nos 3 e 6 meses pós-cirúrgicos. Somente aos 12 meses, observou-se redução de $74,5 \pm 11,0\%$ ($P < 0,001$) nos valores de TBARS. No período basal, o TBARS era $79,65 \pm 2,2\%$ ($P < 0,001$) mais elevado no GG quando comparada com o GC (Tabela 2).

Glutathiona Reduzida (GSH)

As concentrações de GSH reduziram com a cirurgia em $19,7 \pm 6,3\%$ ($P=0,037$) no período de 6 meses. Nos demais períodos não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 2).

Catalase (CAT)

No 6º mês houve aumento da concentração de CAT em $46,1 \pm 26,3\%$ ($P=0,029$) se comparada com o basal. Entretanto, aos 12 meses observou-se uma redução destes valores, ocasionando um menor e não significativo percentual de aumento, cujo valor foi de $13,1 \pm 2,6\%$ ($P= 0,785$) (Tabela 2).

Vitamina C, β -caroteno e vitamina E

Após a cirurgia, houve aumento significativo nas concentrações séricas de vitamina C de $175,6 \pm 7,6\%$ ($P < 0,001$) somente aos 12 meses. No período basal, os valores eram $97,8 \pm 22,5\%$ ($P < 0,001$) mais elevados no GC. Em relação às concentrações séricas de β -caroteno, observou-se que após a intervenção cirúrgica não houve diferença estatisticamente significativa no 3 e 6 mês, havendo redução significativa de $63,6 \pm 2,6\%$ ($P < 0,001$) aos 12 meses. Ressalta-se que no período basal, os valores foram $22,0 \pm 0,6\%$ ($P < 0,001$) maiores no GC. A vitamina E que estava mais elevada no GC em relação ao basal, não apresentou diferença estatística até o 6º mês pós-cirurgia. No 12º mês houve redução das concentrações séricas de vitamina E em $26,8 \pm 10,5\%$ ($P < 0,001$). Após a correção pelo colesterol e triglicérides, a concentração de vitamina E aumentou em $35,8 \pm 15,5\%$ ($P = 0,012$) aos 3 meses e $57,0 \pm 15,7\%$ ($P = 0,004$) aos 6 meses. Aos 12º mês os valores foram $5,5 \pm 1,9\%$ menores que o período basal, embora não significativo ($P = 0,993$). Além disso, as concentrações desta vitamina foram $38,9 \pm 15,8\%$ ($P < 0,001$) menor para o GG no período basal se comparado com GC (Tabela 3).

Colesterol total (CT) e triglicérides (TG)

Os valores de CT no grupo submetido à cirurgia reduziram $35,2 \pm 3,4\%$ ($P < 0,001$) no 3º e $35,0 \pm 3,5\%$ ($P < 0,001$) no 6º mês. Aos 12 meses, o percentual de redução foi menor, atingindo $31,6 \pm 2,4\%$ ($P < 0,001$). Não houve diferença estatística significativa nos valores de CT entre GG no período basal e GC. Já os valores de TG representaram redução significativa somente no 12º mês, com um percentual de redução de $31,7 \pm 4,5\%$ ($P = 0,002$). Além disso, os valores de TG foram $45,12 \pm 7,6\%$ ($P < 0,001$) menores no GC quando comparado com o

GG no período basal (Tabela 3).

Correlação entre IMC e determinações bioquímicas

No estudo de correlação entre o IMC e as demais variáveis do estudo as mais evidentes foram entre TBARS ($r= 0,409$; $P < 0,001$) e as concentrações séricas de vitamina C ($r= -0,405$; $P < 0,001$). Além disso, houve correlação fraca, mas positiva entre a MPO e CT ($r= 0,329$; $P > 0,001$) e TG ($r= 0,260$; $P= 0,002$). O TBARS correlacionou-se negativamente com concentrações séricas de vitamina C ($r= -0,532$; $P < 0,001$) (Tabela 4).

Discussão

Investigou-se o efeito da gastroplastia nas concentrações de marcadores envolvidos na resposta inflamatória e no estresse oxidativo. A cirurgia foi eficiente na redução do peso e do índice de massa corporal (IMC), desde o terceiro mês, porém ao final de 12 meses, o IMC médio de 30 kg/ m^2 ainda classifica os participantes como obesos [15]. Dados semelhantes foram observados em um estudo prospectivo, nos mesmos tempos pós-cirúrgicos, assim como em relação ao IMC [28].

A redução de peso influenciou as concentrações séricas de NOx, havendo correlação positiva entre IMC e NOx, fato também observado na literatura [8,29]. Entretanto, os nossos resultados contrariam os achados de Yu Lin et al [30] o qual mostrou redução das concentrações de NOx com a perda de peso após a gastroplastia já no 3 e 6 meses pós-cirúrgico. De fato, eNOS e iNOS estão presentes no tecido adiposo, sendo consideradas importantes fontes de produção de NO [8]. Sendo assim, mesmo com redução de peso, talvez a concentração de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α) capazes de induzir a produção de

NO ainda estivessem elevadas, tanto pelo fato dos pacientes ainda estarem obesos ou pela fase de recuperação pós-cirurgia [29]. Já aos 12 meses, com a redução significativa do peso pode ter ocorrido uma regulação da expressão de NO pelas NOS presentes no tecido adiposo [30], pois os valores de NOx apresentaram-se semelhantes ao grupo controle (GC).

A redução dos valores de MPO após a perda de peso foi encontrada em outros estudos [31,32]. Como a liberação de MPO por neutrófilos também acontece no tecido adiposo, o emagrecimento poderia reduzir os valores desta enzima. Entretanto, nos 12 meses, observou-se aumento dos valores de MPO, mesmo com perda de peso, porém com valor semelhante ao GC. A correlação positiva entre MPO e as variáveis CT e TG poderia, em parte, explicar este achado, pois aos 12 meses houve um aumento no consumo energético. E com isso, a qualidade da dieta consumida poderia não ter sido adequada, ou seja, originada de alimentos com alta concentração de gorduras e colesterol, além de carboidratos. Esta alteração na dieta pode ter sido responsável pelo aumento nas concentrações séricas de colesterol total nos 12 meses pós-cirurgia, contribuindo assim para o aumento dos valores de MPO no sangue. A correlação positiva entre consumo de gorduras e expressão de mieloperoxidase é descrita na literatura [33].

Entretanto, apesar de possíveis reações de oxidação pelo aumento da expressão de MPO, a peroxidação lipídica, avaliada pelo TBARS, foi reduzida aos 12 meses de pós-operatório com a perda de peso, correlacionando-se positivamente com IMC e sendo em valores absolutos próximos ao do GC. Esta observação foi também relatada em estudos com pacientes submetidos à gastroplastia [5,11].

De maneira geral, a concentração de antioxidantes no sangue apresentou-se mais reduzida no período basal do GG em relação ao GC com diferença significativa para vitamina C, β -caroteno e vitamina E corrigida. Houve correlação inversa entre IMC e concentrações de vitamina C no GG, fato que confirma certa alteração na defesa antioxidante de indivíduos

obesos [11]. Na literatura, considera-se como deficiência de vitamina C, valores séricos abaixo de 0,6 mg/ dL [34]. No nosso estudo, com a cirurgia, observou-se deficiência nas concentrações da vitamina C aos 3 meses em 55,6% dos pacientes e aos 6 meses em 25% apesar da suplementação de 30 mg/ dL. Aos 12 meses os níveis séricos de vitamina C mantiveram-se em média em 1,65 mg/ dL, valor que encontra-se dentro dos valores de referência (0,6 - 2,0 mg/ dL) [34]. Diante disso, verifica-se que o consumo de vitamina C diminui após a gastroplastia e os valores só se mantiveram semelhantes ao basal com o auxílio da suplementação. Em um estudo [35] que avaliou as concentrações séricas de vitamina C em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica foi encontrado deficiência da vitamina em 34,6% dos pacientes após 1 ano de cirurgia. Neste estudo [35] os participantes foram orientados a não consumir qualquer tipo de suplemento nas 24h antes da coleta de sangue e, após o resultado dos exames, a prescrição apropriada de suplementação de vitamina C foi dada àqueles com depleção ou deficiência da vitamina.

As concentrações séricas de β -caroteno diminuíram significativamente, chegando a valores inferiores ao de referência (0,9 - 4,6 μ M/L) [34] aos 12 meses pós-cirúrgico, apesar do aumento do consumo dietético devido a suplementação. A queda das concentrações séricas de β -caroteno após um tempo de cirurgia superior a um ano foi mostrada em um estudo preliminar [36] no qual 53 participantes submetidos ao *bypass em Y de Roux* (n= 20) ou à *biliopancreatic diversion* (n= 33) foram acompanhados por 18 e 14 meses respectivamente. Segundo os autores, após a cirurgia, ocorre um consistente e contínuo declínio dos carotenóides, o que pode comprometer a disponibilidade destes nutrientes para os tecidos e o *status* de vitamina A, reduzindo a capacidade antioxidante lipossolúvel [36].

Em relação às concentrações séricas de vitamina E observou que o valor médio estava limítrofe ($17,88 \pm 0,48 \mu$ M/ dL) no GG aos 12 meses, considerando os valores de referência (18 - 29 μ M/ L) [34], mesmo com o uso do suplemento vitamínico. De fato, a literatura

mostra redução das concentrações séricas de vitamina E no período de 1 anos após cirurgia [37] e esta redução pode ser atribuída à má absorção das vitaminas lipossolúveis que ocorre nos pacientes submetidos ao *by-pass* em *Y de Roux* devido à diminuição na absorção de gorduras [38]. A vitamina E é um antioxidante utilizado na proteção contra a peroxidação lipídica [39] e a redução observada nesta pesquisa aos 12 meses poderia ser justificada pela sua atuação de reduzir o estresse oxidativo e manter baixo os valores de TBARS.

Poucas alterações foram observadas nas concentrações de GSH com a perda de peso. A rápida perda de peso pode suprimir a síntese da GSH eritrocitária durante uma restrição calórica, principalmente pela restrição protéica muito observada em pacientes pós gastroplastia [40]. A atividade da CAT, por sua vez, aumentou com a perda de peso até o 6º mês e sofreu redução não significativa no 12º mês. Um interessante estudo [41] mostrou que a expressão suprimida de CAT no tecido adiposo deve-se à ação local de grandes concentrações de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em inibir a expressão do receptor ativado por proliferador de peroxissomo- δ (PPAR- δ). Assim, com perda de peso e provável redução de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a expressão da enzima poderia estar aumentada.

Outro achado deste estudo refere-se às correlações entre triglicérides (TG) com IMC, MPO e antioxidantes. Embora os valores de TG encontrados estivessem dentro do desejável (<150 mg/dL) [36], maiores valores de TG foram associados com excesso de peso, maiores valores de MPO e menor concentração de antioxidantes como CAT e vitamina E corrigida. Num recente estudo [42] a hipertrigliceridemia mostrou ter maior contribuição na geração de estresse oxidativo do que as variáveis antropométricas. Monócitos e polimorfonucleares parecem liberar mais ânions superóxido quando presentes em plasma de pacientes com maiores valores de TG, assim como a ação de lipoproteínas de muito baixa intensidade (VLDL) ricas em TG em ativar cascatas de geração de estresse oxidativo no endotélio [42].

Como conclusão, o estudo proposto mostrou que a gastroplastia com *bypass em Y de*

Roux após 12 meses de cirurgia promoveu atenuação do estresse oxidativo e do processo inflamatório considerando a redução do TBARS e dos NOx. Além disso, sugere-se que a quantidade de suplementação dos antioxidante pudesse ser reavaliada em outra pesquisa.

Referências Bibliográficas

1. SBCBM (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica), CBC (Colégio Brasileiro de Cirurgiões), CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva), SOBRACIL (Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica), ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade), SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia). **Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade**, 2006, p.1-28.
2. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
3. Sewter CP, Digby JE, Blows F. Regulation of tumour necrosis factor-alpha release from human adipose tissue in vitro. *J Endocrinol*. 1999 Oct;163(1):33-8.
4. Cottam DR, Schaefer PA, Shaftan GW, et al. Dysfunctional immune-privilege in morbid obesity: implications and effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2003; 13(1):49-57.
5. Uzun H, Zengin K, Taskin M. et al. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic

- Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2004; 14(5):659-65.
6. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci.* 2004; 82(3):935-41.
 7. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):365-7.
 8. Choi JW, Pai SH, Kim SK. Increases in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans. *Clin Chem.* 2001; 47(6):1106-9.
 9. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(3):400-18.
 10. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1159-64.
 11. Kisakol G, Guney E, Bayraktar F, et al. Effect of surgical weight loss on free radical and antioxidant balance: a preliminary report. *Obes Surg.* 2002; 12(6):795-800.
 12. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003; 12(1):73-9.
 13. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. <http://www.wma.net/e/press/2008-8.htm>. Acesso

em: 25 jul. 2007.

14. WHO (World Health Organization). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series 854. Geneva: WHO, 1995. 453p.
15. WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 2000. 894p.
16. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 1998; 18(10):1649-59.
17. United States Department of Agriculture (USDA). Disponível em: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>. Acesso em: 06 jun. 2008.
18. Willet W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiology* 1986; 124:17-27.
19. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982; 126(1):131-8.
20. Rao TS, Currie JL, Shaffer AF, et al. Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation. *Inflammation.* 1993; 17(6):723-41.
21. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by

- thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95(2):351-8.
22. Bird RP, Draper HH., A.H. Comparative studies on different methods of malondyaldehyde determination. *Methods Enzymol.* 1984; 105:299-305.
 23. Beutler E, Duron O, Kelly BM. M. Improved method for the determination of blood glutatione. *J Lab Clin Med.* 1963; 61:882-8.
 24. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-6.
 25. Bessey OA. Ascorbic acid microchemical methods. In: *Vitamin Methods.* New York: Academic Press, v.1, 1960, p.303.
 26. Arnaud J, Fortis I, Blachier S, et al. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1991; 572(1-2):103-16.
 27. Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH JR, et al. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann N Y Acad Sci.* 1972; 203:223-36.
 28. van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, et al. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8):4062-8.

29. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J et al. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF- α) and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*. 2004; 53(10):1268-73.
30. Lin LY, Lee WJ, Shen HN, et al. Nitric oxide production is paradoxically decreased after weight reduction surgery in morbid obesity patients. *Atherosclerosis*. 2007; 190(2):436-42.
31. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006; 100(5):1657-65
32. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007; 191(1):98-106.
33. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008; 49(9):1894-903.
34. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data. Style specifications and conversion tables. *Ann Intern Med*. 1987;106(1):114-29.

35. Riess KP, Farnen JP, Lambert PJ, et al. Ascorbic acid deficiency in bariatric surgical population. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5(1):81-6.
36. Granado-Lorencio F, Herrero-Barbudo C, Olmedilla-Alonso B, et al. Hypocarotenemia After Bariatric Surgery: A Preliminary Study. *Obes Surg.* 2008.
37. Clements RH, Katasani VG, Palepu R, et al. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. *Am Surg.* 2006; 72(12):1196-202.
38. de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, et al. Clinical Results and Nutritional Consequences of Biliopancreatic Diversion: Three Years of Follow-Up. *Ann Nutr Metab.* 2008; 53(3-4):234-239.
39. Traber MG, Arai H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19:343-55.
40. Faber P, Johnstone AM, Gibney ER, et al. The effect of rate of weight loss on erythrocyte glutathione concentration and synthesis in healthy obese men. *Clin Sci (Lond).* 2002; 102(5):569-77.
41. Okuno Y, Matsuda M, Kobayashi H, et al. Adipose expression of catalase is regulated via a novel remote PPARgamma-responsive region. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 366(3):698-704

42. Cardona F, Tunez I, Tasset I, et al. Similar increase in oxidative stress after fat overload in persons with baseline hypertriglyceridemia with or without the metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2008; 41(9):701-5.

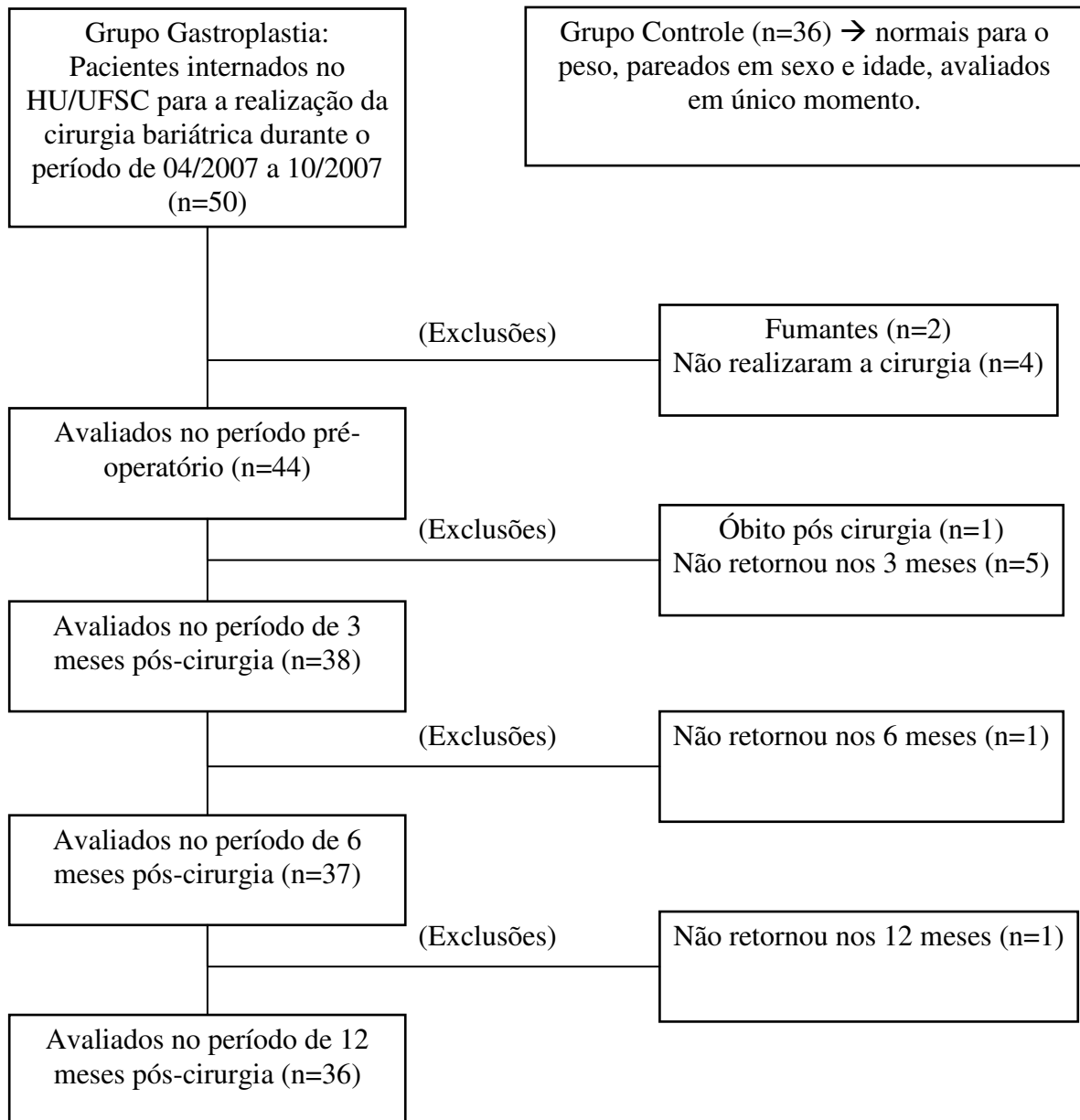


Figura 1: Representação esquemática da composição da amostra.

Tabela 1: Ingestão energética e consumo de vitamina C, β -caroteno e vitamina E, ajustados pela energia, dos grupos controle e gastroplastia, levando-se em consideração o tempo de cirurgia e o consumo de suplemento.

Variáveis	Controle n=36			Gastroplastia n=36					
	Controle Média \pm EP (Mediana)	Basal Média \pm EP (Mediana)	P^{ϵ}	3º mês Média \pm EP (Mediana)	P^{ζ}	6º mês Média \pm EP (Mediana)	P^{ξ}	12º mês Média \pm EP (Mediana)	P^{δ}
Energia (Kcal/dia)	2.623 \pm 178 (2457)	3.121 \pm 142 (3042)	0,256	1.222 \pm 65 (1234)	<0,001	1.335 \pm 84 (1276)	<0,001	1.706 \pm 90 (1702)	<0,001
Vitamina C^{\u0394} (mg/dia)	237,49 \pm 9,68 (226,27)	338,57 \pm 5,20 (330,49)	<0,001	266,40 \pm 5,36 (267,36)	<0,001	251,20 \pm 11,89 (243,90)	<0,001	278,15 \pm 9,36 (277,25)	<0,001
β-caroteno^{\u03b4} (μg/dia)	4.367,84 \pm 47,79 (4357,49)	4.377,68 \pm 67,27 (4302,78)	0,999	5.697,25 \pm 24,90 (5684,22)	<0,001	6.131,34 \pm 180,94 (5684,22)	<0,001	5.661,59 \pm 82,15 (5672,49)	<0,001
Vitamina E^{\u2020} (mg/dia)	6,72 \pm 0,32 (6,33)	5,04 \pm 0,25 (4,85)	<0,001	31,86 \pm 0,04 (31,87)	<0,001	32,99 \pm 0,23 (32,85)	<0,001	33,48 \pm 0,39 (33,65)	<0,001

EPM= erro padrão da média. Suplementação: $\u2020$ = 30 mg/ dia provenientes do suplemento. $\u0394$ = 60 mg/ dia provenientes do suplemento. $\u03b4$ = 3000 μ g/ dia provenientes do suplemento. Diferenças estatisticamente significantes: P^{ϵ} = diferenças entre controle e basal, P^{ζ} = diferenças entre basal e 3º mês, P^{ξ} = diferenças entre basal e 6º mês, P^{δ} = diferenças entre basal e 12º mês, usando o teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* Tahmane T para comparar medianas dos grupos controle, basal, 3, 6 e 12 meses do grupo gastroplastia.

Tabela 2: Concentrações sanguíneas de metabólitos de óxido nítrico, atividade da mieloperoxidase, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, glutatona reduzida e atividade da catalase dos grupos controle e gastroplastia, levando-se em consideração o tempo de cirurgia e o consumo de suplemento.

Variáveis	Controle n=36			Gastroplastia n=36					
	Controle Média ± EPM (Mediana)	Basal Média ± EPM (Mediana)	P^{ϵ}	3° mês Média ± EPM (Mediana)	P^F	6° mês Média ± EPM (Mediana)	$P^{\text{¥}}$	12° mês Média ± EPM (Mediana)	$P^{\text{§}}$
NOx ($\mu\text{mol/L}$)	28,43±1,61 (27,55)	43,67±3,86 (43,35)	0,007	42,64±3,32 (41,85)	0,999	40,62±2,33 (40,62)	0,999	27,52±1,77 (24,90)	0,004
Mieloperoxidase (mU/mL)	341,77±18,07 (309,96)	371,13±18,43 (361,16)	0,950	278,82±10,06 (273,29)	<0,001	222,95±10,89 (202,44)	<0,001	334,23±18,34 (317,82)	0,826
TBARS (nmol/mL)	3,88±0,41 (3,06)	19,07±1,18 (16,69)	<0,001	18,74±1,18 (15,82)	0,999	16,76±2,01 (14,89)	0,981	4,85±0,40 (4,70)	<0,001
GSH ($\mu\text{mol/mL}$)	1,26±0,08 (1,16)	1,06±0,04 (0,97)	0,447	1,08±0,14 (1,02)	0,999	0,85±0,05 (0,84)	0,037	0,92±0,09 (0,77)	0,886
Catalase (mmol/min/mL)	17,59±1,69 (14,23)	13,04±0,98 (10,90)	0,214	16,21±1,37 (14,21)	0,491	19,06±1,67 (15,68)	0,029	14,76±0,62 (14,24)	0,785

EPM= erro padrão da média. Diferenças estatisticamente significantes: P^{ϵ} = diferenças entre controle e basal, P^F = diferenças entre basal e 3° mês, $P^{\text{¥}}$ = diferenças entre basal e 6° mês, $P^{\text{§}}$ = diferenças entre basal e 12° mês, usando o teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* Tahmane T para comparar medianas dos grupos controle, basal, 3, 6 e 12 meses do grupo gastroplastia. NOx= Metabólitos de óxido nítrico; TBARS= Substancias reativas de ácido tiobarbitúrico; GSH= Glutatona reduzida.

Tabela 3: Concentrações séricas de vitamina C, β -caroteno, vitamina E, taxa de vitamina E corrigida, colesterol total e triglicérides dos grupos controle e gastroplastia, levando-se em consideração o tempo de cirurgia e o consumo de suplemento.

Variáveis	Controle n=36			Gastroplastia n=36					
	Controle Média \pm EPM (Mediana)	Basal Média \pm EPM (Mediana)	P^{ϵ}	3º mês Média \pm EPM (Mediana)	P^f	6º mês Média \pm EPM (Mediana)	P^{y}	12º mês Média \pm EPM (Mediana)	P^{s}
Vitamina C (mg/dL)	1,18 \pm 0,09 (1,02)	0,60 \pm 0,04 (0,56)	<0,001	0,58 \pm 0,07 (0,47)	0,999	0,83 \pm 0,06 (0,84)	0,140	1,65 \pm 0,05 (1,60)	<0,001
β-Caroteno (μ M/L)	1,92 \pm 0,19 (1,66)	0,65 \pm 0,08 (0,49)	<0,001	0,80 \pm 0,13 (0,48)	0,990	1,00 \pm 0,18 (0,44)	0,636	0,24 \pm 0,02 (0,21)	<0,001
Vitamina E (μ M/L)	25,40 \pm 0,89 (25,67)	24,42 \pm 1,26 (22,62)	0,999	23,12 \pm 1,36 (22,33)	0,999	25,48 \pm 1,82 (21,88)	0,999	17,87 \pm 0,48 (17,16)	<0,001
Vit. E-corr (μ mol/mg)	0,009 \pm 0,0004 (0,008)	0,006 \pm 0,0003 (0,006)	<0,001	0,008 \pm 0,0005 (0,007)	0,012	0,010 \pm 0,0009 (0,008)	0,004	0,006 \pm 0,0002 (0,007)	0,993
CT (mg/dL)	207,78 \pm 6,75 (212,12)	230,47 \pm 13,12 (233,89)	0,753	149,24 \pm 5,71 (148,35)	<0,001	149,80 \pm 5,04 (152,14)	<0,001	157,50 \pm 5,27 (158,32)	<0,001
Triglicérides (mg/dL)	85,02 \pm 9,80 (76,11)	154,92 \pm 11,00 (147,25)	<0,001	120,32 \pm 10,09 (107,02)	0,211	116,06 \pm 11,15 (94,94)	0,145	105,66 \pm 5,38 (103,32)	0,002

EPM= erro padrão da média. Diferenças estatisticamente significantes: P^{ϵ} = diferenças entre controle e basal, P^f = diferenças entre basal e 3º mês, P^{y} = diferenças entre basal e 6º mês, P^{s} = diferenças entre basal e 12º mês, usando o teste de Kruskal Wallis seguido do teste *post hoc* Tahmane T para comparar medianas dos grupos controle, basal, 3, 6 e 12 meses do grupo gastroplastia. Vit. E-corr= Vitamina E-corrigida, CT = Colesterol Total. Valores de referência: Vitamina C= 0,6 – 2,0 mg/dL; β -Caroteno= 0,9 – 4,6 μ M/L; Vitamina E= 18-29 μ M/L; Colesterol total= < 200 mg/dL; Triglicérides = < 150 mg/dL [38].

Tabela 4: Correlações entre IMC e determinações bioquímicas.

	IMC	TBARS	CT	TG
NOx	r= 0,254 P= 0,002			
Mieloperoxidase	r= 0,286 P< 0,001		r= 0,329 P< 0,001	r= 0,260 P= 0,002
TBARS	r= 0,409 P< 0,001			
Vitamina C	r= -0,405 P< 0,001	r= -0,532 P< 0,001		
Vit. E-corr	r= -0,349 P= 0,002			

r = coeficiente de correlação de Spearman; P = nível de significância. NOx = metabólitos de óxido nítrico; TBARS = Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; Vit. E-corr = Vitamina E-corrigida; CT = Colesterol Total.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa mostrou o efeito da gastroplastia em alguns marcadores da resposta inflamatória e de estresse oxidativo, tais como: metabólitos de óxido nítrico (NOx), mieloperoxidase (MPO), glutathiona (GSH), catalase (CAT), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), vitaminas C, β -caroteno e vitamina E. Com a cirurgia houve redução do peso e da ingestão calórica. Após 1 ano, observou-se melhora nas concentrações de metabólitos de óxido nítrico, colesterol total, triglicérides e vitamina C e redução do TBARS, permitindo que a maior parte das variáveis analisadas atingissem os valores semelhantes ao grupo controle.

Com a pesquisa foi possível avaliar as reais necessidades de cuidados para a atenuação do processo inflamatório visto na obesidade, bem como a necessidade de intervenção por meio do consumo de suplementos antioxidantes para reduzir o estresse oxidativo gerado pela obesidade e pelo processo cirúrgico.

Como limitações do estudo podem-se citar o tamanho da amostra, que em virtude do longo período de acompanhamento sofreu redução com a desistência de alguns pacientes. Além disso, a determinação de outros indicadores da resposta inflamatória, como por exemplos interleucinas, potencial antioxidante total (FRAP) e proteína carbonilada poderiam contribuir para um melhor entendimento deste processo avaliado.