UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE SAÚDE E SOCIEDADE

Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde

DANIELLE CRISTINA SEVA

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA, HISTOPATOLOGIA DO TECIDO ADIPOSO VISCERAL E PERFIL METABÓLICO DE ADULTOS COM OBESIDADE SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

Santos/ SP

2021

DANIELLE CRISTINA SEVA

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA, HISTOPATOLOGIA DO TECIDO ADIPOSO VISCERAL E PERFIL METABÓLICO DE ADULTOS COM OBESIDADE SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico
Co-orientadora: Profa. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes

Santos/ SP
2021

Seva, Danielle Cristina

Avaliação do índice inflamatório da dieta, histopatologia do tecido adiposo visceral e perfil metabólico de adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica / Danielle Cristina Seva. São Paulo, 2021**.**

xxi, 137 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde.

Título em inglês: Evaluation of the dietary inflammatory index, histopathology of visceral adipose tissue and metabolic profile of adults with obesity undergoing bariatric and metabolic surgery.

1. Inflamação;
2. Índice inflamatório da dieta;
3. Obesidade;
4. Derivação gástrica;
5. Gordura visceral.

Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta, Histopatologia do Tecido Adiposo Visceral e Perfil Metabólico de Adultos com Obesidade Submetidos à Cirurgia Bariátrica e Metabólica

PRESIDENTE DA BANCA:

Profa. Dra. Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Danielle Arisa Caranti

Profa. Dra. Deborah Cristina Landi Masquio de Jesus

Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso

Profa. Dra. Luciana Setaro (membro suplente)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS BAIXADA SANTISTA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Chefe do departamento: Prof. Dr. Daniel Araki Ribeiro

Coordenadora do curso de pós-graduação: Profa. Dra. Alessandra Medeiros

Este trabalho foi realizado no Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde da Universidade Federal de São Paulo, com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), da Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Dedicatória

À minha mãe Claudiméa, por ser exemplo de mulher guerreira, dedicação e comprometimento.

À minha irmã Mônica, pela torcida, amizade e por acreditar em mim.

Aos meus avós Valdice e Apparecido (in memorian), e pai João Daniel (in memorian), com muito amor e saudade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Raquel Campos pela confiança a mim depositada, pelos ensinamentos, por estar sempre presente me amparando nos momentos em que acreditava serem mais difíceis, pela oportunidade em ser sua primeira aluna e ter permitido a realização deste grande sonho.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Hanna Karen pelos momentos de conversa que foram muito acolhedores.

À banca examinadora, Profa. Dra. Deborah Masquio, pelas brilhantes considerações e detalhamento na minha dissertação, e Profa. Dra. Danielle Caranti, cujas considerações foram igualmente imprescindíveis, e agradeço por contribuir para meu conhecimento independente do mestrado.

Ao Prof. Dr. Marcos Mônico, por ter permitido a participação no projeto temático, por ter me ajudado desde o início e ter tornado momentos entediantes mais leves.

Ao Prof. Dr. Daniel Araki e ao aluno Daniel sem ajuda de vocês, este trabalho não seria tão grandioso como é para mim.

À Profa. Dra. Lila Oyama, pelo acolhimento em seu laboratório e por compartilhar de forma simples seus conhecimentos nas análises dos marcadores inflamatórios.

Ao meu futuro marido Diogo, pelas palavras de incentivo, pela força quando acreditava que não era capaz, sem você provavelmente nada disso teria acontecido.

Às minhas amigas Hagata, por ter me ensinado a ser nutri, trabalhando junto no ambulatório da Gastro; e Jéssica por confiar no meu trabalho me tornando professora de graduação.

À Profa. Maria Cláudia, que me ajudou “psicologicamente” e aturou minhas ladainhas quando nem precisava.

Aos voluntários que humildemente aceitaram participar desta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro ao projeto guarda-chuva.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

“[...] quanto mais a gente conhece sobre as coisas, mais a gente desconhece também, mais perguntas surgem [...] a gente nunca vai poder conhecer tudo sobre o mundo. [...] o que não nos torna menos humanos. Na realidade, nos torna mais humanos e menos deuses.”

Marcelo Gleiser

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

A disposição estrutural do presente trabalho segue a tendência da pós-graduação, a qual destaca a confecção de artigos a serem publicados em periódicos especializados. Este processo vem ocorrendo há alguns anos na Universidade Federal de São Paulo e diversas dissertações de mestrado e teses de doutorado já foram apresentadas com esta distribuição de conteúdo. Assim, os resultados e discussão da presente dissertação serão apresentados no formato de artigos científicos. Na expectativa de ter elaborado um documento que satisfaça o modelo de dissertação, espera-se possibilitar uma leitura completa e satisfatória e ao mesmo tempo divulgar o presente trabalho na comunidade científica nacional e internacional.

SUMÁRIO

Dedicatória vii
Agradecimentos viii
Lista de Figuras xiii
Lista de Tabelas xiv
Lista de Abreviaturas e Símbolos xv
Resumo xviii
1. Introdução 01
2. Revisão da literatura 05
2.1 Definição e classificação da obesidade 06
2.2 Epidemiologia da obesidade 08
2.3 Etiologia da obesidade 13
2.4 Tecido Adiposo e Inflamação 19
2.4.1 Adiponectina 24
2.4.2 Leptina 26
2.4.3 Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1) 31
2.4.4 Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF21) 33
2.4.5 Obesidade, inflamação e fatores nutricionais 37
2.4.6 Índice inflamatório da dieta 40
2.4.7 Índice de qualidade da dieta 43
2.4.8 Intervenção Cirúrgica para Tratamento da Obesidade 46
2.4.9 Balanço energético e termogênese 49
3. Justificativa 52
4. Objetivos 54
4.1 Objetivo Geral 55
4.2 Objetivos Específicos 55
5. Casuística e Métodos 56
5.1 Casuística 57
5.2 Amostra 57
5.2.1 Amostra do Artigo 1 58
5.2.2 Amostra do Artigo 2 59
5.3 Metodologia da pesquisa 59
5.3.1 Avaliações e diagnósticos 59
5.3.2 Diagnóstico Clínico 60
5.3.3 Avaliação Antropométrica da Composição Corporal 60

5.3.4 Avaliação da ingestão alimentar 62
5.3.5 Coleta e Análise Sanguínea 63
5.3.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica 64
5.3.7 Diagnóstico a esteatose hepática não alcóolica 64
5.3.8 Coleta do Tecido Adiposo e Análises histopatológicas.....65
5.3.9 Armazenamento das Amostras Biológicas 66
6. Análises Estatísticas.....66
6.1 Artigo 01.....66
6.2 Artigo 02.....67
7. Resultados e Discussão 68
7.1 Artigo 01 69
7.1.1 Objetivo 69
7.1.2 Resultados.....69
7.1.3 Discussão 76
7.2 Artigo 02 82
7.2.1 Objetivo.....82
7.2.2 Resultados 82
7.2.3 Discussão 90
7.3 Análise histológica do tecido adiposo 96
8. Considerações Finais 105
9. Referências bibliográficas.....107
Abstract.....137
Anexos 140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de recompensas e aumento do peso corporal 15

Figura 2. Controle da fome e saciedade no hipotálamo 16

Figura 3. Morfologia dos adipócitos.....20

Figura 4. Distribuição das gorduras subcutânea, visceral, marrom e ectópica.....21

Figura 5. Adipócitos normais e com inflamação 23

Figura 6. Estrutura e formação multimêra da adiponectina 25

Figura 7. Ações da leptina no hipotálamo 28

Figura 8. Vias de sinalização da leptina no controle da fome e saciedade 29

Figura 9. Vias de sinalização e inibição do ativador de plasminogênio 32

Figura 10. Via de secreção de citocinas inflamatórias.....38

Figura 11. Técnicas de cirurgia bariátrica e metabólica 50

Figura 12. Características do tecido adiposo.....97

Figura 13. Tecido adiposo com áreas hemorrágicas; adipócitos anisométricos e dismórficos, com áreas de dissolução.....97

Figura 14. Tecido adiposo com áreas de hialinização e fibrose 97

Figura 15. Tecido adiposo com áreas de alterações vasculares: presença de vasos congestos.....97

Figura 16. Tecido adiposo com áreas apresentando infiltrados inflamatórios 98

Figura 17. Prevalência de Esteatose Hepática não Alcóolica.....102

ARTIGO 01

Figura 1. Comparação do E-DII de acordo com a classificação IQD 75

Figura 2. Comparação de E-DII segundo a presença de DHGNA (a); Síndrome Metabólica (b); resistência à insulina (c); hipercolesterolemia isolada (d); hipertrigliceridemia isolada (e); colesterol HDL baixo (f) 76

ARTIGO 02

Figura 2. Efeitos potenciais da intervenção cirúrgica de acordo com o E-DII no perfil inflamatório no período basal para as variáveis: a) leptina, b) adiponectina, c) razão adiponectina/leptina, d) PAI-1 e e) FGF-21 86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do índice de massa corporal 06

Tabela 2. Taxa de prevalência de sobrepeso e obesidade dos 5 países mais populosos de 6 regiões mundiais entre os anos de 1980 e 2016.....09

Tabela 3. Taxa de prevalência por classificação do IMC IMC e sexo entre 2006 e 2016 11

Tabela 4. Taxas de prevalência por classificação do IMC e sexo entre 2006 e 2016 12

Tabela 5. Critérios de alterações histopatológicas do tecido adiposo.....66

Tabela 6. Número total de pacientes classificados por escore de acordo com o grau de alteração histológica.....96

Tabela 7. Avaliação das variáveis de composição corporal e antropometria de acordo com os achados histopatológicos do tecido adiposo.....99

Tabela 8. Avaliação das variáveis bioquímicas e marcadores inflamatórios de acordo com os achados histopatológicos do tecido adiposo 100

Tabela 9. Avaliação dos componentes nutricionais de acordo com os achados histopatológicos do tecido 101

ARTIGO 01

Tabela 1. Parâmetros antropométricos e de composição corporal de adultos com obesidade 70

Tabela 2. Perfil metabólico de adultos com obesidade.....71

Tabela 3. Prevalência de comorbidades em adultos com obesidade 72

Tabela 4. Ingestão de energia, macronutrientes, micronutrientes, fibras dietéticas e DII de adultos com obesidade.....73

Tabela 5. Avaliação do índice de inflamatório da dieta ajustado pela energia (a) e índice de qualidade da dieta (b) de acordo com a ingestão dietética de macronutrientes tercil de consumo.....74

Tabela 6. Associação entre Índice Inflamatório Dietético Ajustado pela Energia e componentes nutricionais 75

ARTIGO 02

Tabela 1. Resultados em curto prazo dos parâmetros antropométricos e de composição corporal de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica 83

Tabela 2. Resultados em curto prazo para os parâmetros de perfil metabólico de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica 85

Tabela 3. Resultados em curto prazo no perfil inflamatório de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica 87

Tabela 4. Resultados de curto prazo no perfil nutricional de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica 89

Tabela 5. Análises das Correlações 90

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AdipoR	Receptores da adiponectina
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGL	Ácidos graxos livres
AgRP	Proteína relacionada ao gene agouti
AGS	Ácidos graxos saturados
AKT	Proteína cinase b
ALT	Alanina aminotransferase
AMPK	AMP quinase
ANGPTL2	Angiopoietina 2
ARC	Núcleo arqueado do hipotálamo
AST	Aspartato aminotransferase
ATF	Ativador de transcrição fator
ATP	Adenosina trifosfato
BGA	Banda gástrica ajustável
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CART	Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina
CC	Circunferência da cintura
CG	Carga glicêmica
cm	Centimetros
CPF	Córtex pré-frontal
CQ	Circunferência do quadril
DBP	Desvio biliopancreático
DBP-DS	Desvio biliopancreático com troca duodenal
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DFG	Digital food guide
DGYR	Derivação gástrica em Y-de-Roux
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DII	Índice inflamatório dietético
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
DS	Duodenal switch
DXA	Absorciometria com raio X de dupla energia
E-DII	Índice inflamatório dietético ajustado pela energia
EFRC	Exercícios físicos vigorosos e restrição calórica
EHNA	Esteatose hepática não alcoólica
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática

ERO	Espécies reativas de oxigênio
ETA	Efeito térmico dos alimentos
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Proteína de ativação de fibroblastos
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FGFR	Receptor de fator de crescimento de fibroblastos
FLI	Índice de gordura no fígado
GET	Gasto energético total
GER	Gasto energético em repouso
GGT	Gama-glutamil transferase
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GV	Gastrectomia vertical
GzLM	Modelo linear generalizado
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HEI	Healthy eating index
HMW	Multímeros de alto peso molecular
HOMA-AD	Modelo de homeostase da adiponectina
HOMA-IR	Modelo de homeostase da insulina
IC	Intervalo de confiança
IFN-γ	Interferon-gama
IG	Índice glicêmico
IKK	Ikb quinase
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IQD	Índice de Qualidade da Dieta
IQD-R	Índice de Qualidade da Dieta Revisado
IRS-1	Receptor da proteína de insulina 1
JAK	Janus quinase
JAK2	Janus quinase 2
JNK	C-Jun N-terminal kinase
kg	Quilogramas
kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
KLB	Co-receptor transmembrana de passagem única α-klotho
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de lipoproteína de baixa densidade
LDN	Lipogênese de novo
LepR	Receptores de leptina
LMW	Trímero de baixo peso molecular
log	Logaritmo
LPL	Lipoproteína lipase

LPS	Lipopolissacarídeos
LXR	Receptores X do fígado
m	Metros
MC4R	Receptores de melanocortina-4
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
mg/dL	Miligrama por decilitro
MLG	Massa livre de gordura
MME	Massa muscular esquelética
mmol/L	Milimol por litro
MMW	Hexâmero de peso molecular médio
mU/L	Miliunidades por litro
MUFA	Ácido graxo mono-insaturado
NF-κB	Fator nuclear-κb
ng/ml	Nanograma por mililitro
nmol/min	Nanomol por minuto
NPY	Neuropeptídio Y
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio 1
PCR	Proteína C reativa
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PIB	Produto interno bruto
POMC	Pro-opiomelanocortina
PPARα	Proliferador de peroxissoma alfa
PPARγ	Proliferador de peroxissoma gama
PREDIMED	Prevenção com Dieta Mediterrânea
PUFA	Ácido graxo poli-insaturado
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
PYY	Peptídeo YY
QUICKI	Índice de sensibilidade quantitativa à insulina
RCQ	Relação cintura-quadril
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RI	Resistência à insulina
RPB4	Proteína ligadora de retinol 4
SM	Síndrome metabólica
SOCS3	Inibidor de sinalização de citocina 3
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TGF-β	Fator de crescimento transformador latente-beta
TIA	Termogênese induzida pelos alimentos
TIAF	Termogênese induzida pela atividade física
TMR	Taxa Metabólica de Repouso

TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
t-PA	Ativador do plasminogênio tecidual
Tyr	Resíduo de tirosina
u-PA	Ativador do plasminogênio uroquinase
UCP-1	Proteína desacopladora 1
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
α-MSH	Hormônio estimulador de alfa-melanócitos
Δ	Delta
µg/mL	Micrograma por mililitro
µl	Microlitro
µU/L	Microunidades por litro

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença complexa, multifatorial que tem crescido de forma pandêmica e consequentemente, aumentando a prevalência de comorbidades associadas. Diversos são os fatores que contribuem para o desenvolvimento e manutenção da obesidade, considerando os hábitos alimentares, verifica-se que nos últimos anos, o índice inflamatório da dieta tem sido associado à diversas doenças como aumento da prevalência de obesidade, risco cardiovascular, câncer, diabetes e doenças hepáticas. Diferentes intervenções são demonstradas na literatura para o tratamento e controle da obesidade, dentre elas, verificamos que a realização de procedimento cirúrgico, como a derivação gástrica em Y-de-Roux, tem crescido de forma exponencial, principalmente no Brasil. **Objetivo**: Avaliar o índice inflamatório da dieta (E-DII), as alterações histológicas do tecido adiposo visceral, as alterações do perfil metabólico e inflamatório de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos**: Foram selecionados 40 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos, índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m² com comorbidades associadas ou IMC ≥ 40 kg/m² sem comorbidades associadas e com indicação para cirurgia bariátrica. Todos os voluntários foram submetidos às avaliações antropométricas, de composição corporal, análises bioquímicas e do consumo alimentar por registro alimentar de 3 dias não consecutivos, para avaliação dos índices inflamatório e da qualidade da dieta. **Resultados**: No momento pré-cirúrgico foram observadas as prevalências de resistência insulínica (72,5%), esteatose hepática não alcóolica (67,5%) e síndrome metabólica (45%). Foram encontradas associações negativas entre o índice de qualidade da dieta e o E-DII, macronutrientes e gordura saturada; e associações positivas entre o consumo de macronutrientes e gordura saturada com E-DII. Além disso, foi verificado que o maior consumo de carboidratos e proteínas contribuíram para a piora do E-DII. Ainda verificamos que o elevado consumo de lipídios contribuiu para a piora da qualidade da dieta. Após 3 meses de realização da cirurgia bariátrica, foram verificadas reduções de medidas

antropométricas, aumento da razão massa muscular esquelética/massa corporal; redução em todos os marcadores lipídicos, enzima hepática gama-glutamil transferase, peptídeo C, marcadores de risco cardiovascular como, razões colesterol total/ HDL colesterol e LDL colesterol/ HDL colesterol; melhora do metabolismo da glicose com redução do HOMA-IR e razão triglicerídeos/ HDL colesterol e aumento da sensibilidade à insulina. Além da redução do estado de hiperleptinemia de 95% para 35%. Houve aumento da razão adiponectina/leptina e da concentração de FGF-21. Foi observado que indivíduos que apresentavam o E-DII mais anti-inflamatório no momento pré-cirúrgico, tiveram aumento da razão adiponectina / leptina após a 3 meses da intervenção e ambos (E-DII pró e anti-inflamatório) reduziram a concentração de leptina. Foram verificadas associações entre os deltas de DII com insulina, HOMA-IR, gordura corporal e massa livre de gordura. Para a análise histopatológica do tecido adiposo visceral foi identificado que os indivíduos que apresentaram mais alterações morfológicas no tecido, tinham maiores quantidades de gordura corporal e menor quantidade de massa livre de gordura. **Conclusão**: Maiores valores do E-DII possuem associação com obesidade, piora na qualidade da dieta sugerindo o consumo inadequado de macronutrientes e gorduras saturadas. Além disso, considerando os efeitos da cirurgia bariátrica como uma estratégia de tratamento da obesidade, nossos achados demonstram que em curto prazo há melhora do perfil inflamatório da dieta e do estado inflamatório destes indivíduos além da melhora dos parâmetros metabólicos. Assim, nossos resultados podem contribuir para as práticas clínicas direcionadas ao tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Inflamação; Obesidade, Índice Inflamatório da Dieta; Derivação Gástrica; Gordura visceral

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente um terço da população mundial é classificada com sobrepeso e/ ou obesidade (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). A obesidade é um grave fator de risco para diversas doenças incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), câncer e doença cardiovascular (DCV), sendo responsável por aproximadamente 70% das mortes precoces no mundo (BLÜHER, 2019). É caracterizada pelo excesso de gordura corporal e definida pelo estado nutricional através do índice de massa corporal (IMC) ≥30 kg/m² e sobrepeso ≥25 kg/m² (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A etiologia da obesidade é multifatorial, complexa e resultante da combinação de fatores ambientais, socioculturais, genéticos, histológicos e comportamentais (UNAMUNO *et al.*, 2018). Sendo caracterizada por uma inflamação sistêmica, a qual eleva os fatores de risco para DCV, DM2, síndrome metabólica (SM), osteoartrite, doença de Alzheimer, acidente vascular encefálico, doenças hepáticas e inúmeras outras comorbidades associadas (BLÜHER, 2019; LORENZO *et al.*, 2016).

Sabe-se que o tecido adiposo é composto por células, denominadas de adipócitos, as quais secretam adipocinas capazes de regular o metabolismo energético, funções inflamatórias e imunológicas (UNAMUNO *et al.*, 2018). A alteração da homeostase do tecido adiposo, é caracterizada pelo aumento do recrutamento de macrófagos, e consequentemente uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) -1β, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) envolvidas no processo de desenvolvimento da resistência à insulina (RI) e de outras comorbidades associadas (CAO, 2014; RUSSO; LUMENG, 2018). Além disso, concomitantemente verifica-se a redução de uma importante adipocina anti-inflamatória, a adiponectina, caracterizando assim, o baixo grau de inflamação presente em indivíduos com obesidade (CAO, 2014). Uma revisão mostrou que a obesidade pode ser considerada uma doença sistêmica por alterar as funções das células *natural killer* (BÄHR *et al.*, 2020). Devido ao IMC elevado, que foi associado a uma maior ativação das células *natural killers,* porém a capacidade de resposta como a eliminação das células-alvo estava prejudicada sugerindo uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de cânceres ou doenças infecciosas em indivíduos adultos e crianças com obesidade (TOBIN *et al.*, 2017; VIEL *et al.*, 2017).

Diversos fatores parecem contribuir com a redução ou agravamento do estado inflamatório na obesidade, dentre eles a dieta vem sendo elucidada devido ao seu potencial papel pró/anti-inflamatório. Biomarcadores inflamatórios provindos dos alimentos podem indicar o padrão alimentar pró ou anti-inflamatório e dados na literatura apontam que a dieta mediterrânea parece apresentar um perfil anti-inflamatório adequado devido seus componentes nutricionais relatados (RUIZ-CANELA; BES-RASTROLLO; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, 2016).

Visando estabelecer o potencial inflamatório do padrão alimentar global, em 2013, pesquisadores criaram o índice inflamatório dietético (DII, do inglês *dietary inflammatory index*) baseado em 1943 artigos (SHIVAPPA *et al.*, 2014, 2017). O DII foi analisado com foco no efeito de 45 parâmetros alimentares nos marcadores inflamatórios (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α e proteína C reativa) onde cada parâmetro alimentar obteve um escore positivo para efeito pró-inflamatório, negativo para efeito anti-inflamatório e 0 caso não houvesse alteração nos biomarcadores (SHIVAPPA *et al.*, 2014). Atualmente, o DII representa um importante indicador da contribuição dos fatores alimentares para o estado inflamatório do indivíduo e é bem aceito nas publicações científicas, como demonstrado em um estudo prévio que avaliou 6538 indivíduos adultos apresentou associação significativa entre o DII e SM, hipertensão, circunferência da cintura (CC), glicemia em jejum e triglicerídeos (TG) (ABDOLLAHZAD *et al.*, 2020). Outros dois estudos apresentaram uma forte associação entre a dieta mais pró-inflamatória e aumento nos fatores de risco para doenças cardiovasculares (JI *et al.*, 2020; MAZIDI *et al.*, 2018).

Além disso, foi verificado associação entre os valores mais elevados de DII e IMC, e os indivíduos que consumiam uma dieta mais pró-inflamatória tinham maior propensão a serem sedentários e consumirem mais bebidas alcoólicas em comparação aos indivíduos que consumiam uma dieta mais anti-inflamatória (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Ainda, foi demonstrado que maiores valores de DII possuem associação com maior peso corporal e perfil lipídico alterado (MUHAMMAD *et al.*, 2019). E, uma recente revisão sistemática apresentou associação entre maiores valores de DII e aumento na CC, mas não entre circunferência do quadril (CQ) e relação cintura-quadril (RCQ) (FARHANGI; VAJDI, 2020).

Dados recentes indicam associação entre menor redução de peso corporal após 6 meses de cirurgia bariátrica e metabólica (CBM) por derivação gástrica em Y-

de-Roux (DGYR) com o maior consumo de dieta pró-inflamatória (ANDRADE *et al.*, 2019). Além disso, Pinto e colaboradores (2020) verificaram que o estado pró-inflamatório do DII ajustado pela energia (E-DII) antes da cirurgia teve associação negativa com menor redução da circunferência do pescoço, e associação positiva com os níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e relação cintura-quadril. Entretanto, estes estudos não avaliaram os marcadores inflamatórios e possíveis associações com o DII destes indivíduos. Nesse sentido, é relevante salientar que até o presente momento não há dados na literatura que suportam a possível interação do perfil inflamatório da dieta nas alterações histopatológicas do tecido adiposo visceral e perfil metabólico de adultos com obesidade. Diante do contexto, o presente estudo tem por objetivo avaliar o índice inflamatório dietético, o perfil metabólico (metabolismo da glicose, perfil lipídico e enzimas hepáticas) e inflamatório de adultos com obesidade submetidos à CBM e a possível associação com alterações histopatológicas do tecido adiposo visceral.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição e classificação da obesidade

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, decorrente de interações complexas de fatores genéticos, comportamentais, nutricionais, socioeconômicos e estilo de vida (BISCHOFF; SCHWEINLIN, 2020; HRUBY; HU, 2015; LORENZO *et al.*, 2016). É definida pelo excesso de gordura corporal que culmina no aumento dos fatores de risco para o desenvolvimento de comorbidades associadas (BISCHOFF; SCHWEINLIN, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) como DCV, DM2, certos tipos de cânceres, depressão, SM, esteatose hepática não alcoólica, levando inclusive, ao óbito (BISCHOFF; SCHWEINLIN, 2020; HRUBY; HU, 2015).

A classificação de sobrepeso e obesidade para indivíduos adultos é identificado através do IMC, onde o resultado é obtido através da divisão do peso corporal do indivíduo pela altura ao quadrado (kg/m²) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), obtendo-se assim as seguintes classificações: baixo peso (IMC < 18,5 kg/m²), eutrófico (IMC entre 18,5 – 24,99 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 – 29,9 kg/m²), obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), obesidade grau I (IMC entre 30 – 34,99 kg/m²), obesidade grau II (IMC entre 35 – 39,99 kg/m²) e obesidade grau III ou obesidade grave (IMC ≥ 40 kg/m²) (APOVIAN, 2016; HRUBY; HU, 2015; LORENZO *et al.*, 2016) (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação do índice de massa corporal

IMC (kg/m²)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 - 24,99	Eutrofia
25,0 - 29,99	Sobrepeso
30,0 - 34,99	Obesidade grau I
35,0 - 39,99	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

Fonte: WHO (2020)

O IMC é um método de classificação amplamente utilizado devido ao seu baixo custo e facilidade na obtenção de resultado, porém este indicador desconsidera

associações com fatores de risco às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como, a obesidade e suas comorbidades (LORENZO *et al.*, 2016; WELLS *et al.*, 2020). Devido a sua limitação, a classificação da obesidade baseada apenas no IMC pode omitir a presença de desregulação metabólica que aumenta o risco de DCV e DM2. Assim uma estratégia para identificar possíveis fatores de risco é incluir além da avaliação do estado nutricional outras medidas de avaliações, como por exemplo a circunferência de cintura, um importante método indireto de avaliação da adiposidade central (APOVIAN, 2016; HRUBY; HU, 2015). Portanto, avaliar a localização da gordura corporal é importante para predizer riscos aumentados de DCV (LORENZO *et al.*, 2016). Assim, estudos têm mostrado que a associação do IMC com a circunferência da cintura traz melhores resultados do que o IMC avaliado isoladamente (BISCHOFF; SCHWEINLIN, 2020; HRUBY; HU, 2015; LORENZO *et al.*, 2016).

Nesse sentido, foram estabelecidos alguns pontos de corte, que devem ser considerados quanto a raça e etnia da população a ser investigada (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; HRUBY; HU, 2015). Sendo assim, o ponto de corte que sugere risco aumentado para DCV na população norte americana é o perímetro da cintura de ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006), para população europeia é de ≥ 80 cm para mulheres e ≥ 94 cm para homens, enquanto, para a população Sul Asiática, Chinesa ≥ 90 cm e ≥ 80 cm para homens e mulheres, respectivamente (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; HRUBY; HU, 2015), para população Japonesa possui risco maior de DCV com ponto de corte 85 cm para homens e 90 cm para mulheres, para os Indianos Asiáticos o risco aumentado para DM2 é de 85 cm para homens e 80 cm para mulheres (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Para população brasileira, a Diretriz Brasileira estabelecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, recomenda um maior controle na monitorização de doenças coronarianas para mulheres com perímetro da cintura entre 80 cm e 88 cm e homens entre 94 cm e 102 cm (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Avaliações mais precisas como a tomografia computadorizada, ressonância magnética, bioimpedância, absorciometria com raio X de dupla energia, pesagem hidrostática e pletismografia por deslocamento de ar também são recomendadas para uma avaliação mais detalhada da composição corporal do indivíduo, entretanto devido

aos seus altos custos, na maioria das vezes, não fazem parte da rotina clínica (LORENZO *et al.*, 2016).

2.2 Epidemiologia da obesidade

Facilidades da urbanização como transportes mecanizados, tecnologias, maior disponibilidade de alimentos industrializados e menor nível de escolaridade tem contribuído para o aumento da obesidade no mundo (BLÜHER, 2019). Aproximadamente um terço da população mundial é classificada com sobrepeso e/ou obesidade (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). A prevalência de obesidade mundial teve notável aumento do IMC de forma acelerada no Caribe, sul e sudeste da Ásia e no sul da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai), sendo em todo o mundo quase o triplo de 1975 e continua a crescer em uma taxa pandêmica (BLÜHER, 2019).

Entre 1975 a 2014, a prevalência de mulheres com IMC ≥ 30 kg/m² aumentou de 6,4% para 14,9%, enquanto para os homens aumentou de 3,2% para 10,8%. Considerando o IMC ≥ 40 kg/m², em 2014, a prevalência era maior em mulheres (1,6%) do que entre os homens (0,64%) (BLÜHER, 2019). Um estudo recente, apresentou as taxas de prevalência de sobrepeso e obesidade de cinco países mais populosos das seis regiões do mundo entre 1980 e 2015, onde foi apresentado aumento na prevalência de sobrepeso nas regiões: das Américas (Estados Unidos, Brasil, Argentina, Colômbia e México), com aumento de 45,3% em 1980 para 64,2% em 2015; na Europa (Rússia, França, Reino Unido, Alemanha e Turquia) de 48% em 1980 para 59,6% em 2015; no Mediterrâneo Oriental (Egito, Afeganistão, Paquistão, Irã e Iraque) de 37,9% em 1980 para 49,6% em 2015; na África (África do Sul, Etiópia, Congo, Nigéria e Tanzânia) de 18,5% em 1980 para 34,5% em 2015; no Sudeste Asiático (Bangladesh, Índia, Tailândia, Indonésia e Myanmar) de 10,9% em 1980 para 24,3% em 2015 e no Pacífico Ocidental (Japão, China, Coréia do Sul, Filipinas e Vietnã) de 9,7% em 1980 para 28,2% em 2015 (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Referente a obesidade, a prevalência também aumentou em todas as regiões no mesmo período de 1980 para 2015, sendo nas Américas 12,9% para 28,3%; Europa de 14,5% para 22,9%; Mediterrâneo oriental de 11,8% para 19,6%; África de 6,2% para 12,7%; Pacífico Ocidental de 0,8% para 4,9% e Sudeste Asiático de 1,7% para 6,2% (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019) (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de sobrepeso e obesidade nos 5 países mais populosos de 6 regiões mundiais entre os anos de 1980 e 2015

Regiões	Países	Taxa de prevalência de sobrepeso		Taxa de prevalência de obesidade	
		1980	2015	1980	2015
Américas	Argentina, Brasil, Colômbia, Estados Unidos e México	45,3%	64,2%	12,9%	28,3%
África	África do Sul, Congo, Etiópia, Nigéria e Tanzânia	18,5%	34,5%	6,2%	12,7%
Europa	Alemanha, França, Reino Unido, Rússia e Turquia	48,0%	59,6%	14,5%	22,9%
Mediterrâneo Oriental	Afeganistão, Egito, Irã, Iraque e Paquistão	37,9%	49,6%	11,8%	19,6%
Pacífico Ocidental	China, Coréia do Sul, Filipinas, Japão e Vietnã	9,7%	28,2%	0,8%	4,9%
Sudeste Asiático	Bangladesh, Índia, Indonésia, Myanmar e Tailândia	10,9%	24,3%	1,7%	6,2%

Fonte: Chooi; Ding; Magkos (2019)

As estimativas de custos com a obesidade se aproximou de 2 trilhões de dólares ao ano, ou seja, 2,8% do produto interno bruto (PIB) mundial que são gastos com saúde e perda de produtividade econômica (SWINBURN *et al.*, 2019). Países com renda mais baixa, possuem maior prevalência de sobrepeso e obesidade, enquanto que países que apresentam um PIB/ capita elevado, o surgimento concomitante de obesidade/sobrepeso e desnutrição era reduzida (POPKIN; CORVALAN; GRUMMER-STRAWN, 2020). Desde o ano de 2000, países de maior renda apresentam elevação nas taxas do IMC de forma mais lenta, quando comparados com países de renda mais baixa, tanto em crianças quanto em adultos, mas esse efeito sob a população ainda permanece desconhecido (BLÜHER, 2019).

Dados previamente publicados em 2015, indicam que os Estados Unidos da América (EUA), apresentou aumento na prevalência de obesidade na população em 33,6% (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Entre 2013-2016, 38,9% dos adultos norte-

americanos eram classificados com obesidade (IMC >30 kg/m²) e 7,6% com obesidade grave (IMC >40 kg/m²) e a prevalência de ambas obesidades aumentou conforme ocorria a diminuição no nível de urbanização de pequenas e médias áreas estatísticas metropolitanas (pequena - menos de 25 mil habitantes em média – entre 25 mil e 999.999 mil habitantes) (HALES *et al.*, 2018). Entre as mulheres que vivem em áreas estatísticas não metropolitanas (2.500 a 49999 habitantes), a prevalência de obesidade foi significativamente maior (47,2%) em comparação com mulheres que vivem em grandes áreas estatísticas metropolitanas (com mais de 1 milhão de habitantes) (38,1%), enquanto a prevalência de obesidade grave foi maior nos homens que vivem em grandes áreas estatísticas não metropolitanas (9,9%) e mulheres (13,5%) (HALES *et al.*, 2018).

Em um estudo de projeção da prevalência de obesidade (IMC ≥30 kg/m²) e obesidade grave (IMC ≥35 kg/m²) nos EUA, apresentou que até 2030, a prevalência de obesidade aumentará para 48,9% e a prevalência de obesidade grave aumentará para 24,2%, sendo que a obesidade estará acima de 50% em 29 estados e nenhum estado permanecerá abaixo de 35%, enquanto para obesidade grave, 25 estados estarão acima de 25% até 2030 (WARD *et al.*, 2019). Em relação à etnia, renda e sexo, adultos não hispânicos e adultos negros não hispânicos, adultos de baixa renda e mulheres serão os mais afetados (WARD *et al.*, 2019). Além disso, a obesidade grave será a classificação mais comum entre adultos com renda familiar abaixo de 20 mil dólares ao ano (WARD *et al.*, 2019).

Os países menos desenvolvidos apresentam um aumento na prevalência da obesidade no mundo, onde foi observado que entre 1980 e 2008, os países menos desenvolvidos economicamente apresentaram aumento de sobrepeso e obesidade de 261,6%, enquanto os países mais desenvolvidos economicamente apresentaram aumento de apenas 73,5% (FLORES-ORTIZ; MALTA; VELASQUEZ-MELENDEZ, 2019). Este aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade também tem sido observado no Brasil, onde este padrão econômico se repete nas regiões com menor desenvolvimento econômico como é o caso do Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país (FLORES-ORTIZ; MALTA; VELASQUEZ-MELENDEZ, 2019).

Dados apresentados pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) realizado em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal identificou que o excesso de peso foi maior

entre homens (57,1%) com idade até 44 anos e maior nível escolar, quando comparado com as mulheres (53,9%) onde o excesso de peso aumentou até os 64 anos nesta população e reduziu drasticamente conforme o aumento da escolaridade, resultando em 55,4% do país com excesso de peso. Enquanto para obesidade, cerca de 20% dos brasileiros possui esta classificação onde para as mulheres aumenta com a idade até 54 anos e para os homens aumenta até os 64 anos, e conforme o maior grau de escolaridade das mulheres, reduz significativamente a frequência de obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em 2011, o Brasil apresentou um custo financeiro com hospitalizações e gastos ambulatoriais com obesidade, um valor estimado em R$ 488 milhões. Em 2018, esse valor aumentou em 37%, totalizando R$ 669 milhões. Sendo mais de 60% dos gastos totais relacionados à obesidade foram com mulheres (NILSON *et al.*, 2020). Um estudo foi conduzido com um total de 572.437 adultos entrevistados entre 2006 e 2016, observou o aumento nas tendências de IMC principalmente entre as mulheres (0,15 kg/m² por ano) do que entre os homens (0,10 kg/m² por ano), especificamente entre as mulheres foi de 5,3% (24,5 kg/m² para 25,8 kg/m²) e entre os homens foi de 3,5% (25,4 kg/m² para 26,3 kg/m²). Considerando as classificações do estado nutricional, a prevalência de sobrepeso aumentou entre os homens (19,5%) foi de 48,1% para 57,5% e entre as mulheres (27,5%) de 37,8% para 48,2%; e para obesidade aumentou de 11,7% para 18,1% entre os homens (54,7%) e de 12,1% para 18,8% entre as mulheres (55,4%) (FLORES-ORTIZ; MALTA; VELASQUEZ-MELENDEZ, 2019) (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adultos brasileiros durante os anos de 2006-2016

Sexo	2006		2016	
	Sobrepeso	Obesidade	Sobrepeso	Obesidade
Homem	48,1%	11,7%	57,5%	18,1%
Mulher	37,8%	12,1%	48,2%	18,8%

Fonte: Adaptado de Flores-Ortiz; Malta; Velasquez-Melendez (2019)

Estes dados, foram mais específicos quanto às classificações de IMC, separando entre os sexos, durante o período de 2006 e 2016, onde foram apresentados uma redução do baixo peso de 2,3% para 2,0% entre os homens

(13,0%) e de 6,7% para 4,2% entre as mulheres (37,3%); o peso normal apresentou redução de 49,6% para 40,5% entre os homens (18,3%) e de 55,6% para 47,6% para mulheres (14,4%); o sobrepeso aumentou entre os homens (7,9%) de 36,5% para 39,4% e entre as mulheres (14,4%) de 25,7% para 29,4%; a obesidade grau I aumentou entre os homens (51,6%) de 9,1% para 13,8% e entre as mulheres (54,2%) de 8,3% para 12,8%; a obesidade grau II aumentou de 1,7% para 3,1% entre os homens (82,4%) e de 2,5% para 4,0% entre as mulheres (60,0%); e a obesidade grau III aumentou entre os homens (33,3%) de 0,9% para 1,2% e entre as mulheres (66,7%) de 1,2% para 2,0% (FLORES-ORTIZ; MALTA; VELASQUEZ-MELENDEZ, 2019) (Tabela 4).

Tabela 4. Taxas de prevalência por classificação do IMC e sexo entre 2006 e 2016

Classificação IMC	Sexo	Taxa de prevalência		Total
		2006	2016	
Baixo peso	Masculino	5,3%	2,0%	13,0%
	Feminino	6,7%	4,2%	37,3%
Eutrofia	Masculino	49,6%	40,5%	18,3%
	Feminino	55,6%	47,6%	14,4%
Sobrepeso	Masculino	36,5%	39,4%	7,9%
	Feminino	25,7%	29,4%	14,4%
Obesidade grau I	Masculino	9,1%	13,8%	51,6%
	Feminino	8,3%	12,8%	54,2%
Obesidade grau II	Masculino	1,7%	3,1%	82,4%
	Feminino	2,5%	4,0%	60%
Obesidade grau III	Masculino	0,9%	1,2%	33,3%
	Feminino	1,2%	2,0%	66,7%

Fonte: Flores-Ortiz; Malta; Velasquez-Melendez (2019)

Quando os participantes foram questionados quanto ao consumo regular (≥ 5 dias por semana) de frutas e verduras, apenas 34% da população brasileira fazia o consumo regular sendo esta proporção maior entre as mulheres (39,8%) do que entre os homens (27,9%) (COHEN *et al.*, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Corroborando para o aumento da prevalência de obesidade que saltou de 13,9% em 2009 para 19,8% em 10 anos (COHEN *et al.*, 2020). Em relação aos alimentos ultra-processados, 18,2% da população brasileira faz o consumo destes produtos, sendo este resultado maior entre os homens (21,8%) quando comparado entre as mulheres (15,1%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Um estudo mostrou que os alimentos ultra-processados podem contribuir para a prevalência de sobrepeso e obesidade da população brasileira, uma vez que foi observado que a cada 1% no aumento do preço deste alimentos, teve uma redução média de 0,33% na prevalência de sobrepeso e 0,59% na prevalência de obesidade (PASSOS *et al.*, 2020). O Governo Federal tentou frear está prevalência criando políticas de promoção de atividade física, construindo academias ao ar livre, porém diante os estudos apresentados, estas ações não foram suficientes para obter os resultados esperados, sendo necessária a revisão das políticas de prevenção e tratamento da obesidade (FLORES-ORTIZ; MALTA; VELASQUEZ-MELENDEZ, 2019) e quem sabe incluir taxação de 20% para bebidas açucaradas, que poderiam reduzir a prevalência de sobrepeso em 6,6% e a prevalência de obesidade em 11,8% (PASSOS *et al.*, 2020).

2.3 Etiologia da obesidade

A obesidade está relacionada ao estilo de vida sedentário, hábitos alimentares inadequados, em especial a ingestão de alimentos ricos em gorduras principalmente saturadas e baixo consumo de frutas e vegetais, privação de sono, alteração da microbiota intestinal (APOVIAN, 2016; SERRA-MAJEM; BAUTISTA-CASTAÑO, 2013), desregulação no mecanismo de balanço energético no córtex pré-frontal (LOWE; REICHELT; HALL, 2019) e condições de estresse, depressão, ansiedade, distúrbios comportamentais que também se relacionam ao desenvolvimento da obesidade (BLÜHER, 2019; HRUBY; HU, 2015).

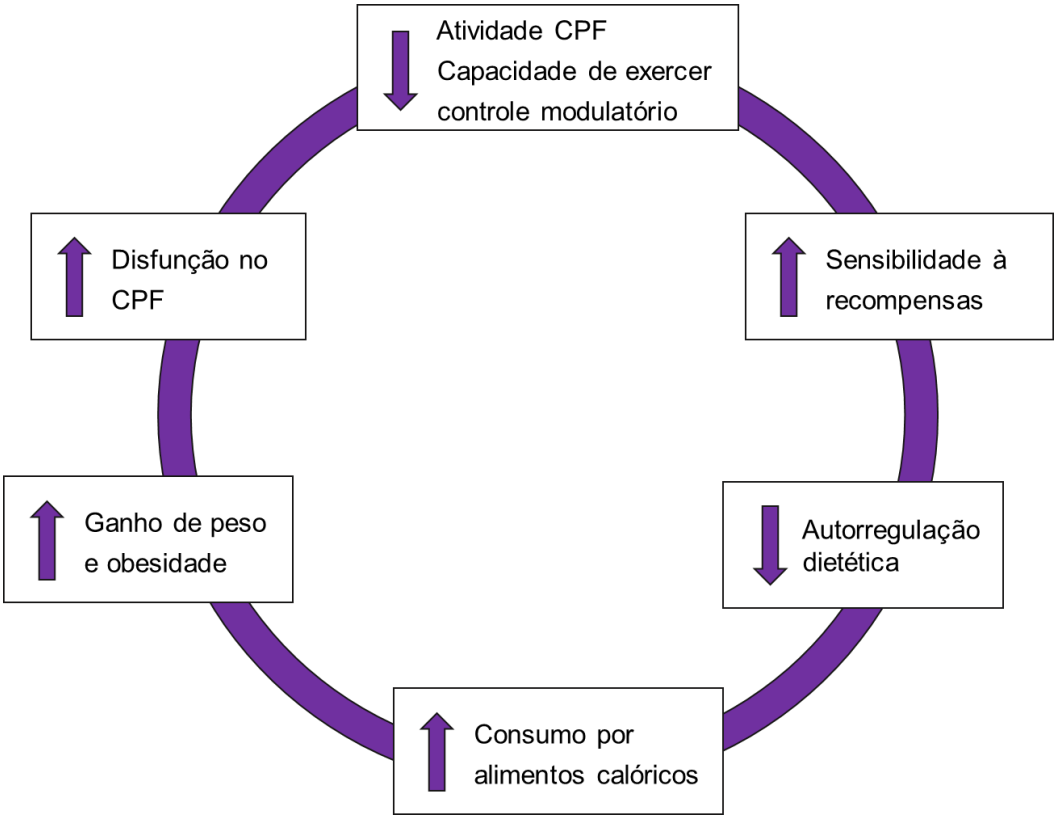
O sono apresenta importante função para o organismo como a eliminação de produtos de resíduos neurais através do sistema glinfático que é ativado durante o sono, o reestabelecimento de estoques de energia do cérebro que facilitará a plasticidade neural permitindo a aprendizagem e memória (OGILVIE; PATEL, 2017). As recomendações de horas de sono para crianças e adolescentes são de 8h a 16h dentro do período de 24 horas, com recomendações específicas para idade que diminui conforme o aumento da idade; enquanto para os adultos a recomendação é de pelo menos 7h de sono por noite (OGILVIE; PATEL, 2017).

Foi demonstrado que a privação de sono aumenta o desejo por alimentos altamente palatáveis, quando comparado com indivíduos que não sofreram a privação de sono, sugerindo que a redução da atividade cerebral pode contribuir para o

desenvolvimento ou manutenção da obesidade (GREER; GOLDSTEIN; WALKER, 2013). Além disso, verificou-se que a grelina foi reduzida e a leptina aumentada durante o período noturno em participantes que ingeriam alimentos mais cedo e dormiam mais cedo que os demais participantes (ST-ONGE *et al.*, 2019). Uma revisão mostrou que foram comparados estilos de vidas diurnos e noturnos, e foram observadas alterações da glicemia e resposta à insulina no estilo de vida noturno, gerando hiperglicemia durante a noite e hipoglicemia no período da manhã (GARAULET; ORDOVÁS; MADRID, 2010). Neste sentido, a redução do tempo total de sono pode resultar em um maior tempo para se alimentar e maior fadiga, contribuindo para a redução do nível de atividade física, aumento da ingestão de alimentos e o comer hedônico (GARAULET; ORDOVÁS; MADRID, 2010; OGILVIE; PATEL, 2017).

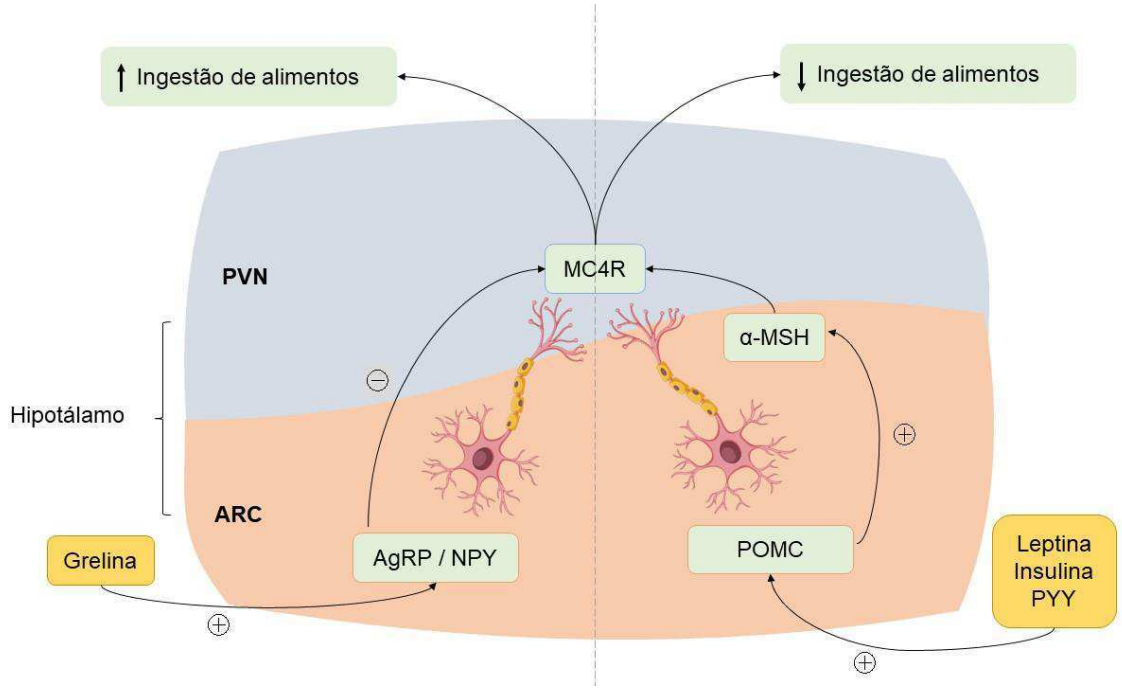
A alteração na composição da microbiota intestinal pode resultar em mudanças do peso corporal. Foi verificado que o filo *Bacteroidetes* aumentado após dieta restrita em gorduras e carboidratos, e consequentemente ocasionou redução do peso corporal. Além disso, resultado similar foi encontrado nos pacientes pós cirurgia metabólica, onde houve associação negativa do aumento de *Prevotella* e *Bacteroidetes* com a ingestão de energia e adiposidade corporal (WU *et al.*, 2011). Além disso, o aumento de *Akkermansia municiphila* em indivíduos com obesidade, está associado com melhor distribuição de gordura corporal incluindo diminuição da circunferência da cintura, melhora do metabolismo glicídico e lipídico (DAO *et al.*, 2016).

Ainda nesse contexto, temos que o córtex pré-frontal (CPF) parece ser um agente causal dos comportamentos alimentares obesogênicos, onde a super estimulação no CPF, reduz o desejo e a ingestão por alimentos altamente palatáveis. O contrário, ou seja, a inibição da atividade do CPF aumenta o desejo e a ingestão por alimentos altamente palatáveis resultando no aumento do peso corporal. A repetição desse comportamento com elevada ingestão de alimentos com alta densidade energética, desregula o córtex pré-frontal e o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, levando maior satisfação por estes alimentos fazendo com que ocorra um ciclo de recompensas e aumento do peso corporal (LOWE; REICHELT; HALL, 2019) (Figura 1).



Fonte: Adaptado de Lowe; Reichelt e Hall (2019)
Figura 1. Ciclo de recompensas e aumento do peso corporal

Dessa forma, há um desbalanço energético que é regulado pelos sistemas hedônico (responsável pelos processos de aprendizagem, memórias e cognição) e homeostático (responsável pelo gasto energético ou outros tipos de necessidade metabólica). A homeostase destes sistemas, ocorre no hipotálamo, especificamente no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), onde o pro-opiomelanocortina (POMC), estimulado pela leptina, insulina e peptídeo YY (PYY), deriva o hormônio estimulador de alfa-melanócitos (α-MSH), que se liga e ativa os receptores de melanocortina-4 (MC4R) expressos no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), reduzindo a ingestão alimentar. A inibição do POMC ocorre pelos neurônios proteína relacionada ao gene agouti (AgRP) / neuropeptídio Y (NPY), que são estimulados pela grelina, aumentando a fome. O AgRP bloqueia a ativação α-MSH do MC4R, inibindo assim o efeito anorexígeno dos neurônios POMC (LIU; KANOSKI, 2018) (Figura 2).



Fonte: Adaptado de Barsh e Schwartz (2002)
Figura 2. Controle da fome e saciedade no hipotálamo
ARC: núcleo arqueado do hipotálamo; PVN: núcleo paraventricular do hipotálamo; POMC: pro-opiomelanocortina; PYY: peptídeo YY; α-MSH: hormônio estimulador de alfa-melanócitos; MC4R: receptor de melanocortina-4; (+): estimula; (-): inibe

Uma revisão sistemática com metanálise analisou 12 grupos alimentares (grãos refinados e integrais, frutas e vegetais, leguminosas, nozes, ovos, peixes, laticínios, bebidas açucaradas, carnes vermelhas e carnes processadas) e o risco de desenvolver sobrepeso e/ou obesidade, ganho de peso e adiposidade abdominal. Os estudos analisados eram prospectivos (entre 1 e 25 anos de acompanhamento), no qual a população investigada tinha idade entre 18 e 84 anos, de ambos os sexos, provenientes principalmente da Espanha e Estados Unidos (apenas um estudo era da Austrália) (SCHLESINGER *et al.*, 2019)

Como esperado, o risco de sobrepeso / obesidade, bem como ganho de peso corporal, foi menor nos grupos de fruta, vegetais e grãos integrais, mas teve resultado impreciso para leguminosas indicando que a perda de peso começa após 6 semanas da ingestão diária desse grupo alimentar. A ingestão de peixes teve associação reduzida com a adiposidade abdominal, enquanto o aumento da adiposidade abdominal teve associação positiva com a ingestão de carne vermelha e bebidas açucaradas. Foi observado um risco aumentado de sobrepeso / obesidade para ingestão de grãos refinados e bebidas açucaradas. Para alguns grupos alimentares

(leguminosas, nozes, grãos refinados e integrais, vegetais, laticínios, carnes vermelhas e carnes processadas, peixes e ovos) a qualidade de evidência foi classificada como muito baixa e para bebidas açucaradas e frutas, foi classificada como baixa. Neste sentido, os resultados não devem ser generalizados e portanto, precisam ser analisados com cautela (SCHLESINGER *et al.*, 2019). Além disso, os alimentos ultra-processados, ou seja, alimentos definidos como ricos em sal, açúcares, com alta densidade energética, gorduras trans e saturadas e pobre em fibras e micronutrientes, tem forte associação com o excesso de peso corporal e obesidade (ASKARI *et al.*, 2020).

Quanto ao nível de atividade física, sabe-se que este é capaz de modular a sensibilidade à insulina e controle metabólico, por exemplo, a inatividade física reduz o controle metabólico e a sensibilidade à insulina o que poderia explicar por que indivíduos que consomem dietas iguais obtêm resultados diferentes (ARCHER; LAVIE; HILL, 2018). O comportamento sedentário foi associado com maiores valores de IMC e CC (BARONE GIBBS *et al.*, 2017). Neste sentido, a obesidade tem sido associada à redução de atividade física, bem como o aumento o uso da tecnologia, maior consumo de *fast food* e, além de longos períodos de trabalhos na posição sentada em frente ao computador (BLÜHER, 2019).

Fatores psicológicos como depressão, ansiedade e condições de estresse têm sido associados à obesidade (BLÜHER, 2019; FREITAS *et al.*, 2018; HRUBY; HU, 2015). No estudo de Moazzami e colaboradores (2019), foi verificado que indivíduos com obesidade considerados metabolicamente não saudáveis apresentaram maior prevalência de depressão, com maior chance de ocorrer entre as mulheres do que entre os homens quando comparados a indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis e eutróficos não saudáveis. Além disso, foi observada uma associação do estado inflamatório com os sintomas de depressão.

Outro estudo realizado com mais de 3 mil pessoas com idade média de 52,6 ± 13,5 mostrou que indivíduos que comiam em resposta a emoções negativas obtiveram correlação positiva entre depressão e IMC e CC elevados. Além disso, o sono reduzido em indivíduos que tinham uma maior alimentação emocional eram mais vulneráveis ao ganho de IMC e CC (KONTTINEN *et al.*, 2019).

O comer emocional refere-se ao ato de comer alimentos de alta densidade energética em resposta a emoções negativas como, estresse, ansiedade e depressão

(VAN STRIEN, 2018). O forte desejo por alimentos específicos podem variar conforme o humor (TIGGEMANN; KEMPS, 2005). De fato, o desejo por alimentos palatáveis, estimula a secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) que é liberado pelo PVN e ARC em resposta a eventos estressores, para estimular a secreção de glicocorticoides e inibir os hormônios NPY/AGRP (SOMINSKY; SPENCER, 2014). Quando o evento estressor se estende por dias como, o luto, o hormônio glicocorticoide cortisol permanece elevado na corrente sanguínea, aumentando a atividade da lipoproteína lipase (LPL), consequentemente aumenta o armazenamento de gordura, principalmente a gordura visceral onde a LPL é mais abundante (BJÖRNTORP, 2001).

Um estudo investigou a interação entre o comportamento alimentar, através do Questionário de Alimentação de Três Fatores – desinibição, fome e cognição), estresse psicológico e fisiológico (Escala de Estresse Percebido – PSS – e cortisol circulante) e adiposidade (IMC e porcentagem de gordura corporal) de indivíduos saudáveis e com sobrepeso com idade entre 13 e 44 anos. Foi encontrado que o estresse psicológico teve associação com os fatores Desinibição e Fome, e IMC, onde a subescala Desinibição teve maior associação com porcentagem de gordura corporal e IMC (JOSEPH *et al.*, 2018).

Outro estudo realizado com mulheres adultas e com sobrepeso mostrou que o grupo com maior perda de peso teve relação com a menor frequência de ingestão e tamanho da porção dos alimentos desejados. O tamanho da porção, mas não a frequência, foi considerada um preditor de IMC elevado. Estes resultados sugerem que o controle consciente da frequência e tamanho das porções podem resultar na perda de peso (GILHOOLY *et al.*, 2007).

Nesse contexto, foi verificado que a frequência de convívio em situações identificadas como estressantes, entre elas os conflitos familiares e preocupações recorrentes com finanças foram associadas a maiores medidas de circunferências de cintura e quadril e maior ingestão alimentar. Sendo as mulheres mais susceptíveis a recorrer aos alimentos como conforto para lidar com as situações de estresse percebido, sugerindo maior ligação a adiposidade abdominal e IMC. Embora, a ligação entre fatores de estresse e alimentação pareçam ter associação, é importante considerar que o estresse também reduz a qualidade do sono e prediz a inatividade

física que são associados ao desenvolvimento da obesidade (COTTER; KELLY, 2018).

2.4 Tecido Adiposo e Inflamação

O tecido adiposo por muito tempo foi considerado um órgão exclusivamente de de armazenamento de energia e somente após a descoberta da leptina, foi observado sua atividade de ação endócrina (CAO, 2014; OUCHI *et al.*, 2011; UNAMUNO *et al.*, 2018). As células presentes no tecido adiposo (adipócitos) secretam um abundante número de adipocinas capazes de regular o apetite, metabolismo de glicose e lipídios e estão envolvidos na homeostase cardiovascular, funções inflamatórias e imunológicas (UNAMUNO *et al.*, 2018).

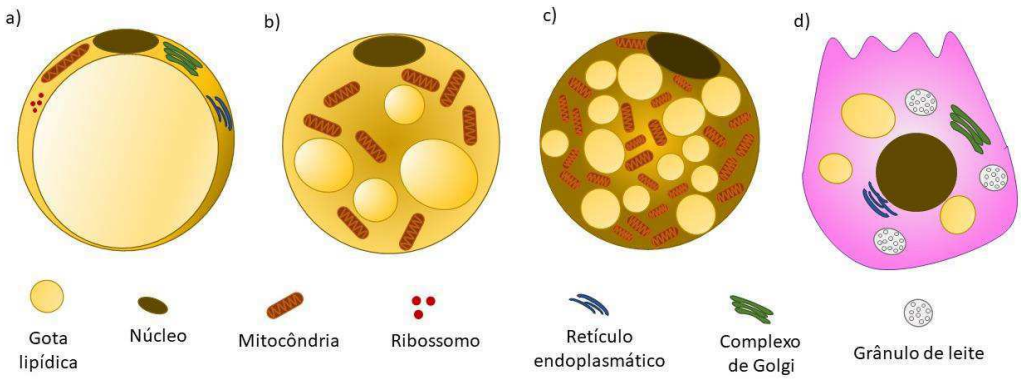
A composição do tecido adiposo é constituído por adipócitos e outras células como macrófagos, células endoteliais, linfócitos (linfócitos B, células T reguladores e T helper e natural killer), fibroblastos e a matriz extracelular (MEC) (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019). Pode ser classificado em tecido adiposo branco, marrom, bege ou rosa de acordo com sua morfologia. O tecido adiposo branco (TAB) é conhecida por ser constituída por adipócitos que possuem uma única gotícula de lipídio no seu interiro (unilocular), variando de 30 a 130 μm de diâmetro e sustentado pelo tecido conjuntivo frouxo, altamente vascularizado. O núcleo é achatado e no citoplasma é encontrado a presença de ribossomos livres, retículo endoplasmático liso e rugoso, aparelho de Golgi e grandes mitocôndrias alongadas com cristas transversais densamente compactadas (WRONSKA; KMIEC, 2012) (Figura 3a).

Os adipócitos beges, derivam do TAB quando exposto a baixas temperaturas ou condições que promovam a atividade de agonistas β3-adrenérgicos, resultando na expressão da proteína desacopladora 1 (UCP-1), a qual é responsável pela produção de calor e escurecimento nos adipócitos marrons e beges (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019). É caracterizado por possuir gotículas de lipídios (multiloculares) e abundante número de mitocôndrias, além de expressar genes PGC1-α, UCP-1 e CIDEA (Figura 3b). Estes adipócitos, em humanos, são localizados principalmente na região supraclavicular (HARMS; SEALE, 2013).

Já o tecido adiposo marrom (TAM) possui diversas gotas de lipídios (multilocular) e a presença de mitocôndrias é abundante (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019) (Figura 3c). São nestas mitocôndrias que ocorre a respiração

mediada pela UCP-1, que contribui para termogênese através da produção de calor que pode auxiliar na redução do peso corporal (HARMS; SEALE, 2013). Este tecido pode ser encontrado em pequenos mamíferos, recém-nascidos e adultos, porém neste último é encontrado apenas no pescoço e região interescapular (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019). As diferenças entre os adipócitos marrom e bege são o modo como são estimulados. Os adipócitos marrons não precisam ser estimulados para expressar UCP-1 e outros genes termogênicos, enquanto os adipócitos beges só expressam genes termogênicos quando são estimulados por receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR-γ) ou agonistas dos receptores β-adrenérgico (HARMS; SEALE, 2013).

O tecido adiposo rosa deriva do TAB durante o período de gestação e são células alveolares secretoras de leite presentes durante a gravidez e lactação (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019). Nestas células estão presentes grânulos com leite, núcleo grande e arredondado localizado no centro do citoplasma, microvilosidades na superfície apical, complexo de Golgi, retículo endoplasmático rugoso e abundantes gotículas de lipídios citoplasmáticos (CORRÊA; HEYN; MAGALHAES, 2019) (Figura 3d).

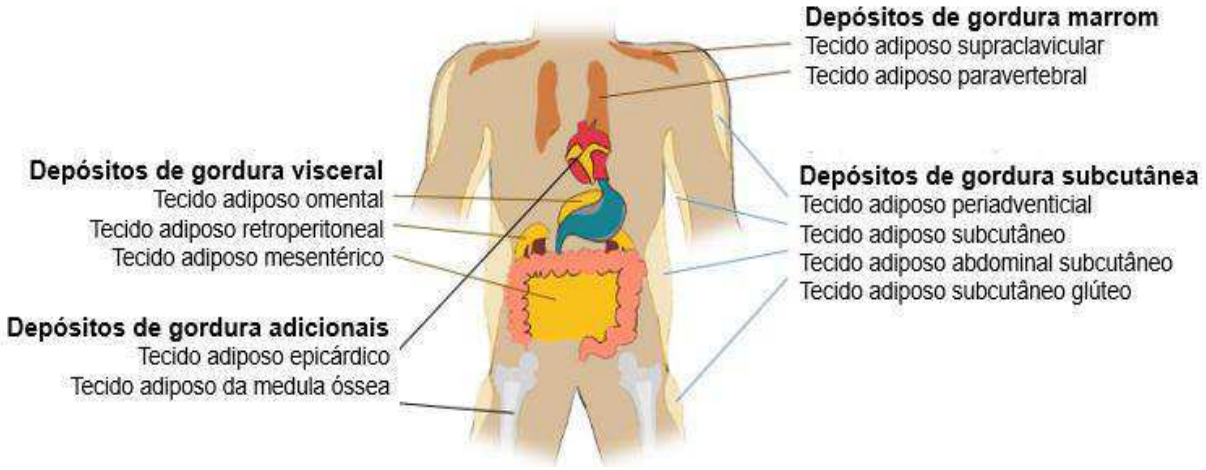


Fonte: Adaptado de Corrêa, Heyn e Magalhaes (2019)
Figura 3: Morfologia dos adipócitos a) branco; b) bege; c) marrom; d) rosa

Em geral o tecido adiposo também pode ser classificado de acordo com sua localização em tecido adiposo subcutâneo (TAS) e visceral (TAV) (OUCHI *et al.*, 2011). O TAS é distribuído sobre a camada hipodérmica da pele, é vascularizado, possui menor atividade metabólica que a gordura visceral e menor infiltração de macrófagos, por isso, secreta menos citocinas pro-inflamatórias (WRONSKA; KMIEC, 2012). Enquanto o TAV, pode levar à instabilidade da matriz extracelular, secretando

adipocinas pró-inflamatórias como, a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), que são indutores de fibrose, causando hipertrofia dos adipócitos no TAB e expansão da MEC resultando em armazenamento de lipídios na gordura ectópica localizadas principalmente na parede dos vasos sanguíneos, fígado, coração, músculos esqueléticos e pâncreas (WRONSKA; KMIEC, 2012).

O TAV é dividido em três depósitos principais: gordura retroperitoneal perto dos rins, no lado dorsal da cavidade abdominal; gordura mesentérica que está mais profundamente localizada ao redor dos intestinos e gordura omental que envolve os intestinos superficialmente (HWANG; KIM, 2019; WRONSKA; KMIEC, 2012) (Figura 4).



Fonte: Adaptado de Hwang e Kim (2019)
Figura 4: Distribuição das gorduras subcutânea, visceral, marrom e ectópica

A veia porta passa pelo TAV, assim, ao drenar o plasma com AGL implica em uma resistência insulínica, pois aumenta a captação hepática de AGL, VLDL e glicose, resultando em distúrbios metabólicos associados à obesidade, como DCV e RI (GRUZDEVA *et al.*, 2018).

A redução de atividade física ou excessiva ingestão de calorias, podem resultar em um balanço energético positivo. Neste sentido, os adipócitos captam a glicose por meio dos transportadores GLUT4 em resposta ao estímulo da insulina e utiliza a glicose para produzir TG. Essa gordura é armazenada, para posteriormente ser utilizado como fonte de energia. Quando o organismo precisa de nutrientes ou energia, os TG sofrem hidrólise, realizada pela LPL e lipase sensível ao hormônio

(HSL), que liberam os ácidos graxos no plasma para servirem como substratos de energia para a β-oxidação nas mitocôndrias (WRONSKA; KMIEC, 2012).

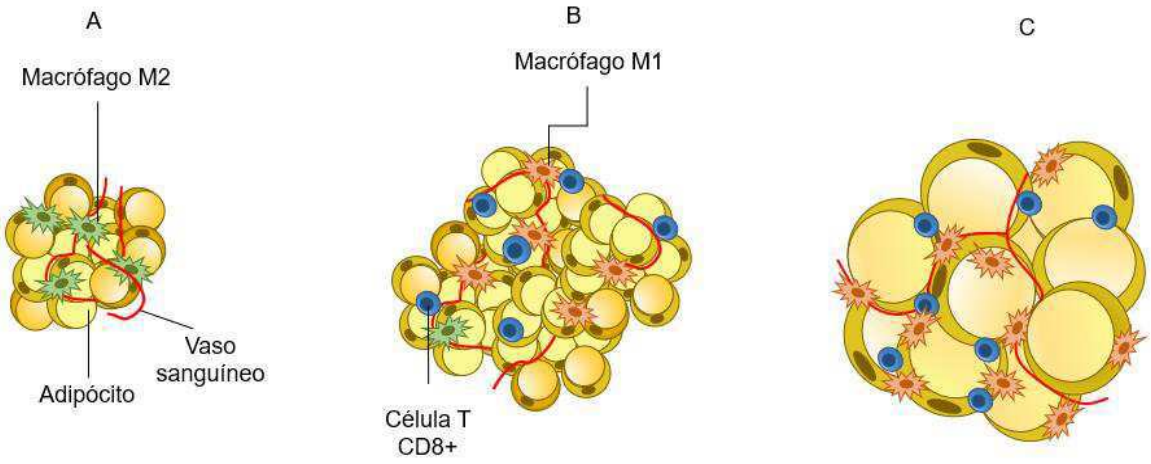
A lipólise efetuada pelo tecido adiposo libera ácidos graxos livres (AGL) aumentando o nível de ácidos graxos séricos, consequentemente predispondo a resistência à insulina (CAO, 2014), que ocorre via sinalização dos receptores de insulina, onde os macrófagos são capazes de inibir a ação deste hormônio, por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias que ativam as quinases pró-inflamatórias c-Jun N-terminal kinase (JNK) e IkB quinase (IKK) nos adipócitos (RUSSO; LUMENG, 2018). A hipertrofia dos adipócitos é uma condição que pode causar a hipóxia tecidual, que induz o recrutamento dos macrófagos e consequentemente maior produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1β, IL-6 e TNF-α (RUSSO; LUMENG, 2018).

Os macrófagos são divididos em dois subtipos, M1 e M2 (CAO, 2014; OUCHI *et al.*, 2011; RUSSO; LUMENG, 2018; WANG *et al.*, 2021). No tecido adiposo, os macrófagos com características anti-inflamatórias (M2) representam cerca de 10-15% da população celular. Entretanto, na condição de obesidade, os macrófagos possuem características pró-inflamatórias (M1) e representam aproximadamente 40-50% das células do tecido adiposo (WANG *et al.*, 2021). O M1 é estimulado pelos fatores pró-inflamatórios como interferon-gama (IFN-γ) e lipopolissacarídeos (LPS) (CAO, 2014) e secretam a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1 e espécies reativas de oxigênio (ERO) que causam resistência à insulina e inflamação sistêmica (CAO, 2014; WANG *et al.*, 2021), além de possuir maior independência da fosforilação oxidativa mitocondrial (WANG *et al.*, 2021). Já o do tipo M2 necessitam de oxigênio, portanto são dependentes da fosforilação oxidativa (WANG *et al.*, 2021), além de estarem envolvidos na resolução da inflamação e reparo tecidual (CAO, 2014; UNAMUNO *et al.*, 2018), sintetizando arginase-1, IL-10, IL-1β, catecolaminas que sustentam a termogênese adaptativa, isto é, o gasto energético induzido pela dieta ou temperatura e induz a lipólise durante o jejum que protege a função adiposa, tamponando o aumento local de lipídeos (CAO, 2014). Além disso, foi verificado que o aumento da inflamação e a RI são causadas pela fosforilação oxidativa reduzida de macrófagos (WANG *et al.*, 2021).

A redução de macrófagos, especialmente do tipo M1, tem sido associada à redução do peso corporal. As concentrações de marcadores pró-inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), IL-6, TNF-α, IL-18, foram encontrados aumentados e a

adipocina anti-inflamatória, adiponectina, reduzida em indivíduos com obesidade. Outras adipocinas também foram identificadas como colaboradoras do quadro de inflamação na obesidade, sendo elas a resistina, CXCL5, CCL2, angiopoietina 2 - ANGPTL2, proteína ligadora de retinol 4 (RBP4), nicotinamida fosforibosiltransferase e lipocalina 2 (OUCHI, N. *et al.*, 2011).

O desequilíbrio na expressão de citocinas pró e anti-inflamatória (aumento de TNF-α e IL-6) causado pelo aumento do tecido adiposo e infiltração de macrófagos do tipo 1, contribuem com o estado de inflamação crônica de baixo grau e disfunção metabólica presente nos indivíduos com obesidade. Além disso, é observado a presença de células T CD8+ no tecido adiposo, as quais parecem exercer importante função na iniciação e propagação da inflamação do tecido adiposo, uma vez que elas se infiltram neste tecido e recrutam os macrófagos do tipo 1 responsáveis pela ativação de toda cascata pró-inflamatória (NISHIMURA *et al.*, 2009) (Figura 5).



Fonte: Adaptado de Ouchi e colaboradores (2011)
Figura 5. Adipócitos normais e com inflamação
a) adipócitos normais; b) adipócitos hiperplásicos com inflamação; c) adipócitos hipertróficos com inflamação

A citocina pró-inflamatória TNF-α é produzida por monócitos e macrófagos, quando estimulados pelos AGL, estimulando a liberação dos ácidos graxos dos adipócitos (CAO, 2014; OUCHI, N. *et al.*, 2011). O TNF-α está correlacionado positivamente com marcadores de RI e são encontrados aumentados em indivíduos com obesidade e reduzidos após perda de peso corporal (CAO, 2014; OUCHI, N. *et al.*, 2011). Tanto a IL-6 quanto a IL-18, também se mostraram aumentadas nos níveis

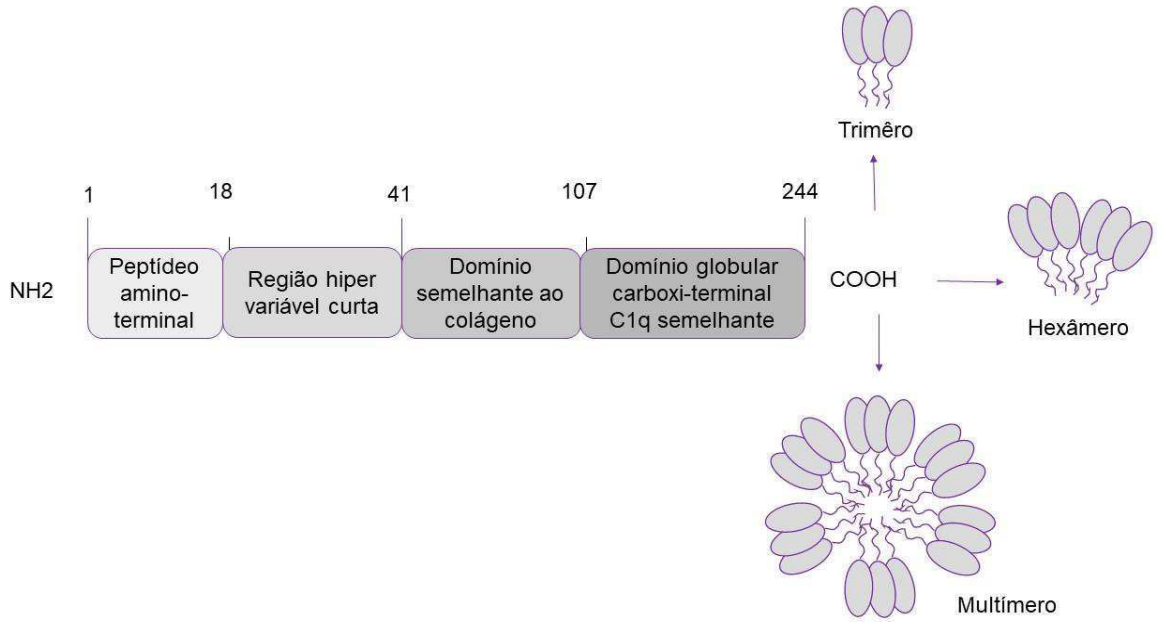
plasmáticos de pacientes com obesidade e correlacionam-se com o desenvolvimento de RI e da disfunção metabólica (WANG *et al.*, 2021; OUCHI, N. *et al.*, 2011).

2.4.1 Adiponectina

A adipocina adiponectina, é um hormônio proteico composto por 244 aminoácidos, com importante ação anti-inflamatória secretada predominantemente pelo tecido adiposo branco (FRÜHBECK *et al.*, 2019). Essa adipocina é encontrada reduzida em indivíduos com obesidade e em indivíduos saudáveis, a adiponectina sérica é encontrada em elevadas concentrações variando de 5 - 30 µg/mL (NIGRO *et al.*, 2014). Além disso, é responsável por cerca de 0,05% das proteínas plasmáticas totais (ENGIN, ATILLA, 2017; FANG; JUDD, 2018). As ações atribuídas à adiponectina são anti-inflamatória, anti-apoptótica, anti-aterogênica, pró-adipogênicas e pró-angiogênicas, que protege da RI e acúmulo de lipídeos no fígado (ENGIN, ATILLA, 2017; FANG; JUDD, 2018; FRÜHBECK *et al.*, 2019; NIGRO *et al.*, 2014), facilitando a opsonização e absorção das células apoptóticas pelos macrófagos e também consegue inibir a atividade do fator nuclear-κB (NF-κB) reduzindo a ligação de monócitos às células endoteliais (CAO, 2014).

As concentrações médias de adiponectina plasmática são maiores entre as mulheres (8,7 µg/mL) do que entre os homens (5,5 µg/mL) e o ponto de corte é de 4,0 µg/mL, onde a prevalência de SM encontra-se elevada nos indivíduos com valores abaixo do ponto de corte (RYO *et al.*, 2004).

Esta adipocina é produzida como um monômero de 28-30 kDa, composto por 244 aminoácidos (NIGRO *et al.*, 2014). A sequência monomérica possui quatro regiões: peptídeo amino-terminal, região hiper variável curta, domínio semelhante ao colágeno e domínio globular carboxi-terminal C1q semelhante (NIGRO *et al.*, 2014) e tem uma complexa estrutura sendo as 3 principais formas: trímero de baixo peso molecular (LMW), hexâmero de peso molecular médio (MMW) e multímeros de alto peso molecular (HMW) (ENGIN, ATILLA, 2017; FANG; JUDD, 2018; NIGRO *et al.*, 2014) (Figura 6).



Fonte: Adaptado de Fang e Judd (2018)
Figura 6. Estrutura e formação multimêra da adiponectina

Os oligômeros HMW estão intimamente ligados a sensibilidade à insulina, mostrando que sua redução pode ser um fator de risco para doenças metabólicas associadas à obesidade. Dessa forma, a razão HMW/adiponectina total, parece ser útil para avaliar fatores de risco para DCV, DM2, obesidade, SM e RI (NIGRO *et al.*, 2014).

No soro, a adiponectina é apresentada como forma completa (*f*Adiponectina) ou como uma forma globular da proteína (gAdiponectina). A forma gAdiponectina é produzida por meio produto da separação proteolítica da *f*Adiponectina, e elevada concentração de gAdiponectina possui associação positiva com a melhora das funções do tecido adiposo e metabolismo energético (NIGRO *et al.*, 2014). Os receptores da adiponectina (AdipoR1 e AdipoR2) podem ser encontrados no músculo cardíaco, nas células endoteliais, nos monócitos (PARKER-DUFFEN; WALSH, 2014), no núcleo arqueado do hipotálamo, no núcleo paraventricular, no músculo esquelético e no fígado (FANG; JUDD, 2018). A sensibilidade à insulina da adiponectina é regulada via receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa (PPARα) e AMP quinase (AMPK), no músculo, enquanto no fígado, adiponectina inibe a gliconeogênese via AMPK e estimula o transporte de glicose, aumentando a sensibilidade à insulina fosforilando o receptor de insulina e o receptor da proteína de insulina 1 (IRS-1), ao mesmo tempo que ativa a oxidação de ácidos graxos,

adiponectina reduz a inflamação via PPARα. Além disso, cada receptor parece ser mediado por ativações diferentes, sendo AdipoR1 pela ativação de AMPK e AdipoR2 pela ativação de PPARα (FANG; JUDD, 2018; NIGRO *et al.*, 2014).

Além das funções no fígado e no músculo, adiponectina também atua no pâncreas estimulando a secreção de insulina por meio da proliferação de células, e no tecido adiposo quando AMPK está ativada, a adiponectina é capaz de aumentar a captação de glicose. Além disso, a adiponectina inibe ação dos macrófagos e induz a produção de importantes citocinas anti-inflamatória, como IL-10 e possui ação anti-aterogênica, através da redução da expressão de TNF-α, inibindo a sinalização do NF-κB e moléculas de adesão, além disso, reduz o acúmulo lipídico nas paredes vasculares (NIGRO *et al.*, 2014).

As variações nas concentrações de adiponectina e leptina são considerados importantes fatores associados ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas e da resistência à insulina. Ainda, verifica-se que mais do que a análise de forma isolada das concentrações desses biomarcadores, foi proposto a utilização da razão adiponectina/leptina como fator indicador de desequilíbrio do metabolismo do tecido adiposo e preditor de SM (FRÜHBECK et al., 2019).

2.4.2 Leptina

O tecido adiposo branco é considerado o principal responsável pela produção leptina, entretanto em diversas regiões do organismo incluindo glândula pituitária, músculo esquelético, glândula mamária, ovário, placenta, tecido linfoide e epitélio gástrico existem indicativos de sua produção. A leptina é considerada um hormônio peptídico, composto por 167 aminoácidos com peso molecular de 16kDa, codificada pelo gene *OB* que é liberada na corrente sanguínea na proporção na quantidade de gordura corporal (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; JUNG; KIM, 2013). Seu papel fisiológico é regular o comportamento alimentar e gasto energético por meio do sistema nervoso central (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; OUCHI, N. *et al.*, 2011) estimulando o hipotálamo a sintetizar neuropeptídios e neurotransmissores para regular o peso corporal, entretanto na condição de obesidade, verifica-se a

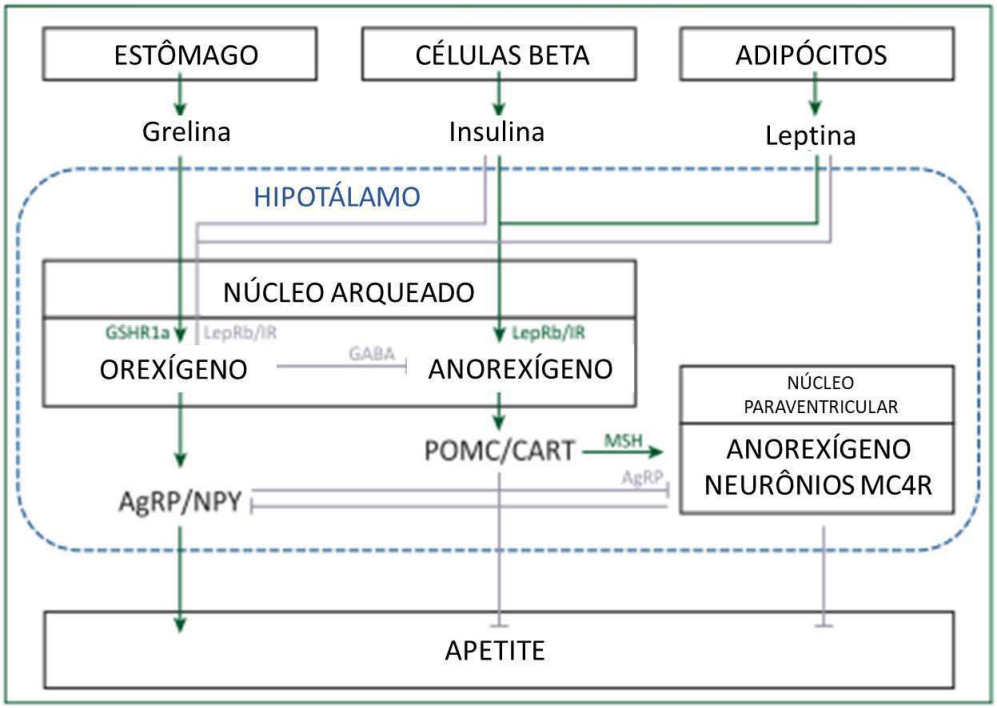
presença da resistência à ação da leptina, fator esse de caráter pró-inflamatório nesses indivíduos (CAO, 2014).

O conhecimento das ações moleculares da leptina, são principalmente derivados de estudos em animais, que embora existam diferenças entre a fisiologia humana e de roedores, a expressão e atuação da leptina possuem efeitos genéticos similares (MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). O volume de tecido adiposo indica aos centros que regulam a homeostase energética o estado das reservas de energia corporal (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; JUNG; KIM, 2013). Assim, elevados níveis de leptina, na circulação e no tecido adiposo branco, estimulam o hipotálamo a inibir o apetite, aumentando a taxa metabólica e reduzindo o estoque de energia. Por outro lado, a redução nos níveis circulantes de leptina, está associada ao balanço energético negativo, motivando a ingestão calórica e reduzindo o gasto energético (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). Os níveis de leptina encontram-se elevados, principalmente quando considerado o período pós-prandial, atingindo seu pico durante o período noturno e ao longo de 24h é expresso em diversos pulsos (MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018).

Na circulação, a leptina é transportada através da barreira hematoencefálica por meio dos seus receptores que são altamente expressos na região hipotalâmica que está implicado na regulação neuroendócrina do balanço energético (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017). No hipotálamo, a leptina atua em várias regiões como ARC, na área hipotalâmica lateral, PVN, núcleo periventricular, núcleo dorsomedial, núcleo supraóptico, hipotálamo basal medial e núcleo ventromedial do hipotálamo (MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). Sua atuação principal é no núcleo ARC, que possui dois grupos neuronais dependentes de leptina, grupo neural anorexígeno e orexígeno (VAN DE WALL *et al.*, 2008).

O grupo anorexígeno quando estimulado pela leptina, expressa os neurônios POMC e transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART) que secretam α-MSH, que se liga ao MC4R de superfície em neurônios no PVN. Outros hormônios anorexígenos como insulina, PYY, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e amilina também estimulam POMC/CART (JUNG; KIM, 2013; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). O grupo de neurônios orexígenos é responsável pela neurotransmissão orexígena aos centros corticais superiores. Quando este grupo

neural é estimulado pela grelina, expressam NPY e AgRP que secretam NPY, que se liga a receptores cognatos em neurônios PVN. AgRP também é secretada e possui ação nos neurônios POMC / CART para inibir a liberação do α-MSH e aumenta o efeito inibidor da saciedade, concomitantemente elevando o efeito anorexígeno (JUNG; KIM, 2013; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018) (Figura 7).



Fonte: Adaptado de Mechanick; Zhao e Garvey (2018)

Figura 7. Ações da leptina no hipotálamo

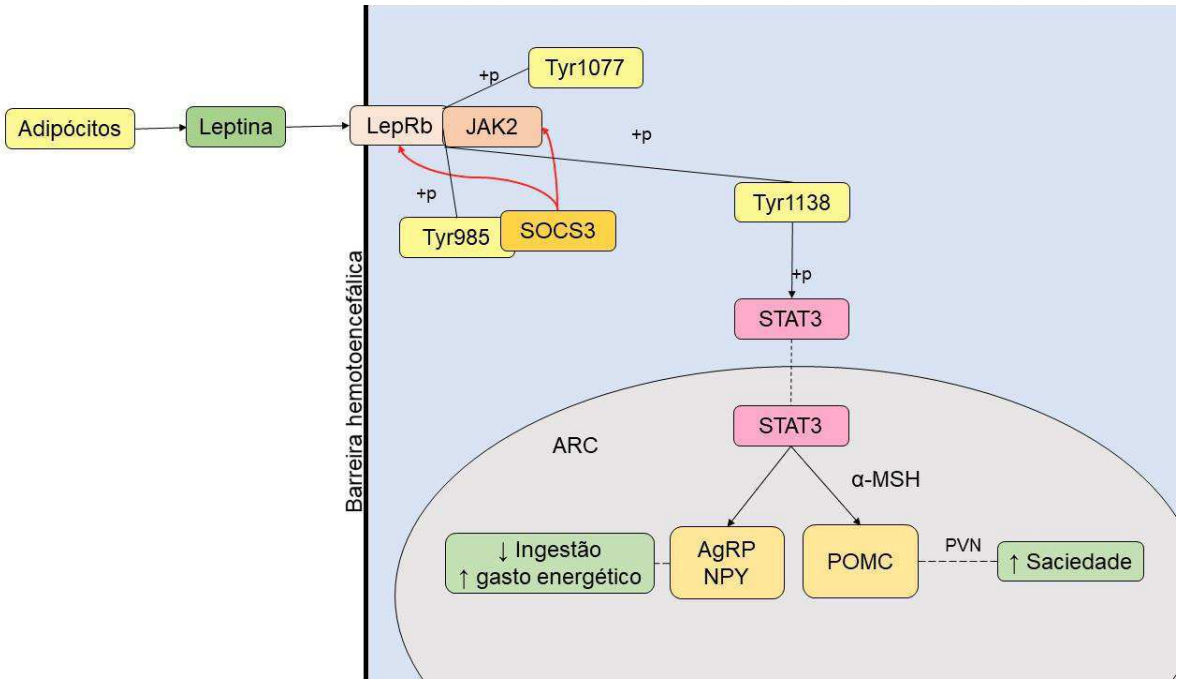
GSHR1a: receptor 1a do secretagogo do hormônio do crescimento; LepRb: receptor de leptina b; IR: receptor de insulina; GABA: ácido g-aminobutírico; AgRP: proteína relacionada ao gene agouti; NPY: neuropeptídeo Y; POMC: pró-opiomelanocortina; CART: transcrito relacionado à cocaína e anfetamina; MSH: hormônio estimulador de melanócitos.

Os receptores de leptina (LepR) são encontrados em seis isoformas (LepRa, LepRb, LepRc, LepRd, LepRe e LepRf) (DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018), possuindo transmembrana e domínios extracelulares comuns e domínios intracelulares de comprimento diferentes (DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017). Entre as seis isoformas, o LepRb é o único que possui um domínio intracelular mais longo (302 aminoácidos) com sítios de ligação JAK/STAT (Janus quinase/ transdutor de sinal e ativador de transcrição) resultando em uma forte sinalização de transdução intracelular (JUNG; KIM, 2013; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). Entretanto, o LepRe exerce a função de

proteína de ligação à leptina, enquanto as outras formas (LepRa, -c, -d e -f), possuem extensões citoplasmáticas de aminoácidos curtas (30–40), com fraca transdução da sinalização intracelular e transportam a leptina através da barreira hematoencefálica para o hipotálamo (DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018).

Ao ligar-se em LepRb, a leptina inicia uma cascata de vias de sinalização. Começando pelo recrutamento e ativação da tirosina quinase 2 (JAK2) para ativar sua atividade catalítica por meio da fosforilação, resultando em três resíduos de tirosina (Tyr985, Tyr1077 e Tyr1138) (DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; JUNG; KIM, 2013).

A fosforilação em Tyr1138 recruta STAT3 que liga ao complexo LepRb/JAK2, levando a fosforilação da tirosina STAT3, concedendo a translocação de STAT3 para o núcleo a fim de iniciar a transcrição de genes alvo, como POMC, AgRP e NPY, incluindo o inibidor de sinalização de citocina 3 (SOCS3), supressor do complexo LepRb/JAK2 (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017), que se liga à Tyr985 e JAK2 para impossibilitar a sinalização do LepRb garantindo a homeostase energética (CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; DRAGANO; HADDAD-TOVOLLI; VELLOSO, 2017; JUNG; KIM, 2013) (Figura 8).



Fonte: Autora

Figura 8. Vias de sinalização da leptina no controle da fome e saciedade

Seta vermelha: inibição; seta preta: estímulo ou secreção; +p: adição de fosfato; ARC: núcleo arqueado do hipotálamo; LepRb: receptor de leptina b; JAK2: Janus quinase 2; Tyr985: resíduo de tirosina 985; Tyr1077: resíduo de tirosina 1077; Tyr1138: resíduo de tirosina 1138; STAT3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; AgRP: proteína relacionada ao gene agouti; NPY: neuropeptídio Y; POMC: pró-opiomelanocortina; α-MSH: hormônio estimulador de alfa-melanócito; PVN: núcleo paraventricular do hipotálamo.

Diferentemente da adiponectina, a concentração da leptina é frequentemente aumentada nos indivíduos com obesidade (VAN DE WALL *et al.*, 2008). As concentrações de leptina geralmente são maiores nas mulheres devido a porcentagem de gordura corporal feminina ser maior do que em homens. Entretanto, com o aumento da leptina devido ao aumento de massa adiposa na obesidade, pode resultar em resistência à leptina (MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018).

A hiperleptinemia é possivelmente um resultado de alteração do LepR pela saturação de transportes de barreira hematoencefálica ou pela transdução sinal de leptina prejudicada (JUNG; KIM, 2013; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018). Um estudo observou que após uma dieta rica em gordura, os camundongos apresentaram ganho de peso corporal e aumento nos níveis de leptina periférica indicando que resistência à leptina pode ser causada por uma falha no transporte para a barreira hematoencefálica uma vez que STAT3 não foi ativada. Além disso, este estudo mostrou uma dependência da ativação de STAT3 para o receptor LepRb, sugerindo que a resistência também pode ser causada por uma falha no receptor (EL-HASCHIMI *et al.*, 2000). Também, foi observado redução da responsividade da leptina apenas no ARC, indicando que há uma seletividade de supressão no hipotálamo. Foi verificado que a leptina é altamente reduzida no ARC no início do aumento do peso corporal, sugerindo que a hiperleptinemia pode ser responsável pelo desenvolvimento da obesidade. Outro achado foi o aumento nos níveis de SOCS3 no ARC, prejudicando a sinalização da leptina no hipotálamo (MÜNZBERG; FLIER; BJØRBÆK, 2004).

Diante deste contexto, o estado de hiperleptinemia pode resultar em inflamação, esteatose hepática, resistência à insulina e outras possíveis comorbidades associadas à obesidade (JUNG; KIM, 2013). Para o risco cardiometabólico, um estudo apresentou dados para a população europeia adulta sendo a média de 21,9 ng/ml para as mulheres e 6,6 ng/ml para os homens, mas as médias aumentam conforme a idade e IMC, permanecendo a média para os homens com idade entre 18 e 44 anos 5,2 ng/ml; 45 e 64 anos 8,1 ng/ml e maiores que 65 anos 9,4 ng/ml, enquanto para as mulheres foi 18,7 ng/ml com idade entre 18 e 44

anos, 23,1 ng/ml para idade de 45 a 64 anos e 28,4 ng/ml para maiores de 65 anos (GIJÓN-CONDE *et al.*, 2015). Outro estudo, conduzido nos EUA apresentou uma média de 6,2 ng/ml para os homens e 19,9 ng/ml para as mulheres (COUILLARD *et al.*, 1997).

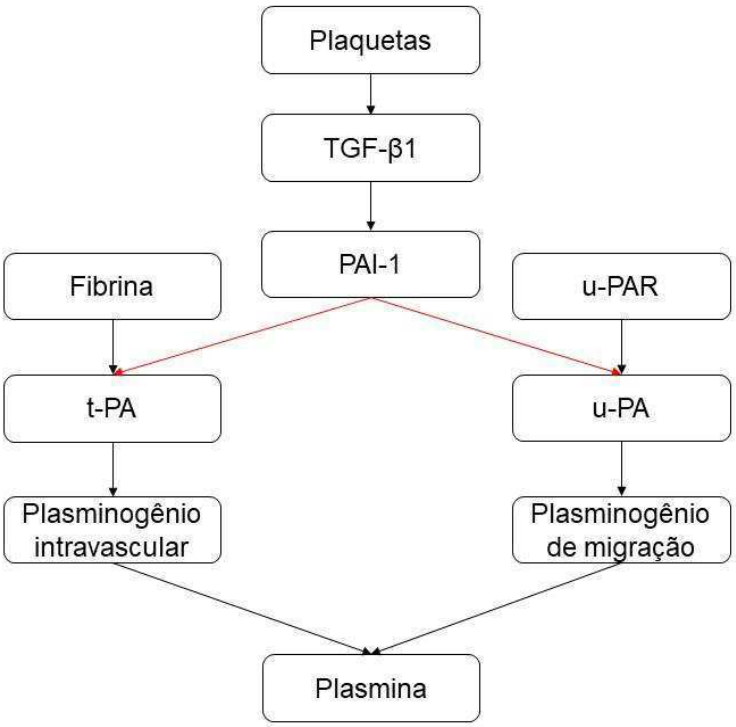
2.4.3 Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1)

A aterosclerose tem sido associada ao inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), que inibe a plasmina, a deteriorar a fibrina em produtos solúveis (RABIEIAN *et al.*, 2018). Os altos níveis circulantes de PAI-1 tem sido associado à doenças como a obesidade, SM, aterosclerose, câncer, DM2, RI, fibrose de múltiplos órgãos (BARNARD; PIETERS; DE LANGE, 2016; RABIEIAN *et al.*, 2018).

A fibrose tecidual contínua é conhecida pela disfunção de vários de órgãos como coração, fígado, pulmão e rins (RABIEIAN *et al.*, 2018). A plasmina, uma protease responsável por deteriorar a fibrina em produtos solúveis (RABIEIAN *et al.*, 2018) é a forma ativada do plasminogênio. O plasminogênio é ativado pelo ativador do plasminogênio (PA) uroquinase (u-) e pelo ativador do plasminogênio tecidual (t-) (BINDER *et al.*, 2002; RABIEIAN *et al.*, 2018). O t-PA, é regulado pela presença de fibrina e que ativa o plasminogênio intravascular, enquanto o u-PA, é regulado pela presença do receptor de PA (u-PAR) em diversas células e é ativador do plasminogênio nas células de migração (BINDER *et al.*, 2002). O plasminogênio e o t-PA são ligados por dissulfeto nos fosfolipídios ou em outras proteínas (RABIEIAN *et al.*, 2018). A união de t-PA e plasminogênio, possuem sítios de ligação nas lisinas, onde estas se unem a fibrina, elevando a produção de plasmina, resultando na eliminação da fibrina (fibrinólise) (RABIEIAN *et al.*, 2018). Dessa forma, a fibrinólise compreende em ativadores e inibidores do plasminogênio. O PAI-1 é a proteína mais abundante entre os ativadores (t-PA e u-PA) e inibidores (α2-antiplasmina e inibidores do PAI) do sistema fibrinolítico (RABIEIAN *et al.*, 2018). Assim, o PAI-1 regula algumas citocinas, mas seu papel principal parece ser na função de fibrinólise intravascular (BINDER *et al.*, 2002; RABIEIAN *et al.*, 2018).

A principal atividade do PAI-1, evitar a conversão de plasminogênio em plasmina, é regulado pelo fator de crescimento transformador latente-β (TGF-β) (BINDER *et al.*, 2002; RABIEIAN *et al.*, 2018), mas a ação contrária também é

possível, onde TGF-β latente pela ativação do plasminogênio u-PA, que induz o PAI-1 inibindo a sua própria ativação (BINDER *et al.*, 2002). O TGF-β é encontrado em três isoformas TGF-β1, TGF-β2 e TGF-β3. Após uma lesão vascular, as plaquetas imediatamente secretam o TGF-β1 para inibir a ação de u-PA e t-PA, estimulando a expressão local de PAI-1, para que a fibrinólise ocorra lentamente (RABIEIAN *et al.*, 2018) (Figura 9).



Fonte: Autora
Figura 9. Via de sinalização e inibição do ativador de plasminogênio
TGF-β1: fator de crescimento transformador latente-β 1; u-PA: ativador do plasminogênio uroquinase; t-PA: ativador do plasminogênio tecidual; u-PAR: receptor de ativador do plasminogênio uroquinase; seta vermelha: inibição

Sob condições fisiológicas, o PAI-1 ativo circulante é encontrado em concentrações de 5-20 ng/ml, que é secretado além da circulação, no espaço extracelular pelas células adiposas (pré-adipócitos e adipócitos maduros), células musculares lisas, células estromais, hepatócitos, monócitos e macrófagos, células endoteliais e plaquetas, (BARNARD; PIETERS; DE LANGE, 2016; BINDER *et al.*, 2002). Em condições de doenças, a concentração de PAI-1 é encontrada significativamente elevada e pode ser secretado por outros tecidos como tumores e células endoteliais em resposta a citocinas inflamatórias. A superexpressão de PAI-1

teve relação positiva com inflamação, podendo ser considerado um marcador de processo inflamatório (BINDER *et al.*, 2002). Concentrações elevadas de PAI-1 são associadas à doenças como a aterosclerose, câncer, DM2, RI, fibrose de múltiplos órgãos, trombose, endometriose (RABIEIAN *et al.*, 2018), obesidade e SM (BARNARD; PIETERS; DE LANGE, 2016).

Estudos conduzidos *in vivo* em humanos, têm apresentado forte associação entre obesidade, distribuição da massa de gordura corporal e aumento da concentração de PAI-1, sugerindo uma ampla produção do inibidor de plasminogênio 1 pelos adipócitos (BARNARD; PIETERS; DE LANGE, 2016; RABIEIAN *et al.*, 2018).

Nesse contexto, em pacientes com SM, foi evidenciado um desequilíbrio entre as citocinas anti-inflamatórias (adiponectina) e citocinas pró-inflamatórias como a citocina pró-trombótica PAI-1, indicando que esse perfil inflamatório pode ser usado como um marcador para SM (AHIRWAR *et al.*, 2014).

Em uma revisão sistemática com meta-análise de 52 estudos foi demonstrado a associação positiva entre PAI-1 e DM2. Em estudos prospectivos, alta concentração de PAI-1 podem prever o desenvolvimento de DM2 e SM em humanos (INGELSSON *et al.*, 2007), enquanto em modelos animais, foi sugerido que PAI-1 pode causar a RI e obesidade (MA *et al.*, 2004). Assim, é sugerido que elevados níveis de PAI-1 circulante pode prejudicar a sensibilidade à insulina, aumenta a inflamação, promove o estado pró-trombótico e risco cardiovascular além de ser encontrado em indivíduos com obesidade, SM e DM2 (AHIRWAR *et al.*, 2014; BARNARD; PIETERS; DE LANGE, 2016). Importante destacar que a redução da massa corporal, principalmente associada a gordura visceral, está fortemente correlacionada com a redução da concentração do PAI-1, sugerindo que o processo de emagrecimento é capaz de melhorar o risco cardiometabólico associado a obesidade (YARMOLINSKY *et al.*, 2016).

2.4.4 Fator de Crescimento de Fibroblastos 21 (FGF21)

O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) é composto por 22 moléculas que se relacionam de acordo com a afinidade funcional e genética (GENG; LAM; XU, 2020; TEZZE; ROMANELLO; SANDRI, 2019). Assim, o gene FGF21 também conhecido como FGF endócrino, foi incluído na subfamília FGF19, junto com FGF15 e FGF23

(GENG; LAM; XU, 2020; TEZZE; ROMANELLO; SANDRI, 2019). Essa proteína regula importantes vias metabólicas e é responsável pela produção de corpos cetônicos, β-oxidação lipídica, gliconeogênese e inibição da lipogênese (TEZZE; ROMANELLO; SANDRI, 2019). Em uma revisão da literatura foi apresentado que as concentrações elevadas de FGF21 foram encontradas em indivíduos com DM2 e obesidade sugerindo uma associação entre aumento do tecido adiposo e resistência ao FGF21 (LEWIS *et al.*, 2019).

O FGF21 é um hormônio expresso em diferentes tecidos como fígado, pâncreas, adipócitos e cérebro, mas também já foi encontrado no coração, no tecido adiposo marrom, trato gastrointestinal e músculo esquelético. Por sua expressão ser localizada em diversos tecidos, a regulação do FGF21 é complexa (TEZZE; ROMANELLO; SANDRI, 2019).

O fígado é o principal órgão secretor de FGF21, e os níveis circulantes dessa proteína possuem grandes variações desde valores abaixo do limite 7 até 7100 pg/ml. Uma revisão apresentou alguns dados para indivíduos adultos eutróficos e saudáveis, indicando que os valores médios encontrados variam entre 100-200 pg/ml. Em crianças com obesidade, o intervalo encontrado foi de 60-1700 pg/ml e para adultos com obesidade (idade entre 20-80 anos) foi observado um intervalo de 21-5300 pg/ml, entretanto, para adultos na mesma condição com idade entre 18-60 anos foi apontado o intervalo entre 260-7 100 pg /ml, sugerindo a variabilidade da concentração desse marcador (KEUPER; HÄRING; STAIGER, 2020)

No músculo esquelético, o FGF21 é regulado pelo ativador de transcrição fator 4 (ATF4) via de sinalização PI3K/AKT (fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína cinase b), enquanto no tecido adiposo marrom, é regulado pelo ativador de transcrição fator 2 (ATF2) e no tecido adiposo branco, a produção de FGF21 é aumentada pela ativação do proliferador de peroxissoma gama (PPARγ), que atua na ação da insulina como um fator endócrino ou autócrino (TEZZE; ROMANELLO; SANDRI, 2019). A insulina parece regular FGF21, induzido pelo jejum em resposta adaptativa à fome, onde em humanos foi encontrado a partir de 7 a 10 dias de jejum (GÄLMAN *et al.*, 2008). Foi observado que a indução de FGF21 parece não estimular uma resposta cetogênica em humanos, mas gerar adaptações metabólicas para os períodos em jejum (GÄLMAN *et al.*, 2008). O FGF21 melhorou a sensibilidade à insulina, inflamação sistêmica e inflamação do tecido adiposo tanto nos pré-adipócitos quanto nos

adipócitos suprimindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1β e IL-6, induzidas por LPS, assim como a expressão de NF-κB (WANG, N. *et al.*, 2019).

Os receptores de FGF (FGFRs) são uma família de tirosina quinases receptoras que compreendem quatro isoformas (FGFR1–4) e os três FGF são dependentes do co-receptor transmembrana de passagem única α-klotho ou β-klotho (KLB), pois possui fracas ligações com seus FGFRs. Assim, com o auxílio do co-receptor, os FGFs conseguem atuar nos efeitos regulatórios sobre a homeostase metabólica da vitamina D, do lipídio e glicose e no equilíbrio do fosfato, síntese e secreção de ácidos biliares (GENG; LAM; XU, 2020). Apesar de ter sido demonstrado que o efeito anti-inflamatório de FGF21 não é dependente de KLB em pré-adipócitos (WANG, N. *et al.*, 2019).

Foi observado que em modelos animais e humanos, o complexo FGFR1-β-klotho são altamente expressos no tecido adiposo. Contudo, é importante ressaltar, que há diferenças entre a fisiologia e funções desempenhadas por FGF21 entre as espécies, por exemplo, o hormônio do crescimento não induz a expressão de FGF21 em humanos, mas foi encontrado em camundongos (LUNDBERG *et al.*, 2013); da mesma forma, que no estado de jejum em camundongos, o FGF21 é facilmente encontrado, mas em humanos os níveis séricos não são afetados nem por jejum até 48h, nem por realimentação após jejum (CHRISTODOULIDES *et al.*, 2009), mas sendo facilmente encontrado após jejum prolongado de 7 a 10 dias (GÄLMAN *et al.*, 2008).

Correlação negativa foi encontrada entre a concentração de FGF21 e ingestão de proteínas (PÉREZ-MARTÍ *et al.*, 2017). Corroborando com esses achados, foi observado que em 4 semanas de dieta hipoproteica, a concentração de FGF21 aumentou em mais de 150%, sugerindo que FGF21 pode regular o metabolismo proteico, sendo um marcador e restrição proteica (LAEGER *et al.*, 2014).

Por outro lado, em apenas 24h, os níveis de FGF21 foram encontrados aumentados em 3 vezes em indivíduos que consumiram dieta com alto teor de gordura (46%) ou carboidratos (75%) e baixa em proteínas (3%) (VINALES *et al.*, 2019).

Ainda temos que após o alto consumo de frutose, a concentração de FGF21 aumentou de 1,2 vezes com ingestão de 20 – 30 g de frutose, 2,8 vezes com 50 g e 3,3 vezes com 75 g de frutose em 2h (MIGDAL *et al.*, 2018). Em relação à ingestão de álcool, após 6h do consumo de etanol, ocorreu um aumento nos níveis de FGF21

circulante em aproximadamente 40 vezes, assim o álcool em comparação com a frutose se mostrou o maior indutor de FGF21 elevado em humanos (DESAI *et al.*, 2017).

A proteína de ativação de fibroblastos (FAP) é uma serina protease que catalisa a clivagem e inatividade do FGF21 (LEWIS *et al.*, 2019). No sangue, os níveis de FAP podem variar entre 50 a 250 ng/ml e para avaliação da atividade de FAP a faixa de 1,3 a 7 nmol /min por µl sugere ter correlação com os níveis de proteína FAP. Geralmente, não é encontrado FAP em tecidos adultos normais, mas é encontrado durante a cicatrização de lesões teciduais, como inflamação, câncer e fibrose (KEUPER; HÄRING; STAIGER, 2020). Dessa forma, é facilmente encontrado em na cirrose biliar primária com níveis de FAP aumentados em aproximadamente 15 vezes e na doença hepática alcoólica com níveis aumentados em mais 30 vezes, mas possui baixa atividade no fígado saudável, demonstrando uma forte correlação com fibrose hepática (KEANE *et al.*, 2014). Portanto, é sugerido o FAP como um biomarcador de doenças hepáticas, onde baixos níveis circulantes de FAP indica que deve excluir a fibrose hepática grave do diagnóstico e é relevante para pacientes com diabetes e obesidade (WILLIAMS *et al.*, 2015).

Indivíduos com DM2 possuem maiores níveis circulantes de FAP do que indivíduos sem DM2, sugerindo que a inativação de FGF21 é induzida por RI. Uma dieta rica em gordura, estimula insulina que induz FGF21. Porém, mais estudos são necessários para avaliar a regulação de secreção hepática de FAP e FGF21, induzidas pelo mecanismo de indução pela insulina e/ou RI (SAMMS *et al.*, 2017). Tendo em vista, que pacientes com DM2 possuem maiores concentrações plasmáticas de FAP, uma estratégia terapêutica seria o uso de inibidores de FAP (LEWIS *et al.*, 2019).

Além disso, a obesidade está associada com altos níveis de FGF21, sugerindo que adiposidade resulta em resistência ao FGF21 (ZHANG *et al.*, 2008). Porém, não foi encontrado correlação entre FAP e IMC, mas sim entre os sexos, sendo maior entre os homens do que em mulheres (UITTE DE WILLIGE *et al.*, 2017).

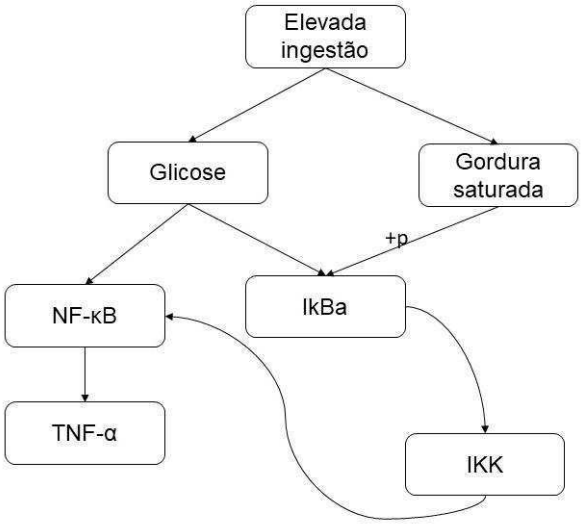
2.4.5 Obesidade, inflamação e fatores nutricionais

Sabe-se que a obesidade é uma doença de origem multifatorial caracterizada pela presença da inflamação de baixo grau em decorrência do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e redução de anti-inflamatórias, nesse sentido diversas estratégias para seu tratamento são baseadas em modelos de terapias interdisciplinares para garantir o maior sucesso das intervenções (FERREIRA *et al.*, 2019).

Especialmente, referente aos fatores nutricionais, temos que alguns padrões alimentares influenciam no estado inflamatório como é o caso da dieta ocidental, rica em alimentos processados, grãos refinados, "*fast food*", gorduras, bebidas açucaradas, carne vermelha e laticínios; e baixa em fibras, vitaminas e minerais. Por outro lado, a dieta do mediterrâneo, pobre em carne processada e vermelha, moderado consumo de álcool, azeite e laticínios gordurosos, rica em vegetais, frutas, peixes e grãos integrais, demonstra ter efeitos benéficos para saúde do indivíduo (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019; NILSON *et al.*, 2020; SHIVAPPA *et al.*, 2017).

Diversos estudos têm sugerido que o consumo de dietas com padrão ocidental, a longo prazo pode trazer consequências à saúde, alterando o metabolismo energético e lipídico, promovendo aumento do peso corporal e ativando o sistema imunológico. A resposta imune quando alterada pode resultar em distúrbios metabólicos crônicos como DM2, obesidade, DCV, SM, autoimune e neurodegenerativa (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019). Assim, o padrão alimentar ocidental está associado com biomarcadores de inflamação e diversos nutrientes podem causar tais reações inflamatórias (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019; GUPTA; OSADCHIY; MAYER, 2020). Um estudo realizado em camundongos, mostrou redução na abundância e diversidade microbiana após uma dieta pobre em fibras e a diversidade não foi recuperada mesmo após a suplementação de fibras isoladamente (SONNENBURG *et al.*, 2016). A ingestão de proteína geralmente é recomendada para o emagrecimento, por ofertar maior saciedade e propiciar aumento da termogênese. No entanto, o aumento na ingestão de proteína animal, especialmente a carne vermelha e carne processada, foi associado ao aumento do peso corporal, sugerindo a importância de avaliar a fonte proteica da alimentação (VERGNAUD *et al.*, 2010).

Alto consumo de glicose, estimula a molécula pró-inflamatória, NF-κB e reduz o inibidor NF-κB (IκBa), resultando na expressão de outra citocina pró-inflamatória, o TNF-α. Da mesma forma, a gordura saturada fosforila IκBa e estimula IκB quinase (IKK) que ativa o fator de transcrição de NF-κB intranuclear, promovendo aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (BIOBAKU *et al.*, 2019) (Figura 10).



Fonte: Autora
Figura 10. Via de secreção de citocinas pró-inflamatórias
NF-kB: fator nuclear-kB; IkBa: inibidor NF-kB; TNF-α: Fator de necrose tumoral α; IKK: IkB quinase; +p: adição de fosfato.

A ingestão alimentar inadequada, principalmente associada ao elevado consumo de ultra-processados está entre os fatores de risco para obesidade, hipertensão, diabetes entre outras DCNT. De 2000 a 2013, a venda de alimentos ultra-processados cresceu 43,7% em todo o mundo e 48% na América Latina (NILSON *et al.*, 2020). Recomendações do Ministério da Saúde brasileiro apontam que a alimentação e nutrição são requisitos essenciais na promoção da saúde e proteção de DCNT, como a obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Diante disso, diversas investigações demonstram que componentes específicos da dieta podem modular a inflamação e o estresse oxidativo de indivíduos com obesidade através da modulação da microbiota intestinal (CANFORA *et al.*, 2019; GUPTA; OSADCHIY; MAYER, 2020).

Geralmente, dietas enriquecidas em fibras estão relacionadas com o enterótipo *Prevotella*, enquanto dietas ricas em gorduras e proteínas animais possuem relação com *Bacteroides* (WU *et al.*, 2011). De fato, uma dieta baseada em frutas, vegetais,

leguminosas, ou seja, rica em fibras pode proteger o hospedeiro da inflamação, pois as bactérias intestinais são capazes de extrair mais energia das fibras alimentares por meio da degradação de polissacarídeos aumentando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (CORNEJO-PAREJA *et al.*, 2019). Os principais AGCC são o butirato, propionato e acetato, que contribuem para reduzir a permeabilidade intestinal, contribuindo assim para saúde do hospedeiro (CORNEJO-PAREJA *et al.*, 2019).

Já é bem estabelecido na literatura que a alta concentração de colesterol no sangue está fortemente associada com o desenvolvimento do processo aterosclerótico tanto em roedores quanto em humanos (DUEWELL *et al.*, 2010; FERENCE *et al.*, 2018; PETERS *et al.*, 2016). Normalmente, o colesterol é absorvido na forma de LDL. O LDL se liga ao seu receptor (LDLR), onde é capturado pelos macrófagos. Para evitar o excesso de colesterol na célula, o LDLR é regulado para baixo, mas há outras vias de absorção que elevam sua concentração, por exemplo, o consumo de dietas hiperlipídicas, o excesso de carboidratos e formação de radicais livres, que provocam a oxidação do LDL (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019). O LDL oxidado é mais reativo, facilitando o acúmulo na circulação gerando as placas de ateroma (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019). Estudos em modelos animais, demonstrou que o LDL oxidado ativa os macrófagos, que transforma o colesterol na forma sua cristalina, sendo este absorvido por fagocitose, gerando uma ruptura fagolisossômica, onde o conteúdo (efluxo de íon potássio e catepsina) é transportado para o citosol (DUEWELL *et al.*, 2010). Assim, NLRP3 é ativado, produzindo IL-1B que promove a inflamação. Em humanos, estes cristais de colesterol também ativam NLRP3 (DUEWELL *et al.*, 2010).

Embora, os macrófagos capturem o LDL oxidado nas placas de ateroma, eles não são responsáveis pelas quantidades excedentes, sendo este o resultado do fator de transcrição dos receptores X do fígado (LXR), que captura os metabólitos de colesterol esterificando em ácidos graxos, promovendo as gotículas de lipídios. Entretanto, o LRX ativo pode induzir o efluxo de colesterol e inibir o estímulo de genes pró-inflamatórios, sugerindo que as vias ativadas são dose-dependentes de colesterol (CHRIST; LAUTERBACH; LATZ, 2019).

O papel da nutrição é extremamente importante para prevenção de algumas comorbidades, mas os produtos alimentícios considerados ultra-processados, ou seja,

ricos em substâncias que são sintetizadas em laboratórios para aumentar a palatabilidade e substâncias extraídas de alimentos como açúcares, aditivos, sódio, gorduras, amidos, que geralmente são encontrados juntos em um mesmo alimento, contribuem para o aumento da obesidade, doenças cardíacas e metabólicas, até mesmo canceres (MONTEIRO *et al.*, 2019; ZINÖCKER; LINDSETH, 2018). A transição nutricional passou de subnutrição para obesidade, sendo este aumento principalmente nos países subdesenvolvidos, pelo qual mais da metade da população é considerada com obesidade, principalmente nos EUA, Brasil, Rússia, China, Alemanha, México, Paquistão, Egito, Indonésia e Índia (BATAL; STEINHOUSE; DELISLE, 2018). Um estudo investigou possíveis fatores que contribuem para o desalinhamento nutricional em diferentes regiões do Brasil e identificou que o desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade, sofre influencia de fatores que incluem sexo, renda, escolaridade, idade, padrões alimentares e acesso aos alimentos. Os achados indicam que o sobrepeso e/ou a obesidade são mais identificados no sexo feminino, em mulheres de meia-idade (35-79 anos), com menores renda e nível de escolaridade. Já para os homens, a maior prevalência acomete os indivíduos com maior escolaridade e renda mais alta. Considerando as regiões demográficas do país, a prevalência de sobrepeso e obesidade ocorrem em todos os estados (> 44%), especialmente na metade sul do país (> 54%) verifica-se um maior acometimento (ALVES *et al.*, 2020). Ainda temos que, devido a dieta ocidental ser pobre em fitoquímicos, polifenóis e fibras, ou seja, componentes que auxiliam na restauração da barreira intestinal, esse tipo de dieta contribui para o desenvolvimento e manutenção do estado inflamatório (ZINÖCKER; LINDSETH, 2018).

Assim, acreditando que a avaliação dos aspectos qualitativos da dieta como um todo e não como um nutriente ou alimento de forma isolada, foram desenvolvidos diversos índices para avaliação nutricional, dentre eles o índice inflamatório da dieta e índice de qualidade da dieta.

2.4.6 Índice inflamatório da dieta

O índice inflamatório da dieta (DII, do inglês *dietary inflammatory index*), foi proposto e validado por Cavicchia e colaboradores em 2009. Em 2014, Shivappa e

colaboradores atualizaram os algoritmos do DII original, a partir de revisões da literatura, de 2007 a 2010. Esses artigos foram ponderados de acordo com o desenho e tipo de estudo, sendo o peso maior para estudos em humanos e menor para estudos em animais e cultura de células (SHIVAPPA *et al.*, 2014).

Dentre estes artigos, foram investigados e avaliados o efeito da dieta considerando seis marcadores inflamatórios, sendo eles, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α e PCR, com base em 45 parâmetros alimentares, gerando assim, um escore baseado no efeito do nutriente ou alimento onde “+1” foi atribuído aos efeitos pró-inflamatórios, “-1” aos efeitos anti-inflamatórios e “'0” se o parâmetro alimentar não gerasse nenhum efeito no marcador inflamatório. O escore foi gerado a partir da subtração anti-inflamatória ponderada da fração pró-inflamatória ponderada, considerando o valor de 236 como a média de artigos ponderado. Se a somatória da ponderação dos artigos fosse < 236, o resultado era dividido por 236, multiplicado pelo valor da pontuação do efeito bruto e assim seria obtido um novo score ajustado ao tamanho da base da literatura. O DII pode ser aplicado em crianças, adultos e idosos e inclui efeitos anti/pró-inflamatórios dos alimentos, nutrientes, flavonoides, chás e especiarias (CAVICCHIA *et al.*, 2009; KHAN *et al.*, 2018; SHIVAPPA *et al.*, 2014).

Dados demonstram que o escore DII foi positivamente correlacionado com diversas doenças, incluindo doenças cardiometabólicas, SM e inflamação em ambos os sexos com idade maior ou igual a 19 anos (FARHANGI; VAJDI, 2020; PHILLIPS, C. M. *et al.*, 2019; SHIVAPPA *et al.*, 2018). Em estudo realizado com a população da Indonésia foi observado que o DII apresenta correlação com o perfil lipídico, pressão arterial e concentração de leptina, sugerindo que dieta possa alterar o estado inflamatório desta população (MUHAMMAD *et al.*, 2019).

Corroborando esses achados, pesquisadores investigaram se o DII na população feminina Sul Africana tinha associação com adiposidade e DM2. Verificou-se que o DII teve associação positiva entre estes parâmetros, principalmente em relação à obesidade central, nas mulheres de meia-idade (MTINTSILANA *et al.*, 2019). Indivíduos com sobrepeso e obesidade que participaram do estudo PREDIMED (Prevenção com Dieta Mediterrânea) apresentaram associação positiva entre maiores escore de DII e marcadores não invasivos (AST, ALT, GGT e índice de gordura no fígado – FLI, do inglês, *Fatty Liver Index*) além disso, tiveram menor adesão à dieta

do Mediterrâneo, indicando que a obesidade está associada ao padrão alimentar pró-inflamatório e danos hepáticos (CANTERO *et al.*, 2018).

Indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis e não saudáveis foram comparados em relação ao DII. O resultado desta pesquisa foi que a dieta pró-inflamatória teve maior correlação positiva com indivíduos com obesidade metabolicamente não saudáveis e o maior escore DII influenciou no aumento do risco para o fenótipo metabolicamente não saudável na população iraniana (ABDURAHMAN *et al.*, 2018). Na população americana a dieta pró-inflamatória, teve correlação positiva entre o consumo de dieta inflamatória e os fatores de risco para desenvolvimento da SM e DCV (MAZIDI *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática e meta-análise de 32 estudos, totalizando 103.071 participantes, apresentou associação entre aumento da CC e adiposidade central e altos escores DII em populações aparentemente saudáveis (FARHANGI; VAJDI, 2020).

Além disso, considerando o modelo de terapia interdisciplinar para tratamento da obesidade, foi verificado que adolescentes com obesidade submetido a esse modelo de intervenção apresentam resultados positivos relacionados à redução da adiposidade, da prevalência de marcadores pró-inflamatórios, SM, risco cardiovascular, asma e doença hepática não alcóolica (DÂMASO *et al.*, 2013). Em vista destes resultados, o escore DII foi investigado na população adolescente e verificou que a diminuição de medidas antropométrica, melhora do perfil cardiometabólico e inflamatório está positivamente associado a redução do escore DII, sugerindo que a dieta anti-inflamatória pode influenciar positivamente no tratamento da obesidade (FERREIRA *et al.*, 2019).

De fato, o novo DII colaborou com grandes estudos envolvendo diversas doenças como DCV, DM2, câncer, depressão em várias populações desde mulheres grávidas à idosos, com diferentes estados nutricionais, etnias e consumo alimentar. Devido os autores do novo DII, terem contribuído com a maioria dos artigos atualmente publicados, os pesquisadores observaram dois efeitos no padrão alimentar, o primeiro é a predisposição da ingestão de energia que possui correlação positiva com a ingestão de nutrientes; o segundo é o efeito do “comedor saudável”, ou seja, é o indivíduo que consome alimentos com pouca energia, mas ricos em nutrientes. De fato, é reconhecido que existe um padrão que vem se tornando cada vez mais comum no mundo todo, que seria o efeito do “comedor não saudável”, que

se caracteriza pela alta ingestão de alimentos densos em energia e com baixos nutrientes, que vem se tornando o padrão global (HÉBERT *et al.*, 2019).

2.4.7 Índice de qualidade da dieta

O primeiro Índice de Qualidade da Dieta (IQD) (*Healthy Eating Index*) foi proposto em 1995, por Kennedy e colaboradores. Este índice foi criado para ser um instrumento de avaliação da qualidade da dieta da população global (KENNEDY *et al.*, 1995). No Brasil, este índice foi adaptado e validado por Fisberg e colaboradores em 2004 que tinha como base o Guia Alimentar da População Brasileira proposto por Philippi e colaboradores (FISBERG *et al.*, 2004; PHILIPPI *et al.*, 1999). Após a atualização do Guia Alimentar para a População Brasileira em 2006, este índice passou por uma nova revisão e foi chamado então de Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) (PREVIDELLI *et al.*, 2011). Em 2013, o IQD-R se mostrou confiável para avaliação da qualidade da dieta dos indivíduos brasileiros (ANDRADE et al., 2013).

No mesmo ano, o IQD-R foi ajustado para que fosse aplicado em estudos de avaliação do consumo alimentar de adultos brasileiros e contou com o Guia Alimentar Digital (DFG, do inglês *Digital Food Guide*) de 2011-2012, surgindo então o IQD associado ao DFG (IQD-DFG). Este índice considera a porção consumida com base em uma dieta de referência de 1.000 kcal e com uma pontuação máxima de 100 pontos, onde a classificação varia entre: dieta de baixa qualidade (0-49 pontos); dieta de qualidade intermediária (50-79 pontos); dieta de boa qualidade (80 ou mais pontos) (CAIVANO; DOMENE, 2013). De fato, novas descobertas sobre alimentação e saúde foram feitas ao longo do tempo e então surgiu a necessidade do IQD-DFG-2013 ser novamente ajustado e adequado. Assim, surgiu o mais recente IQD-DFG-2019 (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

A fim de aprimorar e validar o IQD-DFG-2019, o método utilizado foi baseado na validação de conteúdo e constructo e na avaliação de confiabilidade (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019). Para o cálculo da dieta, foi proposto uma dieta de referência com 2.000 kcal, onde as preferências e cultura da população brasileira foram cuidadosamente preservadas. Nesta dieta de referência, foram propostas 6 refeições (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia)

contendo quantidades em medidas caseiras e peso em gramas (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019). No IQD-DFG-2019, a divisão dos componentes teve subgrupos com escores mais ajustados conforme o alimento, diferente do índice anterior que apenas dividia em componentes moderados e adequados e o escore permanecia entre 5 e 10 (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019; CAIVANO; DOMENE, 2013).

No grupo de componentes moderados (carnes suínas, bovinas e processadas, açúcares e doces, gorduras processadas, bebidas lácteas e iogurtes adoçados, cereais refinados), a pontuação para ingestão de porções dentro da faixa de consumo, foi fixado o escore de 0,5 pontos. Se a porção ingerida for abaixo da faixa de consumo, o valor atribuído também será 0,5, por exemplo, se a faixa for 0,0-0,5 e a porção consumida foi de 0,4, este receberá a pontuação 0,5. Se a porção ultrapassar o valor limite superior da faixa de ingestão, mas não alcançar o dobro do limite superior, a pontuação será reduzida proporcionalmente, por exemplo, se a faixa é de 0,0-0,5 e a porção ingerida foi de 0,8 (não alcançou o dobro do limite, ou seja, 1), este receberá a pontuação 0,2, ou seja, reduziu 0,3 que estava acima de 0,5. Porém, se ultrapassar o dobro do limite superior a pontuação será zerada (por exemplo, faixa 0,0-0,5; porção 1,4; pontuação 0) (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

Exemplos de ingestão de açúcares (Adaptado de CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019)*:*

Intervalo de ingestão inferior e superior de açúcares: 0,0-0,5

- consumo abaixo do limite superior do intervalo de ingestão:

    Porção consumida: 0,4

    Pontuação recebida será: 0,5 (valor fixo)

- consumo acima do limite superior e abaixo do dobro do limite superior do intervalo de ingestão:

    Dobro do limite superior: 1,0 (0,5 x 2 = 1,0)

    Porção consumida: 0,8

    Pontuação recebida será: **0,2**

    Fórmula se abaixo do dobro do limite superior: ≤1,00: [0,5 + (0,5 – porção)]

    Substituindo pela porção consumida

    0,5 + (0,5 – 0,8)

    0,5 + (- 0,3) = **0,2**

- acima do dobro do limite superior do intervalo de ingestão:

Dobro do limite superior: 1,0 (0,5 x 2 = 1,0)

Porção consumida: 1,4

Pontuação fixa: 0

Para o grupo de componentes adequados (frutas, cereais integrais, leite e laticínios, raízes e tubérculos), se a porção ingerida for menor que a faixa de consumo, o escore será proporcionalmente crescente, por exemplo, faixa de consumo de 1,5 a 3,0, o consumo foi de 1,3, logo receberá a pontuação 1,3 seguindo a fórmula proposta [(porção x 1,50)/1,5]. Se o consumo estiver acima do limite superior, o escore será proporcionalmente decrescente, por exemplo, faixa de consumo de 1,5 a 3,0, o consumo foi 5, logo receberá a pontuação 0,5 seguindo a fórmula proposta [1,50 + (1,50 x (3 – porção) /3)]. Se o consumo estiver acima do dobro do limite superior, a pontuação atribuída será igual a zero, por exemplo, faixa de consumo de 1,5 a 3,0, consumo foi 6,4; pontuação 0. Para o grupo das proteínas (ovos, peixes e aves), gorduras (óleos e sementes oleaginosas) e legumes, se a porção ingerida estiver acima da faixa de consumo, a pontuação é mantida fixada (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

Exemplo de ingestão de frutas (Adaptado de CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019)*:*

Intervalo de ingestão inferior e superior de açúcares: 1,5-3,0

- consumo abaixo do limite inferior do intervalo de ingestão:

Porção consumida: 1,3

Fórmula se abaixo do limite inferior: (porção * 1,50) / 1,5

Substituindo pela porção consumida:

(1,3 * 1,50) / 1,5

1,95 / 1,5 = **1,3**

Pontuação recebida será: **1,3**

- consumo acima do limite superior do intervalo de ingestão:

Porção consumida: 5

Fórmula se abaixo do limite inferior: [1,50 + (1,50 * (3 – porção) /3)]

Substituindo pela porção consumida:

[1,50 + (1,50 * (3 – 5) /3)]

[1,50 + (1,50 * (- 2) / 3)]

[1,50 + (-3 / 3)]

[1,50 + (-1)] = **0,5**

Pontuação recebida será: **0,5**

- consumo acima do dobro do limite superior do intervalo de ingestão:

Dobro do limite superior: 3,0 (3,0 x 2 = 6,0)

Porção consumida: 6,4

Pontuação fixa: 0

As calorias, intervalos de ingestão por porção a cada 1.000 calorias e a pontuação e/ou fórmula de acordo com os grupos alimentares do IQD-DFG-2019 podem ser consultados em CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019.

O IQD-DFG-2019, manteve a pontuação máxima de 100 pontos e as classificações como o IQD anterior, porém, o escore para cada classificação teve uma leve alteração sendo a dieta de baixa qualidade com valores <40 pontos; dieta de qualidade intermediária com valores entre 40-70 pontos e dieta de boa qualidade se valor > 70 pontos (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

Um estudo multicêntrico com indivíduos do Havaí e Califórnia, apresentou uma associação entre o *Update of Healthy Eating Index*-2010 (HEI-2010) e etiologia de doenças crônicas, mostrando uma correlação positiva entre boa qualidade da dieta e menores níveis de biomarcadores inflamatórios, além de contribuir para o metabolismo lipídico e de glicose (GUILLERMO *et al.*, 2020). Alguns estudos brasileiros, tem utilizado o IQD-R como base de investigação, por exemplo, foi visto que entre os idosos a qualidade da dieta precisa ser melhorada, apesar de entre as mulheres terem uma dieta de melhor qualidade, houve uma associação entre ter histórico de dislipidemia e diabetes e o sexo feminino (Fernandes *et al.*, 2017).

Estes resultados indicam que o Índice de Qualidade da Dieta tem potencial em ser utilizado de forma a complementar o Guia Alimentar para a População Brasileira e políticas de saúde, afim de proteger a população de DCNT e deficiências nutricionais (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

2.4.8 Intervenção Cirúrgica para Tratamento da Obesidade

Há aproximadamente vinte anos abordagens não cirúrgicas como a prática de exercícios físicos e a intervenção nutricional são fortemente recomendadas para

redução do peso corporal (ASTRUP, 1999). Outras intervenções como terapia cognitiva comportamental e tratamentos farmacológicos também fazem parte das recomendações para o tratamento não cirúrgico de sobrepeso e obesidade (RAYNOR e CHAMPAGNE, 2016). Terapias interdisciplinares já mostraram resultados efetivos para o tramento da obesidade em adultos e adolescentes (FERREIRA *et al.*, 2019; MORAES *et al.*, 2021; SHIBA *et al.*, 2020). Entretanto, a CBM é capaz de promover benefícios para o tratamento da obesidade e comorbidades associadas naqueles indivíduos que não obtiveram sucesso durante tratamentos não-invasivos (COURCOULAS *et al.*, 2020; GLOY *et al.*, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; MARTINS *et al.*, 2011; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE PANEL, 1991).

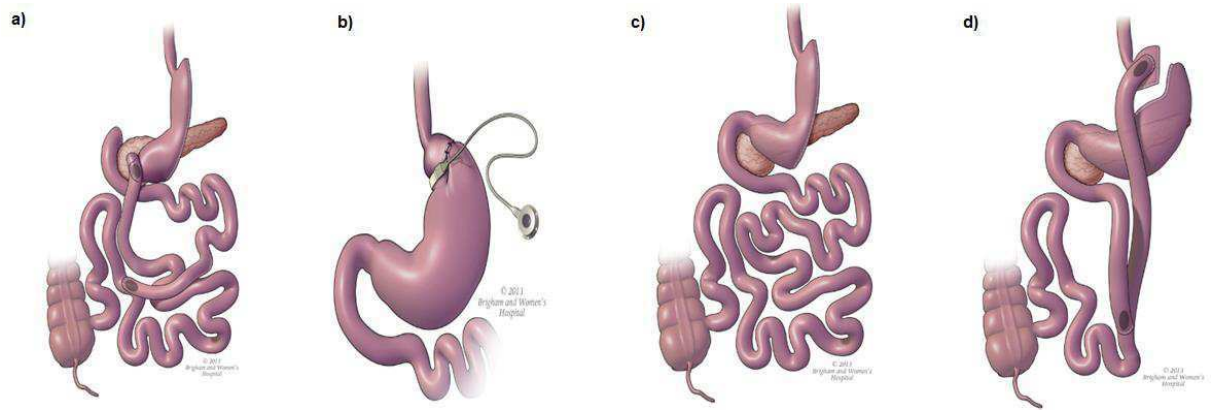
A CBM tem evoluído muito desde 1952, quando foi relatada a primeira ressecção do intestino delgado, feita em uma mulher de 32 anos, pelo médico cirurgião Viktor Henrikson, na Suécia (HENRIKSON, 1994). De fato, a CBM promove uma significativa redução de peso e resolução de algumas doenças metabólicas como diabetes (UNAMUNO *et al.*, 2019), reduz os riscos cardiometabólicos, as alterações associadas ao perfil lipídico (GERO *et al.*, 2018; VOGLINO *et al.*, 2020) e DHGNA (AGARWAL *et al.*, 2021; FAKHRY *et al.*, 2019; RACHAKONDA *et al.*, 2017). Portanto, o termo “cirurgia bariátrica e metabólica” tem sido bastante utilizado para este procedimento (PHILLIPS; SHIKORA, 2018).

O procedimento cirúrgico possui três classificações: malabsortivo, restritivo e combinado entre restritivo e malabsortivo. O procedimento malabsortivo, é caracterizado pela má absorção de nutrientes por possuir apenas 10 cm de íleo distal e 40 cm de jejuno (PHILLIPS; SHIKORA, 2018). Nesta classificação encontra-se a técnica de desvio biliopancreático (DBP), que possui um longo desvio intestinal e uma gastrectomia distal e parcial. Entretanto, este procedimento sofreu uma variação chamada *duodenal switch* (DS), que substituiu a gastrectomia distal por uma vertical, reduzindo assim, a síndrome de dumping e úlceras (HESS; HESS, 1998) (Figura 11a).

A classificação restritiva engloba os procedimentos de banda gástrica ajustável (BGA) e a gastrectomia vertical (GV) também conhecida como *Sleeve*. A BGA reduz o volume do estômago por meio de um anel de silicone colocado ao redor do fundo gástrico para promover a saciedade precoce (PHILLIPS; SHIKORA, 2018; POMERRI

et al., 1992) (Figura 11b). Enquanto, a gastrectomia vertical remove apenas a curvatura maior do estômago (PHILLIPS; SHIKORA, 2018) (Figura 11c).

A derivação gástrica em Y-de-Roux é classificada como procedimento combinado restritivo e disabsortivo (PHILLIPS e SHIKORA, 2018). Nesta técnica, a porção proximal do estômago é totalmente separada do restante do estômago, ficando apenas 10% do estômago proximal anastomosada com a alça do jejuno, que também tem uma anastomose entre os 30 cm do jejuno com 25 cm do íleo distal (GRIFFEN; YOUNG; STEVENSON, 1977) (Figura 11d).



Fonte: Phillips e Shikora (2018)

Figura 11. Técnicas de cirurgia bariátrica e metabólica. a) Duodenal Switch; b) Banda gástrica ajustável; c) Gastrectomia vertical ou *Sleeve gastrectomy* e d) Derivação gástrica em Y-de-Roux

A Federação Internacional para a Cirurgia de Obesidade e Doenças Metabólicas (IFSO) desenvolveu um registro global entre 2014 e 2018, para criar uma estimativa dos procedimentos cirúrgicos no mundo todo e foi observado um aumento da prática de CBM a cada ano, principalmente entre as mulheres (73,7%).

Após um ano da cirurgia bariátrica, foi possível identificar melhora do tratamento de esteatose hepática, DHGNA, inflamação e fibrose em 58 pacientes adultos de ambos os sexos, com idade média de 39 anos (AGARWAL *et al.*, 2021). Um estudo de base populacional que comparou indivíduos com obesidade e comorbidades associadas (diabetes, apneia obstrutiva do sono, ansiedade e depressão, DCV e mortalidade por todas as causas), mostrou que indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (CB) têm menor risco de mortalidade, insuficiência cardíaca, hipertensão e DCV quando comparados com indivíduos que receberam cuidados da atenção primária (SINGH *et al.*, 2020).

Corroborando aos achados, verificou-se que pacientes com mais de 65 anos, que foram submetidos a laparoscopia da DGRY (n=18) e da GV (n=18) mostraram que a CB pode ser segura para idosos, apresentando baixas taxas de reoperação e complicação grave e nenhuma morte após 90 dias de acompanhamento (PAJECKI *et al.*, 2020). Piché e colaboradores (2021), observaram uma melhora significativa da função miocárdica após 6 meses da cirurgia bariátrica, independente do grau de perda de peso (uma vez que os indivíduos ainda possuíam IMC acima de 35 kg/m² após o procedimento bariátrico), sendo comparável ao grupo controle de indivíduos não obesos. Essa melhora foi associada principalmente a redução da gordura visceral, sugerindo que a redução dessa gordura resulta em melhora das funções cardiovasculares na obesidade.

Em relação ao consumo de medicamentos para as doenças relacionados à obesidade, a hipertensão e o diabetes eram as mais recorrentes entre os países e os procedimentos cirúrgicos ocorreram principalmente por laparoscopia (99,3%) sendo a GV (46%) a mais comum, seguida pela DGRY (38,2%) (WELBOURN *et al.*, 2019). Entre os países que mais realizam CBM, o Brasil encontra-se em 3º lugar (73,6%), ficando atrás somente do México (81%) e Colômbia (79,2%) (WELBOURN *et al.*, 2019). Neste sentido, ressaltamos a importância de investigar mais sobre a CBM e suas alterações no metabolismo e perfil inflamatório, uma vez que se trata de um procedimento altamente realizado em nosso país.

2.4.9 Balanço energético e Termogênese

O balanço energético é definido pelo consumo energético provindo de alimentos (Ea), subtraindo o calor produzido pelo organismo (Ec), resultando assim na taxa de mudança dos estoques do organismo (Es) (Es = Ea -Ec). A ingestão de energia é equivalente à 4 kcal para carboidratos e proteínas e 9 kcal para gorduras dietéticas (HALL *et al.*, 2012). O gasto energético total (GET) é composto por três componentes: gasto energético em repouso (GER) (~60% do GET), efeito térmico dos alimentos (ETA) ou termogênese induzida pelos alimentos (TIA) (~5-10% do GET) e termogênese induzida pela atividade física (TIAF) (~30-40% do GET) (CHEN *et al.*, 2020; HALL *et al.*, 2012; ROSENBAUM; LEIBEL, 2010; WESTERTERP, 2017).

Existe ainda os termos termogênese adaptativa e termogênese facultativa, que há controvérsias na literatura. Na revisão de Chen (2020), a termogênese facultativa é explicada pela necessidade aguda de calor extra para manter a temperatura corporal durante a exposição curta ao frio, enquanto a termogênese adaptativa é explicada pela adaptação metabólica em resposta a exposição repetida ou crônica ao frio. Müller e Bosy-Westphal (2013) definem que a termogênese adaptativa seria uma redução do gasto energético em repouso ou não repouso independente das alterações no peso corporal. Enquanto para Tremblay (2009), termogênese adaptativa seria “mudança maior que o previsto no gasto energético em resposta as mudanças no balanço energético”. Já para Lowell e Spiegelman (2000), a termogênese adaptativa e facultativa seriam sinônimos, e é definida pela produção de calor em resposta à dieta alimentar ou temperatura ambiente que tem como objetivo proteger o organismo da exposição ao frio (com ou sem tremores) ou regular o balanço energético após alterações na dieta. Em vista dos conceitos apresentados pelos autores, fica pressuposto que a termogênese tem como objetivo a produção de calor, seja ela induzida pela dieta, pelo frio, pelo gasto energético em repouso ou pela atividade física.

Um estudo realizado em adultos (19 – 45 anos), de ambos os sexos, com e sem obesidade, mostrou que a manutenção do peso após a perda de 10% ou 20% do peso corporal inicial, teve uma redução no GET em ambos os grupos, mas, curiosamente, a manutenção do peso corporal 10% acima do peso inicial teve aumento no GET, ETA e gasto energético em não repouso. É provável que o aumento no gasto energético em repouso (GER) para os indivíduos com obesidade, ocorreu pela quantidade de massa adiposa e as alterações compensatórias poderiam ser responsáveis pela dificuldade em manter o gasto energético elevado na manutenção da perda de peso, implicando na pouca eficácia a longo prazo dos tratamentos para a obesidade (LEIBEL; ROSENBAUM; HIRSCH, 1995).

Outro estudo realizado com 26 adultos, de ambos os sexos, sendo 13 adultos com obesidade submetidos a DGYR e 13 participantes do programa de televisão “*The Biggest Loser*”, que passaram por exercícios físicos vigorosos e restrição calórica (EFRC) foram avaliados no período pré-operatório e após 6 e 12 meses do procedimento cirúrgico e outro grupo foi avaliado no período basal e após 7 meses do programa de televisão. O grupo EFRC teve menor redução de massa livre de gordura

(MLG) (16,4%) quando comparado ao grupo DGYR que reduziu 29,2% em 6 meses e 29,6% em 12 meses. Ambos os grupos apresentaram redução na taxa metabólica de repouso (TMR) medida e predita, e mesmo com a menor redução de MLG no grupo EFRC, isso não foi capaz de atenuar a redução da TMR. Sugerindo que a manutenção da MLG, pode ser influenciada pela quantidade de proteína ingerida (120g vs 70g), prática de exercícios físicos, melhor sensibilidade à insulina no período basal e alteração na leptina após período de intervenção (KNUTH *et al.*, 2014).

De Cleva e colaboradores (2018), mostraram que após 6 meses da CB a TMR/kg foi correlacionada positivamente com a redução do peso corporal, principalmente para os indivíduos que reduziram mais de 50% de peso corporal. Além disso, a TMR também foi correlacionada positivamente com a massa magra no período pré- e pós-cirurgia, sugerindo que o aumento na TMR/kg pode ser um preditor de sucesso na redução da massa corporal após a CB (DE CLEVA *et al.*, 2018). Estudo realizado com indivíduos adultos com obesidade mostrou que após 6 meses de cirurgia bariátrica os indivíduos com hiperleptinemia que apresentavam maiores níveis de PAI-1 e risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares e eventos trombóticos foram beneficiados após a intervenção cirúrgica com melhora do perfil lipídico e dos marcadores inflamatórios (NETTO *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática com meta-análise, realizada com estudos que investigaram quatro tipos de procedimentos cirúrgicos (DGYR, BGA, GV, DBP) em indivíduos maiores de 18 anos, demostrou que em todos os tipos de procedimentos cirúrgicos independente do tempo após a cirurgia bariátrica, houve redução do GER e a razão GER/MLG, principalmente após 12 meses em comparação com 6 meses. Sugerindo que após o primeiro ano do procedimento cirúrgico a suplementação de proteína combinada com exercícios de resistência poderiam beneficiar estes indivíduos (LAMARCA *et al.*, 2019). Nesse sentido, foi verificado que 12 semanas de intervenção baseada na prática de exercícios de resistência combinado com a suplementação de 30g de *whey protein* concentrado em adultos, ambos os sexos, que foram submetidos previamente a cirugia bariátrica foi efetivo para promover redução do peso corporal, IMC; e aumento da MLG e massa muscular esquelética, porém sem mudanças significativas no GER (LAMARCA *et al.*, 2021).

JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que obesidade é uma doença crônica não transmissível, caracterizada pelo excesso de gordura corporal associada à um baixo grau de inflamação crônica que predispõe o desenvolvimento de inúmeras comorbidades associadas. Dados epidemiológicos indicam um acometimento alarmante da população mundial, com idades cada vez mais precoce, sugerindo assim a obesidade como um grave problema de saúde pública. Diversos fatores parecem contribuir com a redução ou agravamento do estado inflamatório na obesidade, dentre eles a dieta vem sendo recentemente elucidada devido ao seu potencial papel pró/anti-inflamatório. Assim, visando estabelecer o potencial inflamatório de um padrão alimentar global, foi criado o índice inflamatório dietético, considerado um importante indicador da contribuição dos fatores alimentares para o estado inflamatório do indivíduo.

De fato, a literatura demonstra diversos estudos que investigam o potencial inflamatório da dieta em diferentes populações e condições, entretanto é relevante destacar que até o presente momento não há dados na literatura que suportam a possível interação do perfil inflamatório da dieta nas alterações histopatológicas do tecido adiposo visceral e perfil metabólico de adultos com obesidade, sugerindo assim, uma importante área de investigação a ser explorada.

4. OBJETIVOS

4.1 Gerais

Avaliar o índice inflamatório da dieta, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

4.2 Específicos

Verificar em momentos distintos (pré-operatório e 3 meses após a realização da cirurgia bariátrica e metabólica) o índice inflamatório da dieta (E-DII), o perfil metabólico e inflamatório de adultos com obesidade. Ainda, o estudo permitirá investigar as possíveis associações do perfil inflamatório da dieta com as alterações histopatológicas do tecido adiposo visceral, variáveis de composição corporal e marcadores bioquímicos da inflamação, perfil lipídico e metabolismo da glicose.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Casuística

O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo nº: 22113819.0.0000.5505 (ANEXO 01) e registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) RBR-74jjp56.

Trata-se de trabalho longitudinal constituído por voluntários selecionados entre o período de 2019-2020. O recrutamento da amostra ocorreu na Clínica G2 Health, localizada na cidade São Paulo/SP. Inicialmente, os voluntários passaram em consulta com o médico cirurgião bariátrico para avaliação clínica e pré-seleção de CBM de acordo com os requisitos do Conselho Federal de Medicina. Os voluntários aptos que estivessem de acordo em participar da pesquisa eram convidados a responderem alguns questionamentos referente aos critérios de inclusão e não inclusão e em seguida era agendada a visita ao laboratório para assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 02) e realização das avaliações.

No dia das avaliações os voluntários foram esclarecidos que a participação deles não era vinculada a nenhuma gratificação financeira e que a qualquer momento o voluntário poderia ter acesso aos seus exames, ao contato com a equipe e caso houvesse necessidade de desligamento da pesquisa, esta seria permitida. Em seguida era feita a leitura, esclarecimentos de dúvidas e assinatura do TCLE.

5.2 Amostra

Critérios de inclusão

Indivíduos adultos de ambos os sexos, faixa etária maior ou igual a 18 anos e menor que 50 anos com presença de obesidade com IMC ≥40 kg/m² (independente da presença de comorbidades) ou IMC ≥35 kg/m² com comorbidade associadas à obesidade (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença arterial coronariana, apneia obstrutiva do sono, asma, estase venosa, incontinência

urinária severa, doença do refluxo gastroesofágico e esteatose hepática não alcoólica) com indicação para realização de CBM.

Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no estudo indivíduos que apresentarem doenças psiquiátricas, alcoolismo crônico, história de doenças renais, diagnóstico de obesidade decorrente de doenças genéticas e indivíduos com distúrbios de locomoção (devido ao repouso no leito).

Cálculo do Tamanho Amostral

O cálculo amostral foi baseado no efeito da CBM no estado de hiperleptinemia presente nos indivíduos com obesidade em estudo prévio. Verificou-se que ocorre uma melhora superior de 50% no estado de hiperleptinemia nesses indivíduos (TERRA *et al.*, 2013). Para tanto, considerou-se um poder (erro Beta) de 80%, nível de significância (erro Alfa) de 5%. Nestas condições, para um *effect size* de 0.5 e considerando uma perda amostral de aproximadamente 20% estimamos uma amostra de 33 voluntários com obesidade.

Na presente dissertação, os resultados encontrados serão apresentados e discutidos no formato de dois artigos científicos. Para isso, foram realizadas análises estatísticas distintas com amostras selecionadas de acordo com os objetivos propostos em cada investigação de estudo. Sendo assim, abaixo segue a descrição de cada amostra utilizada por artigo confeccionado.

5.2.1 Amostra Artigo 01

A amostra foi composta por 40 indivíduos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), de ambos os sexos (32 mulheres e 8 homens) e idade 35,77±7,1 anos.

5.2.2 Amostra Artigo 02

A amostra foi composta por 20 indivíduos com diagnóstico de obesidade, de ambos os sexos (16 mulheres e 4 homens), com idade de 36 ± 5 (anos) e que atendiam aos critérios para realização do procedimento de CBM incluindo IMC > 40 kg/m² independente da presença ou ausência de comorbidades; ou IMC ≥35 kg/m^2 com presença de comorbidades. Todos os voluntários foram submetidos ao procedimento cirúrgico de derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) e avaliados na condição pré-cirúrgica e após 3 meses da intervenção.

5.3 Metodologia da pesquisa

Este projeto integra uma linha de pesquisa clínica, que tem como principal objetivo a avaliação clínica, morfológica, respiratória e metabólico-inflamatória de pacientes com obesidade encaminhados à CBM. O projeto guarda-chuva intitulado *"Avaliação do fluxo autofágico em resposta ao estresse celular dos tecidos musculoesquelético e adiposo em pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono"* foi submetido ao comitê de ética em pesquisa junto a Plataforma Brasil, sendo aprovado sob o nº 2.906.670 (ANEXO 03). Trata-se de um estudo interdisciplinar envolvendo pesquisadores da Disciplina de Pneumologia/Departamento de Medicina, Disciplina de Medicina e Biologia do Sono/Departamento de Psicobiologia, Disciplina de Biologia Molecular/Departamento de Bioquímica e do Programa Interdisciplinar em Ciências da Saúde/Departamento de Biociências da UNIFESP/EPM. Junto a este projeto, estão englobados os projetos intitulados "*Relação entre aspectos nutricionais e função cognitiva após cirurgia bariátrica em pacientes obesos com histórico de esteatose hepática"* e *"Relação de metabolismo de ferro e de macronutriente em população com obesidade"*.

5.3.1 Avaliações e diagnósticos

Todos os voluntários realizaram as mesmas baterias de testes, nas mesmas condições, sempre pelo mesmo avaliador. Os voluntários receberam o TCLE (ANEXO 02) no qual encontraram todas as informações sobre possíveis riscos e benefícios esperados relacionados à participação no estudo. As avaliações descritas a seguir

foram realizadas nas dependências na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia Campus Vila Clementino. Rua Botucatu 862, São Paulo - SP - CEP: 04023062.

5.3.2 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico de saúde e bem-estar foi realizado por avaliação médica. Informações como história pregressa, antecedentes familiares, uso de medicamentos, cirurgias anteriores e presença de sinais e sintomas clínicos foram investigados. A mensuração da pressão arterial foi determinada seguindo a padronização proposta pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Foi considerada a presença de alterações, quando indentificado valores iguais ou superiores de pressão arterial sistólica (PAS) 140 mmHg e diastólica (PAD) 90 mmHg (PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg) (BARROSO *et al.*, 2021).

5.3.3 Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal

A composição corporal foi avaliada pelas técnicas de pletismografia por deslocamento de ar e por bioimpedância de multifrequência. Foram utilizados os dois métodos, pois através da bioimpedância de multifrequência é possível avaliar a quantidade de massa muscular total e por membros, gordura visceral e grau de obesidade, enquanto que pela pletismografia foram obtidas as medidas de avaliação da massa corporal, volume, gordura corporal e massa livre de gordura.

a) *Massa Corporal, Gordura Corporal, Massa Livre de Gordura*, *Volume Corporal e Taxa Metabólica de Repouso*

Foi realizada a partir da pletismografia por deslocamento de ar (*air displacement plethysmography*, BOD POD® *body composition system*; Life Measurement Instruments, Concord, CA) – A avaliação foi realizada segundo os critérios descritos pelo manual do equipamento e os critérios descritos por Wingfield e colaboradores e Ginde e colaboradores (GINDE *et al.*, 2005; WINGFIELD *et al.*, 2014). Para isso, o aparelho foi previamente calibrado e os voluntários foram avaliados usando o mínimo de roupa possível. Foi solicitado o uso de uma touca

durante a avaliação com o intuito de prender os cabelos. Cada teste durou em média quatro minutos, sendo neste período realizada a medida do volume ocupado pelo voluntário, observando-se o princípio de Boyle. Assim, foram medidas as variações entre a pressão e o volume para se determinar a densidade corporal. A partir desses dados, a composição corporal foi mensurada baseada na equação de Siri (1993). Antes de iniciar o teste o avaliado foi pesado na própria balança do equipamento (capacidade máxima de 250 kg, sensibilidade de 10 g).

b) *Massa Muscular, Gordura Visceral e Grau de Obesidade*

Foi realizada pela bioimpedância de multifrequência (InBody720 Body Composition Analyzer®). A avaliação foi realizada seguindo os critérios descritos no manual do equipamento, cujo grau de obesidade entre 90 – 110% é considerado padrão, enquanto valores entre 110-120% seria sobrepeso e acima de 120% é considerada obesidade. A equação para o grau de obesidade seguiu a equação descrita a seguir:

Grau de obesidade (%) = (Peso Atual / Peso Ideal) × 100

Os voluntários foram avaliados usando o mínimo de roupa possível, em posição ereta olhando em um plano paralelo ao solo, com as pernas estendidas e os pés afastados sob a demarcação dos eletrodos no piso do equipamento, os braços permaneceram afastados do tronco com as mãos segurando os eletrodos superiores. Cada teste durou em média dois minutos. Assim, foram medidas a quantidade de massa muscular em kg e porcentagem e gordura visceral. Antes de iniciar o teste o avaliado foi pesado na própria balança do equipamento (capacidade máxima de 250 kg).

c) *Estatura*

Foi avaliada por estadiômetro com escala de precisão de 0,1cm, de acordo com World Health Organization (1995) metodologia descrita previamente por Lohman; Roche; Martorrel (1988). O avaliado permaneceu em pé, ereto, descalço, olhando em um plano paralelo ao solo, braços pendentes ao longo do corpo, pernas estendidas e os pés próximos um ao outro.

d) *Estado Nutricional*

O estado nutricional foi avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão da massa corporal pela estatura ao quadrado [Massa Corporal (kg) /Estatura $(m)^2$], no qual foi considerado a classificação de obesidade quando IMC ≥ 30 kg/m².

e) *Circunferências Corporais*

A circunferência de cintura foi determinada utilizando-se uma fita métrica inelástica, no ponto médio entre a crista ilíaca e o arco costal, com o paciente em pé, ereto e pernas estendidas, o ponto de corte utilizado segundo os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005), foi de ≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens. Para a medida da circunferência de quadril, esta foi obtida a partir da medida realizada na região de maior perímetro entre a cintura e a coxa. O avaliado permaneceu em pé, ereto e vestindo roupas finas. A circunferência de pescoço foi mensurada a partir da identificação do ponto médio, cujo ponto de corte para mulheres com sobrepeso é de 34 cm e com obesidade é de 36,5 cm e para homens com sobrepeso é de 37 cm e com obesidade é de 39,5 cm (FINK, 2012).

5.3.4 Avaliação da ingestão alimentar

Para avaliação da ingestão alimentar foi entregue o registro alimentar de três dias não consecutivos (ANEXO 04), incluindo um dia de final de semana aos participantes. Previamente a nutricionista junto com o voluntário, preencheu o documento utilizando o recordatório de 24h como exemplo, posteriormente orientou o voluntário como preencher o registro alimentar adequadamente, seguindo o exemplo demonstrado, tomando cuidado para preencher em dias típicos e não consecutivos. Os dados alimentares foram analisados por meio do software Diet Smart®, que forneceu informação de 25 parâmetros alimentares (carboidratos, proteínas, lipídios, gordura saturada, fibras, colesterol, ácido graxo saturado, ácido graxo mono e poli-insaturado, ômega-3 e 6, ácido fólico, vitaminas [A, C, D, E, B1, B2, B3, B6 e B12], betacaroteno, ferro, selênio, magnésio, zinco), para posterior análise do Índice Inflamatório da Dieta (DII) (SHIVAPPA et al., 2014, 2017) e o software NutraBem Pro® para o cálculo do Índice de Qualidade da Dieta (IQD) (CAIVANO; COLUGNATI;

DOMENE, 2019). Para ambos os índices, foram utilizados a média de consumo alimentar dos 3 dias não consecutivos para análise da ingestão energética.

Para a identificação dos efeitos anti/pró-inflamatórios dos alimentos e o cálculo do Índice Inflamatório da Dieta contamos com a colaboração internacional dos professores Nitin Shivappa e James Hébert da Universidade da Carolina do Sul. Este índice considera 45 parâmetros alimentares e os classificam em (+1) pró-inflamatório, (-1) anti-inflamatórios e (0) quando não há alteração nos biomarcadores inflamatórios (TNF-α, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1β e PCR) (SHIVAPPA *et al.*, 2014). O Índice de Qualidade da Dieta foi calculado pelo software NutraBem Pro®, desenvolvido pelo Instituto Nutra e Viva e gera um escore que varia entre de 0 à 100 pontos, onde a classificação final pode ser: dieta de baixa qualidade com valores <40 pontos; dieta de qualidade intermediária com valores entre 40-70 pontos e dieta de boa qualidade se valor > 70 pontos. Este índice considera a porção consumida em relação a uma dieta base de 2.000 kcal, e divide os alimentos em dois grupos: componentes moderados (carnes suínas, bovinas e processadas, açúcares e doces, gorduras processadas, bebidas lácteas e iogurtes adoçados, cereais refinados) e componentes adequados (frutas, cereais integrais, leite e laticínios, raízes e tubérculos) (CAIVANO; COLUGNATI; DOMENE, 2019).

5.3.5 Coleta Sanguínea e Análises Bioquímicas

Amostras sanguíneas foram coletadas após jejum de 8 horas, por punção periférica da veia do antebraço, por profissional treinado e habilitado. Foi coletado um volume de 18ml de sangue. O material coletado foi centrifugado à 3400 rpm para obtenção de soro e plasma, usando tubos apropriados. Foram utilizados métodos laboratoriais de análise por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para as dosagens de adiponectina (DuoSet® ELISA; DY1065-05; R&D Systems - Minneapolis, MN), leptina (DuoSet® ELISA; DY398-05; R&D Systems - Minneapolis, MN), inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) (DuoSet® ELISA; DY1786; R&D Systems - Minneapolis, MN) e do fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21) (Quantikine® ELISA; DF2100; R&D Systems - Minneapolis, MN).

O colesterol total e frações, triglicérides, insulina, glicemia, as transaminases hepáticas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama

glutamil transferase (GGT) foram avaliados utilizando kits comerciais. O índice de resistência insulínica foi estimado pelo modelo de homeostase da insulina e da adiponectina (HOMA-IR e HOMA-AD), a sensibilidade insulínica através do índice de sensibilidade quantitativa à insulina (QUICKI) através das fórmulas descritas a seguir. O valor referencial para determinar a presença de resistência insulínica foi de HOMA-IR 2,71 (GELONEZE *et al.*, 2006; KATZ *et al.*, 2000).

HOMA-IR = glicemia de jejum (mg/dL) × Insulina de jejum (mU/L) / 405
HOMA-AD = glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (μU/L) / concentração de adiponectina (μg/mL)

QUICKI = 1/(log insulina de jejum (μU/mL) + log glicemia de jejum (mg/dL)

5.3.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi definido de acordo com os critérios da Federação Internacional do Diabetes considerando a presença de obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥94 cm para homens e ≥80 cm para mulheres) associada a dois ou mais fatores parâmetros alterados: Valores de HDL ≤50 mg/dl para mulheres e ≤40 mg/dl para homens; concentrações de triglicérides superiores a 150 mg/dl; concentração de glicose no sangue acima de 100 mg/dl e pressão arterial ≥130/85 mmHg (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

5.3.7 Diagnóstico da esteatose hepática não alcoólica

O diagnóstico da esteatose hepática não alcoólica (EHNA) foi obtido através da avaliação dos exames realizados durante período pré-cirurgico dos voluntários. Os exames foram realizados em laboratórios apropriados, por profissionais treinados e habilitados a realizarem o exame de ultrassonografia abdominal. A presença de meio da hiperecogenicidade e borramento das margens vasculares no tecido hepático quando detectados foram considerados como critérios para estabelecer a presença da EHNA (RIBEIRO-FILHO *et al.*, 2003). A gravidade da EHNA foi classificada em três graus de acordo com os seguintes critérios (EIFLER, 2013):

- Leve (grau I): caracterizado pelo aumento difuso da ecogenicidade hepática com visualização normal dos vasos intra-hepáticos e do diafragma;
- Moderada (grau II): presença de borramento na visualização dos vasos intra-hepáticos e do diafragma;
- Grave (grau III): Não é visualizado a presença de vasos intra-hepáticos, diafragma e região posterior do fígado.

5.3.8 Coleta do Tecido Adiposo e Análises Histopatológicas

A coleta do tecido adiposo visceral foi realizada no momento intra-operatório, evitando a exposição dos voluntários as técnicas invasivas além do procedimento cirúrgico. O tecido adiposo visceral foi coletado da região circundante do trato gastrointestinal local onde ocorre a manipulação cirúrgica, sendo retirado aproximadamente 1g de gordura. Após a dissecção do tecido, este foi lavado em PBS 1X gelado para retirada do conteúdo hemático, se houvesse. Em seguida, o tecido foi colocado em 10% formalina tamponada para posteriores análises histopatológicas. Os tubos foram mantidos em local fresco, arejado.

Posteriormente, as amostras foram gradualmente desidratadas em álcool, diafanizadas em xilol e, posteriormente, incluídas em blocos de parafina. Os tecidos foram cortados em secções de 3 µm de espessura, depois corados com hematoxilina-eosina (H.E) (H&E., Merck™, Darmstadt, Germany) para avaliação histopatológica. Foram produzidas 2 a 3 imagens digitais derivado de cada amostra coletada. Os critérios de avaliação adotados no presente estudo, foram adaptados de Pugliese *et al*. (2020). A avaliação microscópica foi conduzida de forma cega, e foram identificadas as alterações das células adiposas, presença de fibrose e alterações nos vasos sanguíneos, assim como, a presença de infiltrados inflamatórios. Tais alterações foram pontuadas em sistema de escores de acordo com a gravidade dos achados, conforme apresentado a seguir (Tabela 5).

Tabela 5. Critérios de alterações histopatológicas para tecido adiposo

ESCORE	ALTERAÇÕES
0	Adipócitos fragmentados, anisométricos e dismórficos
1	Adipócitos fragmentados, anisométricos e dismórficos com presença de vasos congestos
2	Áreas de dissolução tecidual com adipócitos fragmentados, anisométricos e/ou dismórficos.
3	Áreas de dissolução tecidual com adipócitos fragmentados, anisométricos e/ou dismórficos. Presença de vasos congestos e/ou infiltrados inflamatórios, com a presença de áreas de hemorragia, fibrose ou hialinização

Fonte: Adaptado de Pugliese *et al*. (2020)

5.3.9 Armazenamento das Amostras Biológicas

As amostras de material biológico (soro e plasma) obtidas a partir da coleta sanguínea foram armazenadas em alíquotas de 1ml (soro e plasma) devidamente identificadas e alocadas em freezer -80ºC para posteriores análises bioquímicas na sala de Biofreezer do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, localizado na rua Botucatu nº 862, Vila Clementino – São Paulo/ SP. As amostras de tecido adiposo foram armazenadas em tubos apropriados em solução de 10% formalina tamponada e matidas em local fresco e arejado.

6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

6.1 Artigo 01

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Um modelo linear generalizado (GzLM) usando distribuição apropriada (gama ou linear) determinada pelo critério de informação de Akaike (AIC) foi usado para determinar as diferenças entre os grupos considerando o tercil de ingestão de macronutrientes e a presença de comorbidades. Post hoc de Sidak foi aplicado a comparações pareadas. A regressão linear foi realizada para

investigar possíveis associações entre o consumo de macronutrientes com E-DII. Significância estatística foi considerada quando p≤ 0,05.

6.2 Artigo 02

Para análise estatística foi utilizado o programa STATISTICA (StatSoft - South America; São Paulo – Brazil; versão 12.0 para Windows). A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro Wilk. Os dados paramétricos foram expressoss como média ± desvio padrão (DP) e os dados não paramétricos foram expressos como mediana, valores máximo e mínimo. O teste t para variáveis dependentes (*Student t test*) foi aplicado para analisar os efeitos da intervenção após período de 3 meses para dados paramétricos e o teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. As análises de correlações foram estabelecidas pelo teste de Pearson. Para investigar a diferença no perfil inflamatório entre indivíduos de acordo com o E-DII mais pró ou anti-inflamatório na condição basal, a amostra foi categorizada pelo ponto de corte estabelecido pela média do valor E-DII da amostra. Essa estratégia de análise é uma ferramenta que permite explorar grupos de risco na população do estudo e já foi reportada em estudos prévios (Andrade et al., 2019; Carraro et al., 2016). Em seguida foi aplicado o teste de análise de variância para medidas repetidas (ANOVA *two-way*) seguida pelo teste post hoc de Tukey para dados paramétricos; e os dados não paramétricos foram analisados pelos testes de Wilcoxon e Mann-Whitney. O teste McNemar foi aplicado para verificar a diferença na prevalência de hiperleptinemia na amostra estudada. Os valores de deltas (Δ) foram calculados como a diferença considerando a condição de 3 meses após o RYGB no momento pré operatório (Δ = valor RYGB 3 meses - valor pré-operatório). A significância estatística foi considerada quando α ≤0,05.

7. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados e discussões serão apresentados a seguir no formato de dois artigos científicos.

7.1 Artigo 01

Contribution of Macronutrients in Quality and Inflammatory Nutritional Profile of Individuals with Obesity

7.1.1 Objetivo

Verificar a contribuição dos macronutrientes na qualidade e o índice inflamatório da dieta de indivíduos com obesidade.

7.1.2 Resultados

No presente estudo a amostra foi composta por 40 voluntários (77,5% mulheres e 22,5% homens) de acordo com o cálculo realizado pelo programa Gpower 3.0.10. A tabela 1 demonstra os valores de massa corporal, estatura, IMC, circunferências de cintura, quadril e pescoço, gordura corporal, massa livre de gordura, massa muscular e gordura visceral. Os voluntários apresentaram obesidade grau II de acordo com a avaliação do estado nutricional (IMC 39,69 ± 4,35 kg/m²), 52,5% dos voluntários apresentaram IMC ≥40 kg/m² e valores elevados para massa adiposa (51,65 ± 7,86%), circunferências do pescoço (40,05 ± 4,08cm) e cintura (111,63 ± 13,cm) (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros antropométricos e de composição corporal de adultos com obesidade

Variáveis	Média	Desv. Padrão
Massa Corporal (kg)	110,66	± 15,18
Estatura (m)	1,67	± 0,07
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	39,69	± 4,35
Circunferência da cintura (cm)	111,63	± 13,00
Circunferência do quadril (cm)	128,35	± 10,63
Circunferência do pescoço (cm)	40,05	± 4,08
Gordura Corporal (%)	51,65	± 7,86
Gordura Corporal (kg)	57,53	± 13,94
Massa Livre de Gordura (%)	48,36	± 7,86
Massa Livre de Gordura (kg)	53,03	± 9,51
Massa Muscular (kg)	32,88	± 6,01
Gordura Visceral (cm³)	199,63	± 36,03

Para o perfil metabólico foram avaliadas as variáveis de pressão arterial sistólica e diastólica, perfil lipídico (TG, CT, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, razão TG/HDL-c, razão CT/ HDL-c e razão LDL-c/HDL-c), glicose, insulina e resistência insulínica e foi observado valores elevados de HOMA-IR (4,56 ± 2,41) (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil metabólico de adultos com obesidade

Variáveis	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valores de Referência
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	127,43	± 13,84	100	170	< 130 mmHg (Alberti, Zimmet and Shaw; 2006)
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	80,18	± 6,99	70	100	< 85 mmHg (Alberti, Zimmet and Shaw; 2006)
Triglicerídeos (mg/dL)	132,92	± 59,22	42	266	< 150 mg/dL (Faludi et al., 2017)
Colesterol Total (mg/dL)	186,55	± 35,97	136	273	< 190 mg/dL (Faludi et al., 2017)
HDL-c (mg/dL)	48,33	± 12,25	22	76	> 40 mg/dL (Faludi et al., 2017)
LDL-c (mg/dL)	111,57	± 29,95	59	190	< 130 mg/dL (Faludi et al., 2017)
VLDL-c (mg/dL)	26,69	± 14,26	10	86	————
Razão Colesterol total / HDL-c	4,10	± 1,25	2,17	7,18	————
Razão LDL-c/ HDL-c	2,48	± 0,94	0,97	4,91	————
Razão Triglicerídeos/ HDL-c	3,09	± 1,94	1	7,61	————
Glicose (mg/dL)	95,15	± 20,45	76	183	< 100 mg/dL (Alberti, Zimmet and Shaw; 2006)
Insulina (µU/mL)	19,86	± 9,25	6	38	————
HOMA-IR	4,56	± 2,41	1,26	9,66	> 2.71 presence of insulin resistance (Geloneze et al., 2006)

DP: Desvio Padrão; HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade colesterol; VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade colesterol; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

Além disso, foram observadas as prevalências de comorbidades incluindo síndrome metabólica (45,%), RI (72,5%), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (73,17%) e alterações relacionadas ao perfil lipídico (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência de comorbidades em adultos com obesidade

		voluntários (n)	prevalência (%)
Comorbidades	Síndrome metabólica	18	45
	Resistência insulínica	29	72,5
	Hipercolesterolemia isolada	3	7,5
	Hipertrigliceridemia isolada	12	30
	Hiperlipidemia mista	2	5
	Baixo HDL colesterol	22	55
	DHGNA	27	67,5

HDL: lipoproteína de alta densidade; DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Considerando as variáveis relacionadas ao perfil nutricional, um alto consumo de carboidratos (208,11 ± 76,15g), colesterol dietético (381,88 ± 275,71g), gordura saturada (31,61 ± 5,01%), MUFA (26,83 ± 8,54%) e PUFA (13,54 ± 5,96%) foram observados. Por outro lado, foi demonstrado baixo consumo de fibras (14,89 ± 7,03g). Valores do Índice de Qualidade da Dieta indicaram um escore intermediário, DII e E-DII apresentaram escore pró-inflamatório (Tabela 4).

Tabela 4. Ingestão de energia, macronutrientes, micronutrientes, fibras dietéticas e DII de adultos com obesidade

Variáveis	Média	DP	Valores de Referência
Ingestão calórica (kcal)	1828,40	± 618,73	————
Carboidratos (g)	208,11	± 76,15	130 g/d[1]
Carboidratos (%)	46,26	± 9,25	45 - 65% da ingestão total de energia[1]
Proteína (g)	92,41	± 30,65	100 g/d*
Proteína (%)	21,45	± 5,89	10 – 35% da ingestão total de energia[1]
Lipídios (g)	70,66	± 33,60	————
Lipídios (%)	32,96	± 7,66	20 - 35% da ingestão total de energia[1]
Colesterol dietético (g)	381,88	± 275,71	< 300 mg/d[2]
Fibras (g)	14,89	± 7,03	14g/1000 kcal[1]
Gordura saturada(g)	21,96	± 10,20	————
Gordura saturada (%)	31,61	± 5,01	Até 10% da ingestão total de energia[3]
MUFA (g)	18,83	± 11,17	————
MUFA (%)	26,83	± 8,54	Até 20% da ingestão total de energia[2]
PUFA (g)	9,67	± 6,02	————
PUFA (%)	13,54	± 5,96	Até 10% da ingestão total de energia[2]
DII	2,56	± 0,92	————
E-DII	2,04	± 1,23	————
Índice de Qualidade da Dieta	45,61	± 10,90	baixo (< 40), intermediário (40 – 70), bom (>70)[4]

PUFA: ácido graxo poli-insaturado; MUFA: ácido graxo monoinsaturado; E-DII: índice inflamátio da dieta ajustado pela energia; DII: índice inflamátio da dieta. [1]Instituto de Medicina 2006. *Dietary Reference Intakes;* [2]Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica; [3]Departmento da Agricultura. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. [4]Caivano et al., 2019. *Cálculo realizado considerando a média da massa corporal e a média da recomendação DRI de 0,8-1,0g/kg/dia[2]

Dados os tercis de macronutrientes (carboidratos, lipídios e proteínas) o E-DII foi investigado e mostrou diferença entre o primeiro e o terceiro tercil de carboidratos e proteínas considerando E-DII. Os grupos com maiores valores de consumo de carboidratos (g) e proteínas (g) apresentaram maiores valores de E-DII (p = 0,012 e p = 0,011; respectivamente). Para o IQD, foi observada diferença entre o primeiro e o terceiro tercil no consumo de lipídios (p = 0,046) (Tabela 5a-b).

Tabela 5. Avaliação do índice de inflamatório da dieta ajustado pela energia (a) e índice de qualidade da dieta (b) de acordo com a ingestão dietética de macronutrientes tercil de consumo

a)

		Média	**95% IC**	**Wald**	**p**
Carboidratos (g)	1º tercil	1,292	(0,701 – 1,883)	8,860	**0,012**
	2º tercil	2,273	(1,731 – 2,816)		
	3º tercil	2,524	(1,958 – 3,089)		
Proteína (g)	1º tercil	1,318	(0,728 – 1,907)	9,031	**0,011**
	2º tercil	2,155	(1,583 – 2,727)		
	3º tercil	2,628	(2,011 – 3,240)		
Lipídios (g)	1º tercil	1,490	(0,854 – 2,126)	5,772	0,056
	2º tercil	1,927	(1,397 – 2,458)		
	3º tercil	2,698	(2,068 – 3,328)		

Modelo Linear Generalizado (GzLM) foi aplicado usando distribuição linear. Variável dependente: índice de Inflamatório da Dieta ajustado pela energia; Variáveis covariantes: Carboidratos (%), Proteínas (%), Lipídios (%), sexo e IMC.

b)

		Média	**95% IC**	**Wald**	**p**
Carboidratos (g)	1º tercil	48,759	(43,485 – 54,033)	2,507	0,286
	2º tercil	45,429	(40,592 – 50,266)		
	3º tercil	42,665	(37,621 – 47,710)		
Proteína (g)	1º tercil	49,606	(44,691 – 54,521)	5,269	0,072
	2º tercil	46,136	(41,365 – 50,907)		
	3º tercil	41,058	(35,935 – 46,181)		
Lipídios (g)	1º tercil	46,652	(40,983 – 52,321)	6,146	**0,046**
	2º tercil	49,637	(44,912 – 54,362)		
	3º tercil	40,241	(34,628 – 45,854)		

Modelo Linear Generalizado (GzLM) foi aplicado usando distribuição linear. Variável dependente: índice de qualidade da dieta; Variáveis covariantes: Carboidratos (%), Proteínas (%), Lipídios (%), sexo e IMC.

Foram observadas associações positivas entre o consumo de lipídios, carboidratos, proteínas e gorduras saturadas com E-DII. Além disso, foi identificada associação negativa entre o consumo de fibras e IQD com E-DII (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre Índice Inflamatório da Dieta ajustado pela energia e componentes nutricionais

	β	Wald	Exp(B)	(95% CI)	p
Lipídios (g)	0,002	6,132	1,002	(1,000 – 1,003)	**0,013**
Carboidratos (g)	0,001	6,497	1,001	(1,000 – 1,001)	**0,011**
Proteínas (g)	0,001	7,567	1,001	(1,000 – 1,002)	**0,006**
Gordura saturada (g)	0,006	22,430	1,006	(1,004 – 1,009)	**0,000002**
Fibras (g)	-0,005	4,860	0,996	(0,991 – 0,999)	**0,027**
IQD	-0,020	5,300	0,980	(0,964 – 0,997)	**0,021**

Modelo Linear Generalizado (GzLM) foi aplicado usando distribuição linear. O Índice Inflamatório da Dieta ajustado pela energia foi usado como variável dependente. Para os modelos de lipídios, carboidratos, proteínas, gordura saturada e Índice de Qualidade da Dieta, a porcentagem de componentes nutricionais foi usada como uma variável covariável. Significância estatística p ≤0,05.

Indivíduos com baixa qualidade da dieta apresentaram maiores valores de E-DII quando comparado com indivíduos com qualidade de dieta intermediária (p=0,01) (Figura 1).

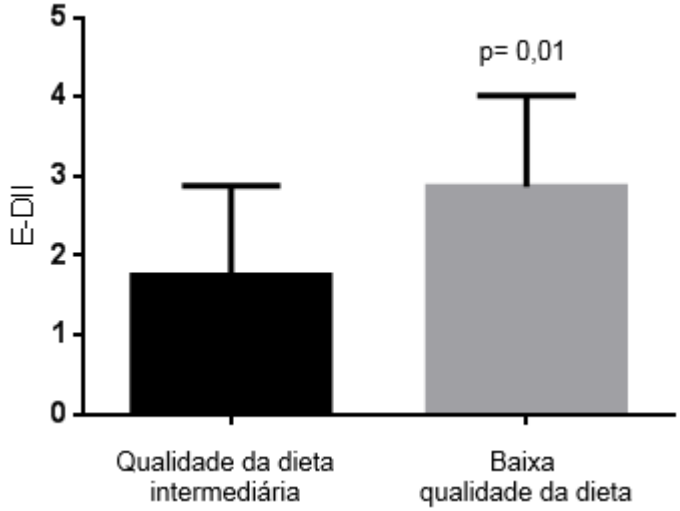


Figura 1. Comparação do E-DII de acordo com a classificação IQD. Significância estatística p ≤0,05. E-DII: Índice Inflamatório da Dieta ajustado pela energia; IQD: Índice de Qualidade da Dieta. Modelo Linear Generalizado (GzLM) foi aplicado usando distribuição linear

Nenhuma diferença foi encontrada para E-DII de acordo com a presença de comorbidades (Figura 2).

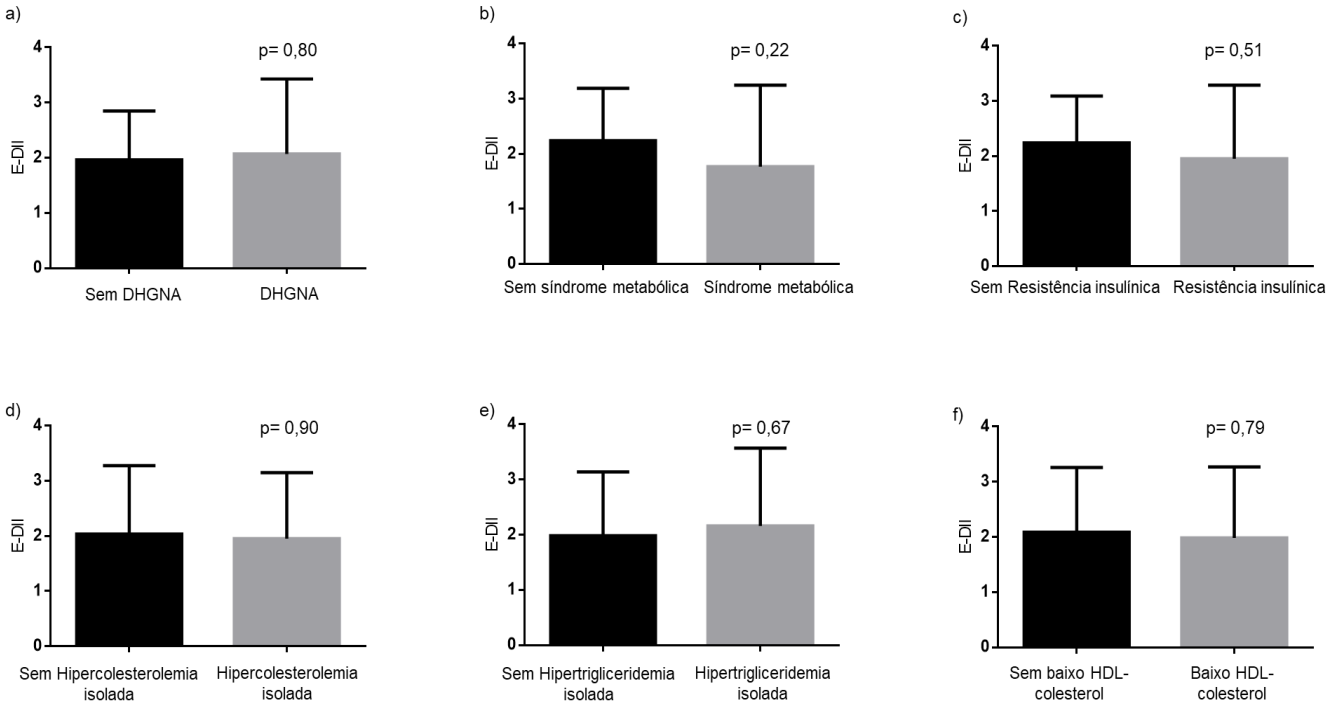


Figura 2. Comparação de E-DII segundo a presença de DHGNA (a); Síndrome Metabólica (b); resistência à insulina (c); hipercolesterolemia isolada (d); hipertrigliceridemia isolada (e); HDL colesterol baixo (f)
HDL: lipoproteína de alta densidade; DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica. Modelo Linear Generalizado (GzLM) foi aplicado usando distribuição linear

7.1.3 Discussão

Na presente investigação, os principais resultados encontrados foram as associações positivas entre macronutrientes e gordura saturada com E-DII e associação negativa do Índice de Qualidade da Dieta. Estudos prévios têm demonstrado que a combinação da alta ingestão de glicose e estresse oxidativo tem associação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, resistência insulínica e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sabe-se que quando o alimento é ingerido, o oxigênio presente na mitocôndria é combinado com a acetilcoenzima A (acetil-CoA) para gerar ATP e, consequentemente, partículas de radicais livres também são liberadas. Assim, a alta ingestão de carboidratos favorece o aumento do estresse oxidativo e da presença de radicais livres (AUGUSTIN *et al*., 2015).

O alto consumo de gordura dietética pode resultar em acúmulo nos tecidos adiposo e hepático, promovendo o desenvolvimento da obesidade, DHGNA, aumento de adipocinas pró-inflamatórias e de outros distúrbios relacionados. Especialmente, considerando a expansão do tecido adiposo, os mecanismos de hiperplasia e hipertrofia adipocitária estão associados a necessidade do aumento da oxigenação tecidual, causando sobrecarga no tecido. Uma vez que o sistema vascular não consegue suprir a necessidade desse tecido, os macrófagos são recrutados, levando ao aumento das adipocinas pró-inflamatórias e essas condições podem resultar em área de necrose de adipócitos, predispondo ao desenvolvimento de resistência à insulina (DUWAERTS e MAHER, 2019).

A dieta rica em proteínas tem demonstrado resultados significativos para a redução da massa corporal, incluindo regulação do apetite e saciedade, aumento do gasto energético e diminuição da fome (SAN-CRISTOBAL *et al.,* 2020). No entanto, foi demonstrado que a ingestão excessiva de proteínas, principalmente rica em glutamato, aumentou as concentrações de partículas de lipoproteína de densidade muito baixa densidade (VLDL) derivadas do fígado (1,8 vezes; p <0,0001) e triglicerídeos (TG) associados à lipogênese de novo (LDN) no plasma (1,5 vezes; p <0,0001), sugerindo que a composição e a quantidade de macronutrientes devem ser levadas em consideração (CHARIDEMOU *et al*., 2019).

Especialmente, considerando o consumo de carboidratos, fomos capazes de demonstrar que os indivíduos com obesidade com alta ingestão de carboidratos (g) mostraram elevados valores de E-DII quando comparados com aqueles que apresentavam baixa ingestão de carboidratos. Infelizmente, não conseguimos identificar a qualidade dos carboidratos, porém, sabe-se que pesquisadores têm incentivado o consumo de carboidratos de alta qualidade com alto teor de fibras para o emagrecimento. Por outro lado, a forma líquida de carboidratos, por exemplo, bebidas açucaradas, além de não reduzir a saciedade, apresentam valores de índice glicêmico elevados e está associada a um maior risco de desenvolvimento do DM2 (AUGUSTIN *et al*., 2015).

Além disso, o excesso de carboidratos simples prejudica algumas vias que desencadeiam a síndrome metabólica, facilitam o armazenamento de gordura corporal e desenvolvimento da resistência insulínica (SAN-CRISTOBAL *et al.,* 2020). A alta ingestão de carboidratos simples é convertida em ácidos graxos pelo LDN e

esterificada em TG para armazenamento no tecido adiposo. Enquanto, no fígado, o TG está envolvido na formação das VLDL, que serão transportados para o tecido adiposo onde ocorre a ação da lipoproteína lipase (LPL), transformando em ácido graxos livres (AGLs), que por sua vez ativa a resposta imune inata e o receptor *Toll-like receptor 4* (TLR4) desencadeando assim a resistência insulínica (DUWAERTS e MAHER, 2019).

Altos valores de E-DII foi observado em indivíduos que constituiram o terceiro tercil de consumo de proteínas, sugerindo que a ingestão elevada deste nutriente está relacionada à dieta mais pró-inflamatória. Nossos dados estão de acordo com o estudo de Gallardo-Alfaro et al. (2020), que observaram maior consumo de carnes vermelhas e processadas em indivíduos com diagnóstico de Síndrome Metabólica e maior escore DII. No entanto, nossos dados não estão de acordo com estudos anteriores que mostraram uma associação negativa entre DII e ingestão de proteínas em indivíduos adultos (RUIZ-CANELA *et al*., 2015; SHIVAPPA *et al*., 2017; MTINTSILANA *et al*., 2019; HAGHIGHATDOOST *et al*., 2019), indicando a presença de divergência de dados na literatura e destacando a necessidade de novos estudos.

Em nossos resultados, os indivíduos com maior ingestão de lipídios mostraram menor qualidade da dieta. Um estudo anterior (PASCUAL *et al*., 2019) avaliou indivíduos adultos com obesidade submetidos a um programa de emagrecimento e foi identificado que os indivíduos com maiores valores no Índice de Alimentação Saudável-2015 (HEI-2015) (cerca de 10,1 pontos a mais) apresentaram maior perda de peso comparado com indivíduos com menores valores de HEI-2015. No entanto, é importante destacar que os componentes do HEI brasileiro, incluindo alguns óleos (insaturados) e gorduras sólidas, têm interação com o escore de risco genético de dislipidemia, uma comorbidade comumente associada com a condição de obesidade (FUJII *et al*., 2019).

Além disso, observamos que indivíduos com menor qualidade da dieta apresentaram maiores valores de E-DII em comparação com indivíduos com qualidade intermediária da dieta e o IQD correlacionou-se negativamente com E-DII. Corroborando com nossos achados, um estudo identificou uma associação negativa entre o índice de qualidade da dieta e dieta pró-inflamatória (ASHTON *et al.*, 2020). Um estudo recente mostrou uma associação negativa entre a presença de *Faecalibacterium prausnitizii* com menores valores de DII e uma positiva associação

com IQD e HEI (RUIZ-SAAVEDRA *et al*., 2020). *F. prausnitizii* é a bactéria mais abundante no intestino de indivíduos saudáveis, pois estimula a secreção da IL-10 pelas células dendríticas da mucosa, células mononucleares do sangue e macrófagos, contribuindo para a homeostase intestinal por inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6, IL-12 e Interferon-gama (IFN-γ) (LEYLABADLO *et al*., 2020; MIQUEL *et al*., 2013). Outros estudos também mostraram uma associação negativa entre o escore DII e os índices HEI-2010 e AHEI (ASADI *et al*., 2020; WIRTH *et al*., 2016). Segundo esses estudos, a presença de um padrão alimentar balanceado, com fonte de fibra alimentar, está associada a um DII mais anti-inflamatório. Além disso, poucos estudos investigaram a associação entre o Índice de Qualidade da Dieta, DII e macronutrientes, sugerindo que mais estudos são necessários para relacionar os índices de qualidade e de inflamação da dieta.

Em destaque, foi demonstrado que o consumo de fibras foi negativamente correlacionado com o E-DII. Sabe-se que a recomendação de consumo de fibras é de 14g para cada 1.000kcal (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006). Nossos dados mostram um consumo abaixo da recomendação da *Dietary Reference Intakes*. As principais fontes de fibras são frutas, vegetais, grãos integrais (ANDRADE *et al*., 2019; BIOBAKU *et al*., 2019; CHRIST *et al*., 2019), nozes e legumes (ZHENG *et al*., 2018), e é conhecido que indivíduos com obesidade geralmente apresentam baixo consumo desses alimentos. As fibras são carboidratos não digeríveis capazes de reduzir a ativação de TLR-4, SOCS-3 que interfere na sinalização da insulina e reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1b e TNF-α (BIOBAKU *et al*., 2019). Assim, as fibras atuam na prevenção da aterosclerose (BIOBAKU *et al*., 2019) e DM2 (AUGUSTIN *et al*., 2015; BIOBAKU *et al*., 2019; ZHENG *et al*., 2018).

Quando as fibras se ligam aos ácidos biliares, isso reduz as concentrações de gorduras, como o colesterol, e são responsáveis pela redução do índice glicêmico da dieta, reduzindo a absorção de carboidratos simples (CHRIST *et al*., 2019). Além disso, as fibras fermentam no intestino para formar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato, propionato e acetato (BIOBAKU *et al*., 2019; CHRIST *et al*., 2019), que têm efeitos benéficos nos fatores de risco metabólicos (BIOBAKU *et al*., 2019), diminuindo a inflamação (ANDRADE *et al*., 2019; BIOBAKU *et al*., 2019) e o estresse oxidativo (ANDRADE *et al*., 2019). Além disso, as fibras também mostraram associação positiva com escores anti-inflamatórios de DII (PHILLIPS *et al*., 2019).

Considerando o consumo de fibras, foi demonstrado que a menor adesão à dieta mediterrânea se apresentava associada positivamente com maiores valores de DII e IMC (CANTERO *et al*., 2018).

Além disso, foi demonstrado que o aumento de gordura saturada está positivamente associado ao E-DII (PHILLIPS *et al*., 2019; SHIVAPPA *et al*., 2014). De acordo com os parâmetros nutricionais avaliados neste estudo, foi identificado que os indivíduos apresentaram maior consumo de colesterol alimentar, gordura saturada, MUFA e PUFA. O comportamento nutricional aliado ao possível sedentarismo são os principais fatores que podem contribuir para o desenvolvimento das comorbidades observadas no estudo. Os valores de MUFA, PUFA e gordura saturada parecem influenciar o metabolismo da glicose. Uma revisão sistemática mostrou que substituir 5% da energia de gordura saturada ou carboidrato (CHO) por 5% de energia de MUFA ou PUFA tem alguns resultados interessantes, como redução da glicose em jejum ao substituir gordura saturada por PUFA; redução da hemoglobina glicada e HOMA-IR ao substituir CHO ou gordura saturada por MUFA ou PUFA e um aumento no peptídeo C ao substituir CHO por gordura saturada (IMAMURA *et al*., 2016).

O aumento da circunferência da cintura, massa gorda corporal e gordura visceral são consideradas preditores das comorbidades identificadas na presente amostra, incluindo SM, dislipidemia, RI e DHGNA. Nesse contexto, estudos anteriores revelaram que altos valores de E-DII estão associados a maior IMC e menor redução da gordura corporal durante o processo de emagrecimento (ANDRADE *et al*., 2019; CANTERO *et al*., 2018; OLIVEIRA *et al*., 2019). Além disso, o risco de DCV, mortalidade, maior depósito de gordura corporal e comorbidades também foram associados ao consumo de uma dieta mais pró-inflamatória (MCCARTHY e RINELLA, 2012; PHILLIPS *et al*., 2019; SHIVAPPA *et al*., 2018). No entanto, nossos resultados não foram capazes de mostrar diferença para o E-DII quando analisado de acordo com a presença de comorbidades associadas à obesidade.

Sabe-se que intervenções nutricionais são consideradas importantes estratégias para promover a prevenção e tratamento da obesidade e suas comorbidades. Componentes dietéticos podem favorecer o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, por exemplo, uma dieta rica em flavonóides e polifenóis são anti-aterogênicos devido à propriedade anti-inflamatória desses alimentos (BIOBAKU *et al*., 2019). Assim, estudos direcionados para investigar o potencial efeito

inflamatório e a qualidade da dieta devem ser estimulados como potenciais estratégias para otimizar o tratamento da obesidade.

De fato, nosso estudo tem algumas limitações como ser um estudo transversal e não termos avaliado os 45 parâmetros alimentares, principalmente flavonóides e polifenóis que são potentes antioxidantes, entretanto fomos capazes de demonstrar associações relevantes entre o perfil inflamatório e qualidade de dieta com o consumo de macronutrientes, contribuindo assim para novas hipóteses em estudos futuros.

7.2 Artigo 02

"Beneficial Short-Term Effects of Bariatric Surgery on Nutritional Inflammatory Profile and Metabolic Parameters"

7.2.1 Objetivo

Avaliar o efeito da cirurgia bariátrica em curto prazo sobre o perfil nutricional inflamatório, estado inflamatório e parâmetros metabólicos.

7.2.2 Resultados

Efeitos da intervenção nos parâmetros antropométricos e composição corporal

Após 3 meses da CBM, foi observada redução da massa corporal, IMC, volume corporal, grau de obesidade, circunferências do pescoço, cintura e quadril, gordura visceral e corporal, massa livre de gordura, massa muscular esquelética e taxa metabólica de repouso. Além disso, foi verificado aumento na relação massa muscular esquelética / massa corporal (MME / Massa Corporal), massa livre de gordura (%) e nenhuma diferença foi identificada para razão taxa metabólica de repouso / massa muscular esquelética (TMR / MME) (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados em curto prazo dos parâmetros antropométricos e de composição corporal de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica

Variáveis	Basal	3 meses	Δ valor	p-valor
Massa Corporal (kg)	112,84 ± 16,79	88,70 ± 14,52	-24,14 ± 5,91	**<0,0001**
Índice de Massa Corporal (kg/m²)	40,56 ± 4,36	31,86 ± 3,88	-8,7 ± 1,95	**<0,0001**
Volume Corporal (L)	114,68 ± 17,47	83,85 ± 22,00	-30,83 ± 23,66	**<0,0001**
Grau de Obesidade	187,80 ± 19,88	146,55 ± 17,79	-41,25 ± 8,43	**<0,0001**
Circunferência do pescoço (cm)	40,07 ± 3,62	36,34 ± 2,86	-5,54 ± 9,10	**<0,0003**
Circunferência da cintura (cm)	112,08 ± 14,54	95,08 ± 11,97	-16,90 ± 6,49	**<0,0001**
Circunferência do quadril (cm)	129,78 ± 10,07	114,19 ± 8,99	-14,81 ± 37,92	**<0,0002**
Gordura Corporal (%)	53,27 ± 7,80	47,99 ± 10,05	-5,28 ± 9,96	**0,002**
Gordura Corporal (kg)	60,37 ± 13,61	42,33 ± 12,81	-18,04 ± 10,56	**<0,0001**
Massa Livre de Gordura (%)	46,73 ± 7,80	52,52 ± 10,44	5,78 ± 9,92	**0,017**
Massa Livre de Gordura (kg)	52,47 ± 10,42	46,13 ± 10,76	-6,33 ± 9,66	**0,008**
Gordura Visceral (cm³)	209,11 ± 35,57	136,29 ± 30,93	-72,81 ± 17,43	**<0,0001**
Massa Muscular Esquelética (kg)*	32,6 (25,6 – 49,3)	27,6 (20,8 – 44,30)	-4,05 (-6,4 / -1,3)	**<0,0001**
Taxa Metabólica de Repouso (kcal/dia)	1590,61 ± 286,13	1358,06 ± 286,10	-144,87 ± 386,35	**0,0008**
Razão MME/massa corporal	0,29 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,03 ± 0,01	**<0,0001**
Razão TMR/MME	48,68 ± 6,73	46,52 ± 6,70	1,45 ± 19,33	0,22

TMR: Taxa Metabólica de Repouso; MME: Massa Muscular Esquelética. Significância estatística p ≤0,05; média dos dados paramétricos; *dados não paramétricos expressos em mediana (valores mínimo e máximo). Dados paramétricos analisados através do test t-Student e dados não paramétricos analisados por teste Wilcoxon.

Efeitos da intervenção no perfil metabólico

Redução significativa foi observada após 3 meses da CB nas concentrações de enzima gama-glutamil transferase, triglicerídeos, colesterol total, HDL colesterol, colesterol não-HDL, LDL colesterol, VLDL colesterol, razão colesterol total/ HDL colesterol, razão LDL colesterol/ HDL colesterol, razão triglicerídeos/ HDL colesterol, glicose, insulina, peptídeo C e HOMA-IR e HOMA-AD. Foi observado aumento da variável QUICKI. Nenhuma diferença foi demonstrada para a enzima aspartato transaminase, enzima alanina aminotransferase, fosfatase alcalina (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados em curto prazo para os parâmetros de perfil metabólico de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Variáveis	Basal	3 meses	Δ valor	p-valor
Enzima Aspartato Transaminase (U/L)*	20,5 (10 - 62)	18,5 (10 - 29)	0 (-44 / 5)	0,46
Enzima Alanina Aminotransferase (U/L) *	28 (14 - 85)	21 (7 - 76)	-5 (-70 / 53)	0,13
Fosfatase alcalina (U/L)	81,61 ± 15,76	78,13 ± 22,68	-0,23 ± 27,71	0,49
Enzima Gama-glutamiltransferase (U/L)	34,59 ± 12,86	15,27 ± 7,19	-18,75 ± 9,65	**<0,0001**
Triglicerídeos (mg/dL) *	113 (61 – 433)	85 (61 – 162)	-24,5 (-309 / 16)	**0,012**
Colesterol total (mg/dL) *	198 (167 - 273)	153,5 (110 - 212)	-38,5 (-124 / -11)	**0,0004**
HDL Colesterol (mg/dL)	49,15 ± 10,66	44,69 ± 6,31	-6,57 ± 9.06	**0,001**
Colesterol não HDL (mg/dL)	153,53 ± 35,80	111,44 ± 24,19	-35,42 ± 27,98	**<0,0001**
LDL Colesterol (mg/dL)	126,80 ± 25,55	92,63 ± 21,69	-28,5 ± 19,43	**<0,0001**
VLDL Colesterol (mg/dL) *	22,5 (12 - 65)	17 (14 - 32)	-4 (-42 / 3)	**0,012**
Razão colesterol total / HDL colesterol	4,31 ± 1,17	3,53 ± 0,63	-0,53 ± 0,72	**0,009**
Razão LDL Colesterol/ HDL Colesterol	2,71 ± 0,82	2,09 ± 0,50	-0,43 ± 0,54	**0,005**
Razão Triglicerídeo / HDL Colesterol*	2,36 (0,84 – 9,41)	1,81 (1,22 – 4,76)	-0,27 (-6,06 / 0,64)	**0,009**
Glicose (mg/dL) *	93 (76 - 169)	85 (74 - 113)	-6 (-23 / 7)	**0,019**
Insulina (μU/mL) *	17,10 (6,9 - 48)	7 (2,40 - 22)	-5 (-26,2 / 0,2)	**0,008**
Peptídeo C (ng/mL) *	3,6 (1,8 – 11,12)	2,03 (0,90 – 4,18)	-1,2 (-2 / 2,03)	**0,002**
HOMA-IR*	3,92 (1,47 – 12,8)	1,59 (0,44 – 4,83)	-1,17 (-6,21 / 1,92)	**0,001**
HOMA-AD*	1,44 (0,35 – 15,03)	0,74 (0,13 – 2,39)	-0,28 (-1,55 / 0,83)	**0,026**
QUICKI	0,31 ± 0,03	0,36 ± 0,04	0,04 ± 0,03	**0,0004**

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; HOMA-IR: avaliação do modelo de homeostase - resistência à insulina; HOMA-AD: avaliação do modelo - Adiponectina; QUICKI: índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; Significância estatística p ≤0,05; †dados não paramétricos expressos em mediana (valores mínino e máximo); *dados não paramétricos expressos em mediana (valores mínimo e máximo). Dados paramétricos analisados através do test t-Student e dados não paramétricos analisados por teste Wilcoxon.

Efeitos da intervenção no perfil inflamatório

Melhora no perfil inflamatório foi identificada pela redução na concentração de leptina e aumento da razão adiponectina / leptina e na concentração de FGF21 (Tabela 3). Além disso, foi observada redução do estado de hiperleptinemia de 95% para 35% após 3 meses da intervenção ($X^2_{(1)}$ = 10,083; p <0,0001). Para investigar os potenciais efeitos da intervenção de acordo com o E-DII no perfil inflamatório no período basal, foi observado que indivíduos que apresentavam o E-DII mais anti-inflamatório (n=10) nesse estudo, tiveram aumento da razão adiponectina / leptina após a intervenção e ambos os grupos reduziram a concentração de leptina. Nenhuma alteração foi observada para a adiponectina, PAI-1 e FGF-21 entre os grupos (Figura 2 a – e; Tabela 3).

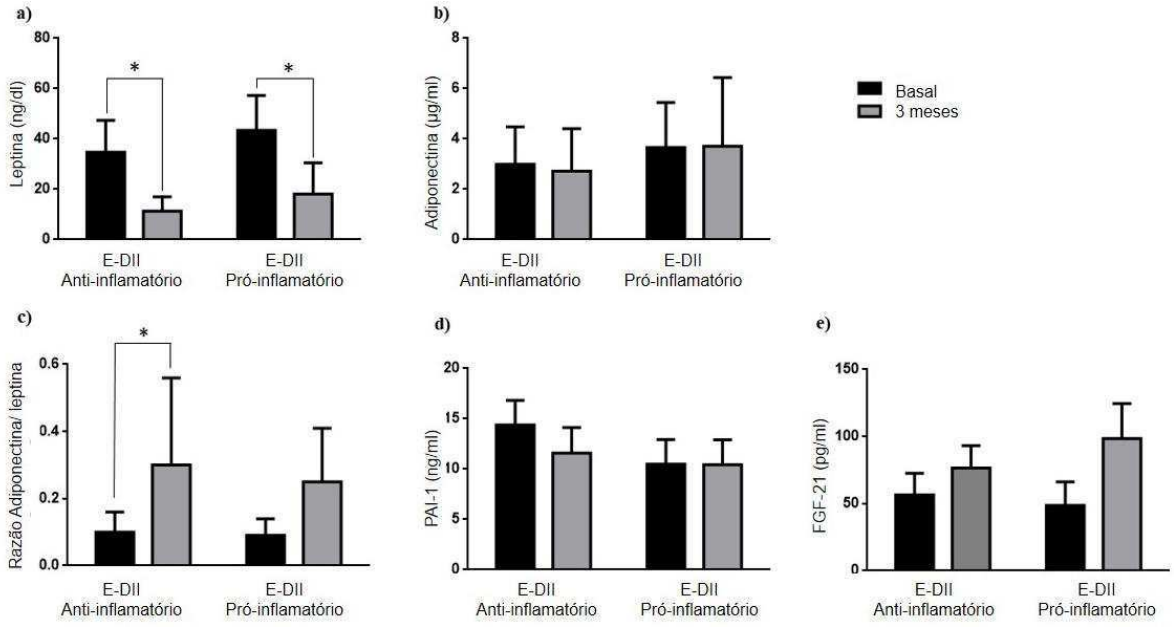


Figura 2a-e. Efeitos potenciais da intervenção cirúrgica de acordo com o E-DII no perfil inflamatório no período basal para as variáveis: a) leptina, b) adiponectina, c) razão adiponectina/leptina, d) PAI-1 e e) FGF-21. * Significância estatística p ≤0,05; dados não paramétricos expressos em média e desvio padrão. Dados paramétricos foram analisados através de ANOVA two-way e teste de post hoc Tukey. Dados não paramétricos foram avaliados pelos testes de Wilcoxon e Mann-Whitney.
PAI-1: Inibidor do ativador de plasminogênio-1; FGF-21: Fator de crescimento de fibroblasto 21

Tabela 3. Resultados em curto prazo no perfil inflamatório de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Variáveis	Basal	3 meses	Δ valor	p-valor
Leptina (ng/ml)	39,10 ± 13,69	14,68 ± 10,04	-24,41 ± 14,53	**<0,0001**
Adiponectina (µg/ml)	3,33 ± 1,63	3,24 ± 2,29	0,003 ± 1,75	0,99
Razão Adiponectina/ leptina	0,09 ± 0,05	0,27 ± 0,21	0,181 ± 0,185	**0,0009**
PAI-1 (ng/ml)*	17,45 (2,43 – 21,74)	6,34 (3,27 – 22,35)	0,41 (-13,62 / 12,46)	0,9
FGF-21 (pg/ml)*	41,63 (12,85 – 156,66)	87,15 (12,85 – 286,94)	60,54 (-49,92/ 496)	**0,013**

PAI-1: Ativador de inibidor de plasminogênio-1; FGF-21: Fator de crescimento de fibroblasto 21; Significância estatística p ≤0,05. *dados não paramétricos expressos em mediana (valores mínimo e máximo). Dados paramétricos analisados através do test t-Student e dados não paramétricos analisados por teste Wilcoxon

Efeitos da intervenção no perfil nutricional

Considerando a avaliação dos parâmetros nutricionais, foi identificada redução da ingestão calórica, carboidratos, proteínas, lipídios, colesterol dietético, gordura saturada, gordura monoinsaturada e poli-insaturada (MUFA e PUFA), fibras, DII e E-DII (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados de curto prazo no perfil nutricional de indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Variáveis	Basal	3 meses	Δ valor	p-valor
Ingestão de calorias (kcal)	1887,50 ± 541,27	1051,57 ± 460,61	-835,93 ± 583,08	**<0,0001**
Carboidrato (g)	221,89 ± 77,71	129,99 ± 66,64	-91,89 ± 94,97	**0,0003**
Proteína (g)	93,70 ± 33,76	57,49 ± 27,57	-36,20 ± 40,13	**0,0007**
Lipídeos (g)	70,59 ± 27,84	34,36 ± 19,08	-36,23 ± 25,63	**<0,0001**
Colesterol dietético (g)*	330,78 (42,8 – 889,68)	218,19 (33,03 – 584,34)	-101,72 (-782,16/ 195,18)	**0,017**
Fibras (g)*	14,99 (8,52 – 48,71)	9,86 (3,83 – 18,94)	-5,25 (-32,38 / 2,64)	**0,002**
Gordura saturada (g)	22,53 ± 10,35	11,02 ± 6,00	-11,51 ± 6,82	**<0,0001**
MUFA (g)*	18,49 (5,09 – 51,56)	6,76 (2,82 – 13,99)	-9,37 (-37,56 / 3,18)	**0,0002**
PUFA (g)	11,08 ± 5,24	4,17 ± 3,34	-6.90 ± 5,84	**<0,0001**
DII	2,46 ± 0,99	1,23 ± 2,13	-1.23 ± 2,22	**0,022**
E-DII	2,12 ± 1,13	-0,35 ± 2,52	-2.47 ± 2,60	**0,0004**

MUFA: ácido graxo monoinsaturado; PUFA: ácido graxo poli-insaturado; DII: índice inflamatório dietético; E-DII: índice inflamatório dietético ajustado para energia; Significância estatística p ≤0,05; *dados não paramétricos expressos em mediana (valores mínimo e máximo). Dados paramétricos analisados através do test t-Student e dados não paramétricos analisados por teste Wilcoxon.

Análises de Correlações

Correlação positiva foi demonstrada entre as variáveis Δ DII e Δ insulina, Δ HOMA-IR e Δ gordura corporal (kg e %). Além disso, foi identificada associação negativa entre Δ DII e Δ massa livre de gordura (kg e %) (Tabela 5).

Tabela 5. Análises das Correlações

Variáveis	r valor	p-valor
Δ DII		
Δ Insulina (μU/mL)	0.96	**0.011**
Δ HOMA-IR	0,95	**0,012**
Δ Gordura Corporal (kg)	0.99	**0.001**
Δ Gordura Corporal (%)	0.94	**0.017**
Δ Massa livre de gordura (%)	-0.94	**0.017**
Δ Massa livre de gordura (kg)	-0.93	**0.021**

DII: índice inflamatório dietético; E-DII: índice inflamatório dietético ajustado para energia; HOMA-IR: avaliação do modelo de homeostase - resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; Significância estatística p ≤0,05. Teste de correlação de Pearson

7.2.3 Discussão

A cirurgia bariátrica e metabólica (CBM) tem sido associada a vários efeitos benéficos nas comorbidades relacionadas à obesidade. Além da redução do peso corporal, a CBM é capaz de promover melhora do diabetes tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia, doença cardiovascular, câncer, apneia do sono e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (AGARWAL *et al.,* 2021; ARTEBURN *et al.,* 2020). Nesse sentido, considerando os efeitos benéficos da CBM, este é o primeiro estudo que objetivou avaliar os marcadores pró e anti-inflamatórios de acordo com o perfil inflamatório da dieta de indivíduos submetidos ao *bypass* gástrico em Y-de-Roux (BGYR).

Até o momento, poucos estudos avaliaram a associação entre cirurgia bariátrica (CB) e potencial inflamatório da dieta (SEZAVAR *et al.*, 2021; PINTO *et al.,* 2020; ANDRADE *et al.*, 2019), entretando estes estudos não avaliaram os macronutrientes e marcadores inflamatórios como leptina, adiponectina, FGF-21 e

PAI-1. Anteriormente, foi identificado que uma dieta mais pró-inflamatória no período pré-operatório teve associação positiva com uma menor ingestão de frutas / vegetais e menor percentual de redução de peso e gordura corporal após 6 meses da CB (ANDRADE *et al.*, 2019). Da mesma forma, foi demonstrado que o escore DII pré-operatório teve associação positiva com as variações na circunferência do pescoço, colesterol total, LDL-colesterol e relação cintura-quadril, sugerindo que uma dieta pró ou anti-inflamatória que antecede a CBM é capaz de predizer o perfil metabólico após o procedimento cirúrgico (PINTO *et al*., 2020).

Analisando o estado inflamatório da nossa amostra, observou-se melhora nas concentrações de leptina, FGF-21 e da razão adiponectina / leptina após três meses do BGYR. A leptina é um hormônio produzido principalmente pelo tecido adiposo e tem sido relacionado à homeostase energética. Na condição de obesidade, o estado de hiperleptinemia é uma condição comumente observada; associada a DM2 e considerado um fator de risco para doenças cardiovasculares (LIU *et al*., 2020; PAN e MYERS, 2018; MECHANICK, ZHAO e GARVEY, 2018; GÓMEZ-AMBROSI *et al*., 2002). Em nosso estudo, 95% da amostra apresentava hiperleptinemia no período pré-operatório. Porém, após o BGYR houve redução para 35% na prevalência de hiperleptinemia, indicando um benefício relevante para o estado inflamatório nesta população analisada em um curto período.

Além disso, nossos resultados demonstraram que, independentemente do E-DII ser pró ou anti-inflamatório no período pré-operatório, todas as amostras melhoraram a concentração de leptina após o BGYR, conforme mostrado na figura 2a. Corroborando com nossos achados, Cabrera e colaboradores (2020) também demostraram redução na concentração de leptina após três meses da CBM e identificaram que o estado de hiperleptinemia antes do procedimento cirúrgico pode resultar em um tempo maior para a resolução do DM2. Além disso, Lambert e colaboradores (2018) observaram que a redução da concentração de leptina em curto prazo estava associada à regressão da espessura da íntima média carotídea. Estudos prévios identificaram que o DII está positivamente associado à concentração leptina, sugerindo uma possível interligação das propriedades inflamatórias da dieta e da regulação da inflamação do tecido adiposo em adultos e crianças, mas ainda não há estudos investigando esses marcadores em pacientes submetidos à CBM (BARRAGÁN- VÁZQUEZ *et al*., 2020; MUHAMMAD *et al*., 2019).

Em nosso estudo, a razão adiponectina/leptina aumentou após a intervenção. A razão adiponectina/leptina é considerada um importante marcador de disfunção do tecido adiposo e está relacionada a fatores de risco cardiometabólico e a presença da síndrome metabólica (FRÜHBECK *et al*., 2017). Neste sentido, valores elevados dessa razão após o *bypass* gástrico é um indicativo de melhora do estado inflamatório nesses indivíduos. De fato, anteriormente, foi demonstrada uma melhora da razão adiponectina / leptina após 6 e 24 meses de CB (FARIAS *et al.*, 2020). No entanto, conseguimos mostrar um aumento dessa razão anti-inflamatória em um prazo menor, com 3 meses. É importante ressaltar que de acordo com o E-DII pró ou anti-inflamatório na condição pré-operatório, apenas os indivíduos com E-DII mais anti-inflamatório aumentaram significativamente os valores da razão adiponectina / leptina, conforme mostrado na figura 2c.

Nossos resultados demonstraram aumento na concentração de FGF21. Semelhantemente aos nossos achados, Crujeiras e colaboradores (2017) mostraram aumento nas concentrações de FGF-21 após a CBM. Sugerindo que após a cirurgia bariátrica, o aumento da concentração de FGF-21 melhora a oxidação mitocondrial no tecido adiposo contribuindo para o processo de emagrecimento nesses indivíduos (CHAU *et al*., 2010; JANSEN *et al*., 2011). FGF-21 é considerado um importante regulador endócrino que contribui para sensibilidade à insulina, metabolismo da glicose e induz a atividade do tecido adiposo marrom, contribuindo para o aumento do gasto energético, e consequentemente estes mecanismos podem contribuir para o emagrecimento (VINALES *et al.*, 2019; HANSSEN *et al*., 2015; STRAUB e WOLFRUM, 2015). Em recente investigação, foi demonstrado que o aumento na concentração de FGF-21 estava associado à preservação da massa livre de gordura e TMR, reforçando o mecanismo que o FGF-21 está envolvido na regulação do balanço energético (KRAVCHYCHYN *et al*., 2020).

Considerando a adiponectina e o PAI-1, não conseguimos mostrar mudanças significativas nestas variáveis. Principalmente para adiponectina, este resultado não está de acordo com publicações anteriores que identificaram um aumento na concentração de adiponectina após 6 semanas da cirurgia bariátrica, resultando em efeitos benéficos na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose (HOSSEINZADEH-ATTAR *et al*., 2013; VALENZANO *et al*., 2020). Para o PAI-1, nosso estudo corrobora Illán Gómez e colaboradores (2016) que também não

conseguiram encontrar mudanças significativas na concentração de PAI-1 com 3 meses do procedimento cirúrgico, mas somente após 6 meses da CB foi observada uma redução deste biomarcador relacionado com o desenvolvimento de eventos trombóticos. Assim, é possível pressupor que os benefícios relacionados a essas variáveis podem ocorrer em longo prazo na população investigada.

Para o perfil nutricional, um dos resultados mais relevantes apresentados foi a melhora do índice inflamatório da dieta após BGYR em curto prazo. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar benefícios em curto prazo na CB considerando o perfil inflamatório da dieta. Além disso, as análises de correlações confirmam que a melhora do DII foi associada a efeitos benéficos para a condição de resistência insulínica e parâmetros da composição corporal. Ainda, nossos resultados demonstraram redução da ingestão calórica, do consumo de carboidratos, proteínas, lipídios, colesterol dietético, gordura saturada, MUFA e PUFA, contribuindo para melhora do índice inflamatório dietético, redução do pesco corporal e do risco de desenvolvimento de comorbidades (CHOI, PARK e LEE, 2020; LU *et al.*, 2018).

Além disso, quando observado o consumo de fibras apenas em gramas, notamos que houve redução na quantidade de ingestão, mas de acordo com a recomendação do *Institute of Medicine* (2006) de 14 g para cada 1.000 calorias (14 g / 1.000 kcal × ingestão energética mediana [kcal / 1.000 kcal / d]), a ingestão de fibras pode ser considerada aumentada quando comparada ao consumo pré-operatório. Este resultado é importante, pois, sabe-se que as fibras dietéticas possuem propriedades anti-inflamatórias que reduzem o risco de doenças cardiovasculares e resistência à insulina (BIOBAKU *et al.*, 2019).

Para o perfil lipídico todas as variáveis investigadas foram melhoradas conforme o esperado, contribuindo para reduzir o risco de eventos cardiovasculares. De acordo com a literatura, as razões colesterol total/HDL colesterol e LDL colesterol/HDL colesterol apresentam associação com risco para doenças cardíacas, enquanto a razão triglicerídeos/HDL colesterol tem sido associada com resistência à insulina (SALAZAR *et al.*, 2013; LEMIEUX *et al.*, 2001; MANNINEN *et al.,* 1992). Nesse sentido, estudo anterior mostrou que o BGYR também melhora todos os parâmetros lipídicos após 3 meses (LIRA *et al.*, 2018) e após 5 anos do procedimento cirúrgico, os resultados perpetuam, principalmente para aqueles com maior redução

do peso corporal (GERO *et al*., 2018). Sugerindo assim, os benefícios da CBM em longo prazo.

Considerando a composição corporal e os parâmetros antropométricos investigados, nossos achados estão de acordo com estudos anteriores que demostram redução das variáveis de peso corporal, gordura corporal, IMC, circunferências do pescoço, da cintura, do quadril e da razão cintura-quadril em pacientes submetidos a CBM (PINTO *et al*., 2020). Contribuindo para o menor risco de desenvolvimento de comorbidades como DHGNA, síndrome metabólica (FAKHRY *et al.*, 2019; NICKEL *et al.*, 2018), resistência à insulina (LAUTENBACH *et al.*, 2018; PREIS *et al.*, 2010), doenças cardiovasculares (AUCLAIR *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2019), e melhorando o estado inflamatório (LÊ *et al*., 2011).

Além disso, foi verificado que após 1-2 meses do procedimento cirúrgico já é possível observar uma melhora nas variáveis de composição corporal e estas alterações podem perdurar mais de 12-18 meses após a cirurgia (LAMBERT *et al.*, 2018). Nesse sentido, Kenngott e colaboradores (2019), identificaram redução da massa muscular esquelética total, mas que esta alteração não permanece 12 meses após o procedimento cirúrgico para BGYR e gastrectomia vertical. Considerando nossos resultados, quando observamos a massa muscular esquelética total em relação à massa corporal (razão MME/massa corporal), foi possível identificar que houve aumento na massa muscular após 3 meses da CBM. Estes dados corroboram Coral e colaboradores (2021), que observaram aumento da razão massa magra apendicular / IMC e nas avaliações físicas funcionais após 6 meses do procedimento cirúrgico. A prática de exercício físico é uma das recomendações mais aplicadas para os indivíduos que são submetidos à cirurgia bariátrica. É reconhecido que para a manutenção dos resultados da cirurgia bariátrica, a implementação de exercícios físicos regulares incluindo treinamento aeróbio e resistido progressivo é capaz de melhorar a redução da massa corporal, parâmetros de composição corporal e a capacidade funcional (IN *et al.*, 2021).

Outro dado relevante, foi que após a intervenção, a razão TMR/MME foi mantida, o que implicam em uma contribuição positiva da TMR durante o processo de emagrecimento nesses indivíduos. Esse resultado está de acordo com Cleva e colaboradores (2018) que observaram correlação positiva entre TMR e a redução da

massa corporal de peso após a cirurgia e identificaram aumento na relação TMR / MME após 6 meses do procedimento cirúrgico.

Nosso estudo tem a limitação de possuir um pequeno tamanho de amostra, apesar disso, os resultados observados atendem a uma área interessante ainda não explorada na literatura. Finalmente, nosso estudo destaca que o BGYR promove melhora do perfil inflamatório alimentar, do estado inflamatório, do balanço energético e dos parâmetros metabólicos após intervenção em curto prazo em indivíduos com obesidade. Nesse sentido, nossos achados podem contribuir para as práticas clínicas direcionadas ao tratamento da obesidade e de comorbidades associadas.

A seguir serão apresentados os resultados das análises histopatológicas do tecido adiposo visceral da população investigada. Esses dados serão utilizados para confecção de futuras publicações.

7.3 Análise histológica do tecido adiposo

Os resultados apresentados a seguir são referentes as análises histopatológicas do tecido adiposo visceral coletado durante o procedimento da cirurgia bariátrica. Para a realização das análises histopatológicas do tecido adiposo visceral, tivemos uma amostra composta por 40 voluntários, de ambos os sexos (31 mulheres e 9 homens) e com idade média de 35,8 ± 7,1 anos. O grau de alteração histopatológica encontrado na análise do tecido adiposo foi classificado por escores apresentados na tabela a seguir:

Tabela 6 - Número total de pacientes classificados por escore de acordo com o grau de alteração histológica

Grau de Alterações Histopatológicas	Número de Voluntários (%)
0	07 (17,5)
1	14 (35)
2	11 (27,5)
3	08 (20)

0: adipócitos fragmentados, anisométricos e dismórfico; 1: Adipócitos fragmentados, anisométricos e dismórficos com presença de vasos congesto; 2: Áreas de dissolução tecidual com adipócitos fragmentados, anisométricos e/ou dismórficos; 3: Áreas de dissolução tecidual com adipócitos fragmentados, anisométricos e/ou dismórficos. Presença de vasos congestos e/ou infiltrados inflamatórios, com a presença de áreas de hemorragia, fibrose ou hialinização

Todos os espécimes histológicos analisados apresentaram a predominância de tecido adiposo unilocular. Em diversas áreas do tecido, os adipócitos apresentaram características assimétricas (anisométricos), fragmentados e dismórficos com áreas de dissolução, onde houve a perda da arquitetura tecidual (Figura 12A-B) e presença de áreas hemorrágicas (Figura 13A-C). Ainda, foi possível identificar deposição de proteínas (hialinização) e fibrose em algumas áreas (Figura 14A-C). Vasos congestos (Figura 15A-B) e infiltrados inflamatórios (Figura 16A-C), também foram observados no presente estudo.

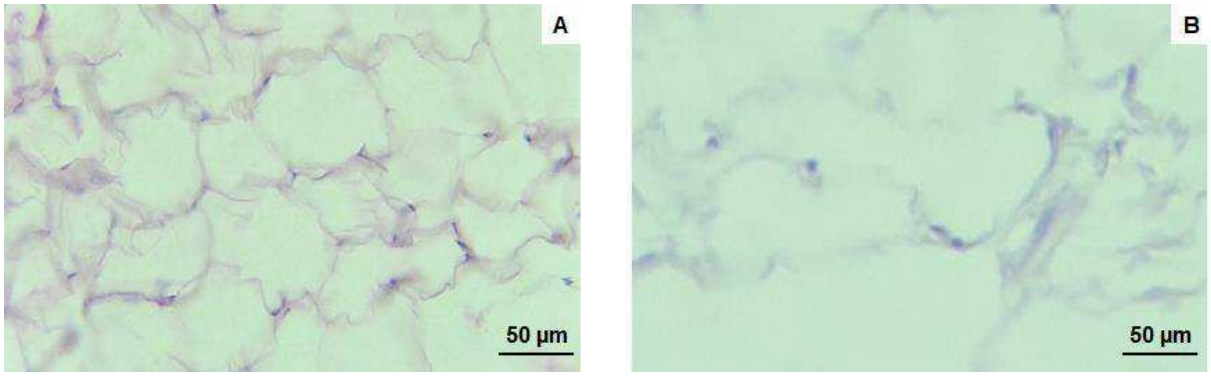


Figura 12A-B: Características do tecido adiposo. A) Adipócitos anisométricos e dismórficos; B) Áreas de dissolução, com perda da arquitetura típica do tecido adiposo.

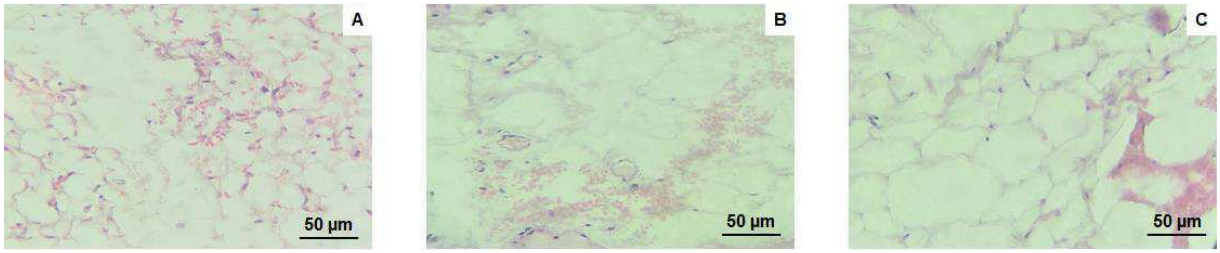


Figura 13A-C. Tecido adiposo com áreas hemorrágicas; adipócitos anisométricos e dismórficos, com áreas de dissolução. Coloração Hematoxilina-Eosina.

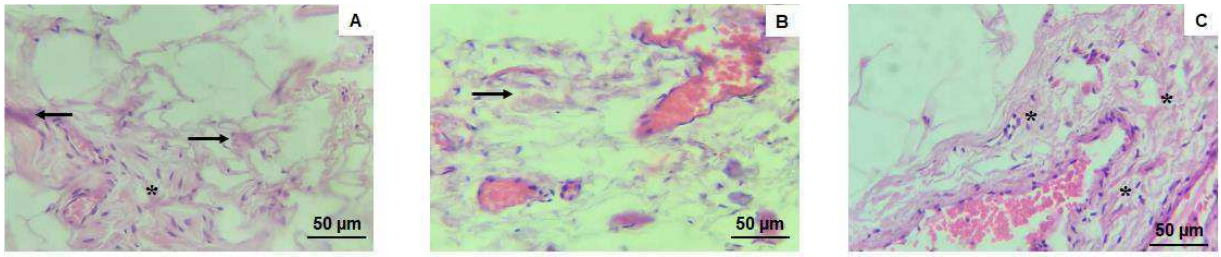


Figura 14A-C. Tecido adiposo com áreas de hialinização (setas) e fibrose (asterisco). Coloração Hematoxilina-Eosina.

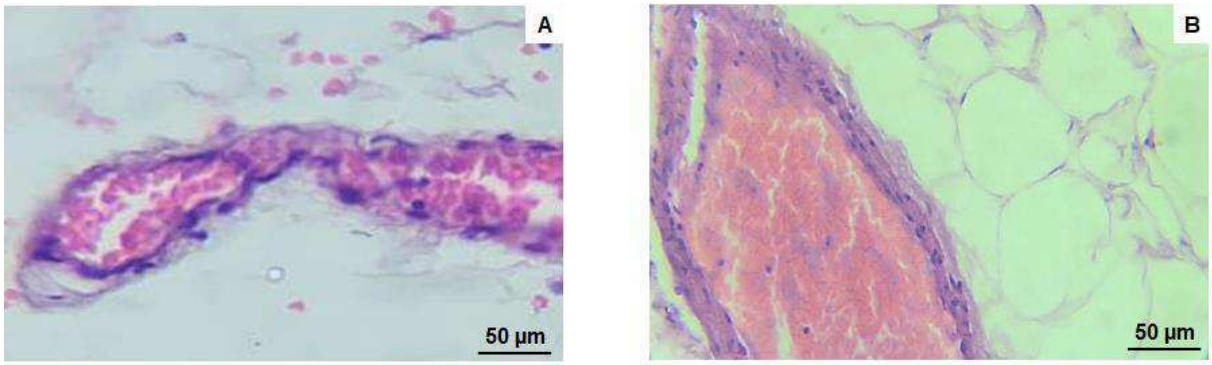


Figura 15A-B. Tecido adiposo com áreas de alterações vasculares: presença de vasos congestos. Coloração Hematoxilina-Eosina.

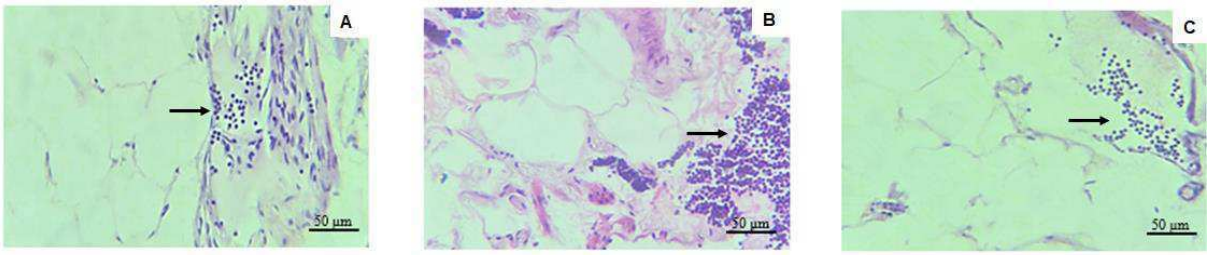


Figura 16A-C. Tecido adiposo com áreas apresentando infiltrados inflamatórios (setas). Coloração Hematoxilina-Eosina.

Considerando as avaliações realizadas no protocolo estudo, comparamos as variáveis antropométricas, a composição corporal, os dados bioquímicos e os parâmetros nutricionais dos voluntários de acordo com a classificação estabelecida através dos achados histopatológicos do tecido adiposo analisado. Foi identificado que o grupo 3 (*caracterizado pela presença de áreas de dissolução tecidual com adipócitos fragmentados, anisométricos e/ou dismórficos. Presença de vasos congestos e/ou infiltrados inflamatórios, com a presença de áreas de hemorragia, fibrose ou hialinização*) apresentaram maior quantidade de gordura corporal (kg e %) e menor quantidade de massa livre de gordura (%) quando comparado ao grupo 0 (*caracterizado por adipócitos fragmentados, anisométricos e dismórficos*). Para as demais variáveis investigadas, não foram identificadas diferenças entre os grupos analisados (Tabelas 7, 8 e 9)

Tabela 7. Avaliação das variáveis de composição corporal e antropometria de acordo com os achados histopatológicos do tecido adiposo

variáveis	grupo 0 (n=8) média	DP	grupo 1 (n=14) média	DP	grupo 2 (n=10) média	DP	grupo 3 (n=8) média	DP	p
Idade (anos)	35,38	± 4,84	33,86	± 8,05	39,00	± 8,67	35,50	± 4,28	0,38
Massa corporal (kg)	111,12	± 8,55	109,66	± 15,96	111,25	± 15,90	110,10	± 19,62	0,99
Estatura (m)	1,66	± 0,03	1,66	± 0,08	1,68	± 0,05	1,66	± 0,09	0,87
Índice de massa corporal (kg/m²)	40,50	± 3,35	39,61	± 4,87	39,41	± 5,50	39,38	± 3,24	0,94
Gordura corporal (%)	49,53	± 8,51	51,23	± 6,65	49,83	± 7,88	56,76	± 8,36 [A]	**0,03**
Gordura corporal (kg)	55,00	± 9,87	56,45	± 13,12	56,12	± 15,71	63,73	± 17,10 [A]	**0,02**
Gordura visceral (cm³)	191,55	± 26,43	199,54	± 35,19	202,70	± 43,82	204,03	± 40,68	0,12
Massa livre de gordura (%)	50,48	± 8,51	48,77	± 6,65	50,17	± 7,88	43,24	± 8,36 [A]	**0,01**
Massa livre de gordura (kg)	56,13	± 10,50	53,21	± 9,47	55,13	± 8,45	47,00	± 8,74	0,11
Massa muscular esquelética (kg)	33,58	± 4,36	32,24	± 7,00	32,98	± 4,89	33,19	± 7,67	0,96
Circunferência de pescoço (cm)	40,74	± 3,47	39,55	± 4,37	39,52	± 4,81	40,91	± 3,62	0,78
Circunferência de cintura (cm)	108,61	± 10,72	110,24	± 12,87	113,56	± 12,21	114,66	± 17,23	0,34
Circunferência de quadril (cm)	129,10	± 8,92	130,44	± 10,62	128,79	± 14,04	122,69	± 5,82	0,11
Relação Cintura/quadril	1,00	± 0,04	0,94	± 0,25	1,02	± 0,08	1,02	± 0,03	0,81
Grau de obesidade (%)	187,38	± 15,43	182,79	± 22,38	182,50	± 25,65	181,00	± 14,32	0,42
Volume corporal (L)	112,13	± 8,68	111,10	± 16,71	112,47	± 17,25	112,83	± 20,97	0,85
TMR (kcal/day)	1572,20	± 256,35	1600,71	± 248,47	1648,88	± 238,78	1467,63	± 239,81	0,39
Pressão arterial sistólica (mmhg)	129,50	± 11,65	126,43	± 17,81	127,60	± 10,53	126,88	± 13,87	0,95
Pressão arterial diastólica (mmhg)	79,38	± 5,55	80,00	± 7,84	79,60	± 6,22	82,00	± 8,49	0,86

Modelo Linear Generalizado (GzLM), com distribuição Gamma e post hoc Sidak ajustado pelo IMC. Diferença estatística quando p <0,05
A: diferença estatística do grupo 0. TMR: Taxa metabólica de repouso

Tabela 8. Avaliação das variáveis bioquímicas e marcadores inflamatórios de acordo com os achados histopatológicos do tecido adiposo

variáveis	grupo 0 (n=8)		grupo 1 (n=14)		grupo 2 (n=10)		grupo 3 (n=8)		p
	média	DP	média	DP	média	DP	média	DP	
Aspartato aminotransferase (U/L)	22,75	± 9,48	23,28	± 13,82	22,10	± 8,94	19,75	± 3,49	0,78
Alanina aminotransferase (U/L)	35,75	± 29,75	28,31	± 20,16	34,70	± 35,09	32,25	± 11,51	0,77
Fosfatase alcalina (U/L)	77,50	± 18,10	81,38	± 21,11	76,70	± 30,59	77,00	± 11,03	0,94
Gama glutamil transferase (U/L)	33,63	± 9,86	34,31	± 21,35	36,20	± 18,46	43,75	± 39,12	0,77
Triglicérides (mg/dl)	129,13	± 55,74	139,23	± 66,63	143,70	± 68,08	110,14	± 35,62	0,56
Colesterol total (mg/dl)	190,13	± 41,01	182,36	± 29,41	183,00	± 42,41	194,75	± 38,27	0,83
HDL colesterol (mg/dL)	47,75	± 10,77	50,57	± 13,10	49,40	± 14,01	43,63	± 10,56	0,54
Não HDL colesterol (mg/dL)	135,00	± 48,81	131,86	± 29,89	133,60	± 42,59	151,13	± 38,26	0,69
LDL colesterol (mg/dL)	117,88	± 36,99	103,29	± 22,10	107,66	± 36,23	124,63	± 25,21	0,33
VLDL colesterol (mg/dL)	24,50	± 8,28	28,57	± 18,46	25,94	± 10,83	26,50	± 16,36	0,88
Colesterol total/ HDL	4,14	± 1,16	3,83	± 1,16	3,94	± 1,33	4,72	± 1,41	0,44
LDL/ HDL	2,59	± 0,94	2,18	± 0,75	2,34	± 1,03	3,06	± 1,04	0,19
Triglicerides / HDL	2,93	± 1,59	4,22	± 4,82	3,36	± 2,19	3,77	± 3,00	0,68
Glicemia (mg/dl)	103,75	± 26,79	87,92	± 8,30	100,50	± 29,56	91,63	± 8,65	0,08
Insulina (µu/ml)	18,70	± 10,35	19,74	± 10,17	19,76	± 8,04	21,19	± 9,68	0,95
HOMA-IR	4,47	± 2,75	4,15	± 2,40	4,95	± 2,45	4,83	± 2,44	0,70
PAI-1 (ng/ml)	13,88	± 6,27	10,07	± 7,23	12,51	± 7,28	9,80	± 7,91	0,46
Leptina (ng/ml)	32,45	± 6,50	38,64	± 13,26	33,89	± 8,84	32,84	± 15,17	0,63
Adiponectina (µg/ml)	3,36	± 1,46	5,13	± 5,77	3,04	± 0,80	3,03	± 1,22	0,21
Adiponectina/ leptina	0,10	± 0,05	0,11	± 0,06	0,09	± 0,05	0,11	± 0,06	0,93

Modelo Linear Generalizado (GzLM), com distribuição Gamma e post hoc Sidak ajustado pelo IMC. Diferença estatística quando p <0,05.
HDL:lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1

Tabela 9. Avaliação dos componentes nutricionais de acordo com os achados histopatológicos do tecido

variáveis	grupo 0 (n=8)		grupo 1 (n=14)		grupo 2 (n=10)		grupo 3 (n=8)		p
	média	DP	média	DP	média	DP	média	DP	
Calorias totais (kcal)	1802,46	± 460,62	1966,30	± 550,09	1719,73	± 796,90	1748,83	± 692,34	0,78
Carboidratos (g)	211,78	± 72,78	219,34	± 63,92	190,37	± 81,42	206,95	± 100,88	0,76
Carboidratos (%)	46,67	± 7,27	45,14	± 7,23	46,46	± 10,86	47,58	± 13,05	0,95
Proteínas (g)	85,17	± 24,47	102,64	± 22,99	79,21	± 29,11	98,24	± 44,80	0,07
Proteínas (%)	19,48	± 2,87	22,66	± 5,12	19,88	± 6,37	23,27	± 8,36	0,31
Lipídeos (g)	69,73	± 17,02	76,10	± 32,68	72,54	± 46,57	59,74	± 32,07	0,28
Lipídeos (%)	34,77	± 7,11	32,58	± 6,43	34,46	± 8,95	29,92	± 8,85	0,48
Colesterol dietético (g)	381,10	± 175,69	459,29	± 387,09	248,62	± 138,94	413,74	± 225,89	0,052
Fibras (g)	15,23	± 4,13	13,77	± 3,80	12,69	± 5,95	19,27	± 12,42	0,13
Gordura saturada (g)	22,17	± 6,44	24,01	± 10,89	21,49	± 12,72	18,76	± 9,46	0,45
Gordura monoinsaturada (g)	16,04	± 7,44	21,62	± 12,38	18,11	± 11,30	17,64	± 12,79	0,88
Gordura poliinsaturada (g)	8,92	± 5,51	10,69	± 6,11	9,34	± 5,88	9,05	± 7,37	0,80
DII	2,69	± 0,88	2,62	± 0,91	2,66	± 0,82	2,20	± 1,15	0,73
E-DII	2,32	± 0,78	2,26	± 1,06	1,92	± 1,77	1,51	± 1,06	0,09

Modelo Linear Generalizado (GzLM), com distribuição Gamma e post hoc Sidak ajustado para calorias totais para as variáveis analisadas em gramas. Diferença estatística quando p <0,05. DII: índice inflamatório da dieta; E-DII: índice inflamatório da dieta ajustado pela energia

Ainda verificamos a presença da esteatose hepática não alcóolica e da síndrome metabólica entre os grupos classificados pela análise histopatológica. Para a esteatose hepática não alcóolica foram encontradas as seguintes prevalências: ausência de EHNA: grupo 0 (25%); grupo 1 (25%); grupo 2 (38%) e grupo 3 (12%); EHNA leve: grupo 0 (43%); grupo 1 (21%); grupo 2 (29%) e grupo 3 (7%); EHNA moderada: grupo 0 (20%); grupo 1 (30%); grupo 2 (50%) e grupo 3 (0%); e para a EHNA grave: grupo 0 (25%); grupo 1 (63%); grupo 2 (0%) e grupo 3 (12%). Já para síndrome metabólica, verificamos as seguintes prevalências: Grupo 0: não (63%); sim (37%). Grupo 1: não (57%); sim (43%). Grupo 2: não (50%); sim (50%). Grupo 3: não (50%); sim (50%) (Figura 17A-B).

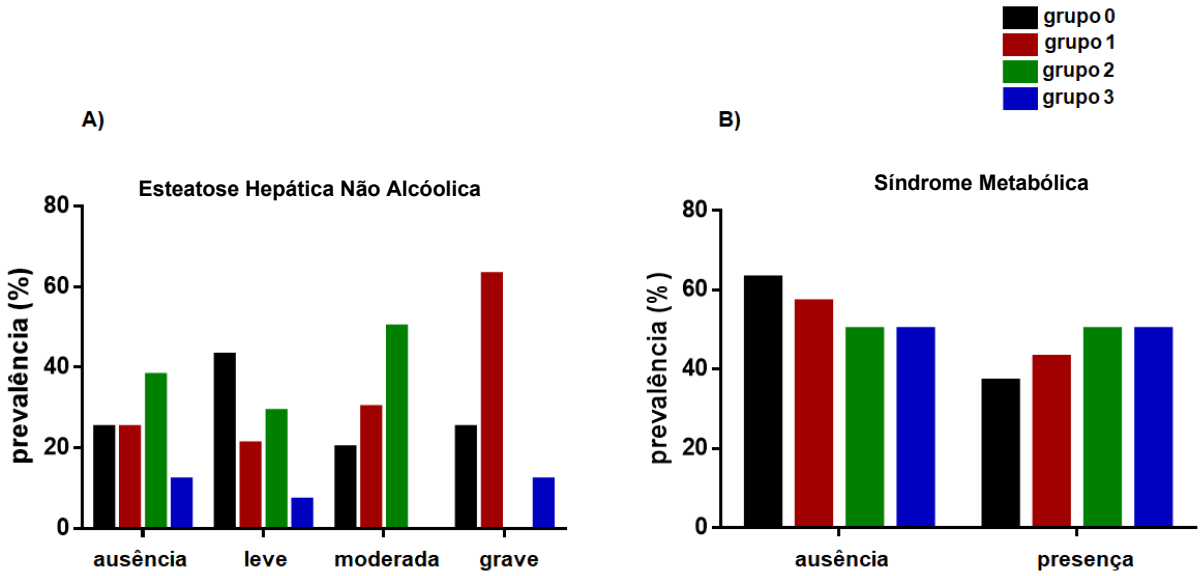


Figura 17A-B. Prevalência de Esteatose Hepática não Alcóolica (A) e Síndrome Metabólica (B) nos diferentes grupos classificados de acordo com as identificações histopatológicas do tecido adiposo.

Sabe-se que o tecido adiposo na obesidade, apresenta infiltração de diversas células imunes pró-inflamatórias como macrófagos, neutrófilos, células natural killer, linfócitos B e linfócitos T CD4 + e CD8 + (HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2018; HWANG; KIM, 2019). Estas células são recrutadas devido a exposição da toxina de LPS que é levada à corrente sanguínea, conhecido como endotoxemia, ligando-se à proteína de ligação de lipopolissacarídeos (LBP), e assim é transferido pela célula CD14 para TLR4 ativando a cascata inflamatória (TUOMI; LOGOMARSINO, 2016). Além disso, os níveis de macrófagos infiltrados, é maior no tecido adiposo visceral do que no tecido adiposo subcutâneo (HARMAN-BOEHM *et al.*, 2007; WEISBERG *et al.*, 2003), devido

ao influxo de AG neste tecido que ativam o TLR4 (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021). TLR4 junto com LPS e o fator de diferenciação mieloide-2 (MD-2), formam o complexo TLR4-MD-2-LPS, que promovem a resposta da diferenciação mieloide 88 (MyD88), resultando na ativação de NF-κB, que se transloca para o núcleo e ativa a transcrição de genes que estão envolvidas na inflamação, como o TNF-α (HERSOUG; MØLLER; LOFT, 2018; ROGERO; CALDER, 2018).

Outro fator que contribui para a infiltração das células inflamatórias no tecido adiposo, é o aparecimento de vasos congestos. Quando há presença de balanço energético positivo, o tecido adiposo absorve o excesso de energia em forma de triglicerídeos, resultando na hipertrofia do adipócito (WRONSKA; KMIEC, 2012). Conforme há hipertrofia, esses adipócitos necessitam de uma vascularização adequada para que o oxigênio possa nutrir os adipócitos, porém quando ocorre a hipertrofia também ocorre a redução da pressão de oxigênio, causando a hipóxia tecidual. Assim, a hipertrofia dos adipócitos leva à hipóxia no tecido adiposo resultando no recrutamento de células inflamatórias (YE *et al.*, 2007).

As respostas frente a condição de hipóxia tecidual ocorrem através da atividade de fatores de transcrição indutores de hipóxia, em especial verifica-se o aumento da atividade do fator indutor de hipóxia (HIF-1), constituído por duas subunidades (1β e 1α), sendo a unidade HIF1α, recrutada em condições de hipóxia e responsável pela realização da transcrição de algumas proteínas envolvidas no aumento da concentração de alguns marcadores pró-inflamatorios (HALBERG *et al.*, 2009; CUMMINS and TAYLOR, 2005).

Nesse contexto, foi verificado que a presença da condição de hipóxia tecidual no tecido adiposo em adultos com obesidade, é um importante fator responsável pelo prejuízo da sensibilidade insulínica no tecido hepático desses indivíduos, quando comparados a adultos eutróficos metabolicamente saudáveis. Ainda, Cifarelli e colaboradores (2020) identificaram que oxigenação parcial no tecido adiposo, também correlacionou-se negativamente com PAI-1 (r= -0,37; p=0,01).

Em estudo recente, observou-se que o tecido adiposo visceral, possui menos vasos capilares nos indivíduos com obesidade em comparação a indivíduos eutróficos. Além disso, a densidade capilar encontrada nestes indivíduos com obesidade foi negativamente associada com a quantidade de gordura corporal, IMC, gordura visceral, insulina em jejum, proteína C reativa e HOMA-IR e o nível de HIF1α

era 14 vezes maior ($p < 0,01$) em comparação com o grupo controle eutrófico (ALI *et al.*, 2021).

Camastra e colaboradores (2017), mostraram alterações no tecido adiposo e muscular de indivíduos adultos com e sem a presença de DM2 encaminhados à cirurgia bariátrica. Para as avaliações realizadas na condição pré-cirurgica, foi verificado que os adipócitos subcutâneos de pacientes com DM2 estavam degradados, com a presença de macrófagos, células inflamatórias, áreas de fibrose e membranas basais irregulares. Enquanto que, nos indivíduos sem DM2 os adipócitos subcutâneos apresentavam membrana basal mais espessa e, às vezes, duplicada. Já ao analisarem o tecido adiposo visceral, foi verificado que nos indivíduos sem DM2, os adipócitos apresentavam membrana basal espessa e irregular, presença de poucas mitocôndrias e mastócitos próximos as membranas dos adipócitos. Para os indivíduos com DM2, o tecido adiposo visceral além dessas caracteristicas visualizadas nos indivíduos sem DM2, foi indentificado macrófagos, neutrófilos e áreas correlatas à inflamação. Na avaliação do tecido muscular do músculo reto abdmonial, foi identificada elevada quantidade de gordura intramiocelular nos indivíduos com DM2.

Um estudo que avaliou o comportamento morfológico de adipócitos após a realização da CB identificou que, após 4 semanas do procedimento, houve uma redução de 13% do volume celular; e de 10% após 24 semanas da intervenção cirúrgica quando comparado a condição pré-operatória. Somado a esses achados foi verificado redução na expressão gênica da leptina (*LEP*) e aumento para a adiponectina (*ADIPOQ*) e para genes associados ao processo de oxidação de ácidos graxos (*CPT1B*), lipogênese (*ELOVL6*) e envolvidos no metabolismo da glicose (*SLC2A4; IRS1* e *AKT1*) (KATSOGIANNOS *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos achados demonstram que maiores valores de E-DII têm sido associados à qualidade inadequada da dieta e ao consumo inadequado de macronutrientes e gordura saturada. Por outro lado, um maior consumo de fibras apresentou menores valores de E-DII. Ainda nossos resultados sugerem a importância da qualidade da dieta para promover benefícios à saúde e contribuir para o desenho de novos padrões alimentares para o tratamento da obesidade e comorbidades relacionadas. Verificamos que o procedimento de CBM em curto prazo é capaz de promover melhora do estado inflamatório, do perfil inflamatório da dieta e dos parâmetros metabólicos investigados. Além disso, as análises das lâminas de histologia do tecido adiposo, mostraram que o grupo com maior quantidade de alterações histopatológicas apresentavam maior quantidade de gordura corporal e menor quantidade de massa livre de gordura. Nesse sentido, acreditamos que nossos achados podem contribuir para as práticas clínicas direcionadas ao tratamento da obesidade.

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbasian M, Delvarianzadeh M, Ebrahimi H, Khosravi F. Lipid ratio as a suitable tool to identify individuals with MetS risk: A case- control study. Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov;11 Suppl 1:S15-S19. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.011. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27575046.

Abdollahzad H, Pasdar Y, Nachvak SM, Rezaeian S, Saber A, Nazari R. The Relationship Between the Dietary Inflammatory Index and Metabolic Syndrome in Ravansar Cohort Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Feb 21;13:477-487. doi: 10.2147/DMSO.S240641. PMID: 32110080; PMCID: PMC7041598.

Abdurahman AA, Azadbakhat L, Rasouli M, Chamari M, Qorbani M, Dorosty AR. Association of dietary inflammatory index with metabolic profile in metabolically healthy and unhealthy obese people. Nutr Diet. 2019 Apr;76(2):192-198. doi: 10.1111/1747-0080.12482. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30402959.

Agarwal L, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Dattagupta S, Garg H, Agarwal S. Bariatric Surgery in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Impact Assessment Using Paired Liver Biopsy and Fibroscan. Obes Surg. 2021 Feb;31(2):617-626. doi: 10.1007/s11695-020-04977-4. Epub 2020 Sep 17. PMID: 33052552.

Ahirwar AK, Jain A, Goswami B, Bhatnagar MK, Bhatacharjee J. Imbalance between protective (adiponectin) and prothrombotic (Plasminogen Activator Inhibitor-1) adipokines in metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2014 Jul-Sep;8(3):152-5. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.035. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25042166.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.

Alves CE, Dal' Magro GP, Viacava KR, Dewes H. Food Acquisition in the Geography of Brazilian Obesity. Front Public Health. 2020 Mar 6;8:37. doi: 10.3389/fpubh.2020.00037. PMID: 32211360; PMCID: PMC7068807.

Andrade PA, Hermsdorff HHM, Leite JIA, Shivappa N, Hébert JR, Henriques HKF, de Oliveira Barbosa Rosa C. Baseline Pro-inflammatory Diet Is Inversely Associated with Change in Weight and Body Fat 6 Months Following-up to Bariatric Surgery. Obes Surg. 2019 Feb;29(2):457-463. doi: 10.1007/s11695-018-3530-3. PMID: 30291580.

Andrade SC de, Previdelli ÁN, Marchioni DML, Fisberg RM. Evaluation of the reliability and validity of the Brazilian Healthy Eating Index Revised. Rev Saúde Pública 2013;47(4):1-7. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047004267

Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care. 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85. PMID: 27356115.

Archer E, Lavie CJ, Hill JO. The Contributions of 'Diet', 'Genes', and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience. Prog Cardiovasc Dis.

2018 Jul-Aug;61(2):89-102. doi: 10.1016/j.pcad.2018.06.002. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906484.

Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020 Sep 1;324(9):879-887. doi: 10.1001/jama.2020.12567. PMID: 32870301.

Asadi Z, Ghaffarian Zirak R, Yaghooti Khorasani M, Saedi M, Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Khorramruz F, Jandari S, Mohammadi-Bajgiran M, Zare-Feyzabadi R, Esmaily H, Rahimi HR, Tayefi M, Ferns GA, Shivappa N, Hébert JR, Ghazizadeh H, Ghayour-Mobarhan M. Dietary Inflammatory Index is associated with Healthy Eating Index, Alternative Healthy Eating Index, and dietary patterns among Iranian adults. J Clin Lab Anal. 2020 Dec;34(12):e23523. doi: 10.1002/jcla.23523. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32856354; PMCID: PMC7755771.

Ashton MM, Dean OM, Marx W, Mohebbi M, Berk M, Malhi GS, Ng CH, Cotton SM, Dodd S, Sarris J, Hopwood M, Faye-Chauhan K, Kim Y, Dash SR, Jacka FN, Shivappa N, Hebert JR, Turner A. Diet quality, dietary inflammatory index and body mass index as predictors of response to adjunctive *N*-acetylcysteine and mitochondrial agents in adults with bipolar disorder: A sub-study of a randomised placebo-controlled trial. Aust N Z J Psychiatry. 2020 Feb;54(2):159-172. doi: 10.1177/0004867419882497. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31661974.

Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Obes (Lond). 2020 Oct;44(10):2080-2091. doi: 10.1038/s41366-020-00650-z. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32796919.

Astrup A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. Public Health Nutr. 1999 Sep;2(3A):341-7. doi: 10.1017/s1368980099000464. PMID: 10610071.

Auclair A, Biertho L, Marceau S, Hould FS, Biron S, Lebel S, Julien F, Lescelleur O, Lacasse Y, Piché ME, Cianflone K, Parlee SD, Goralski K, Martin J, Bastien M, St-Pierre DH, Poirier P. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat, Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. Obes Surg. 2017 Dec;27(12):3156-3164. doi: 10.1007/s11695-017-2737-z. PMID: 28555408.

Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, Björck I, Brand-Miller JC, Brighenti F, Buyken AE, Ceriello A, La Vecchia C, Livesey G, Liu S, Riccardi G, Rizkalla SW, Sievenpiper JL, Trichopoulou A, Wolever TM, Baer-Sinnott S, Poli A. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Sep;25(9):795-815. doi: 10.1016/j.numecd.2015.05.005. Epub 2015 May 16. PMID: 26160327.

Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. Front Immunol. 2020 Mar 13;11:245. doi: 10.3389/fimmu.2020.00245. PMID: 32231659; PMCID: PMC7082404.

Barnard SA, Pieters M, De Lange Z. The contribution of different adipose tissue depots to plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. Blood Rev. 2016 Nov;30(6):421-429. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.002. Epub 2016 May 19. PMID: 27233154.

Barone Gibbs B, Pettee Gabriel K, Carnethon MR, Gary-Webb T, Jakicic JM, Rana JS, Reis JP, Siddique J, Sternfeld B, Lewis CE. Sedentary Time, Physical Activity, and Adiposity: Cross-sectional and Longitudinal Associations in CARDIA. Am J Prev Med. 2017 Dec;53(6):764-771. doi: 10.1016/j.amepre.2017.07.009. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29032856; PMCID: PMC5696042.

Barragán-Vázquez S, Ariza AC, Ramírez Silva I, Pedraza LS, Rivera Dommarco JA, Ortiz-Panozo E, Zambrano E, Reyes Castro LA, Shivappa N, Hébert JR, Martorell R, Stein AD, Barraza-Villarreal A, Romieu I, Avila-Jiménez L, Ramakrishnan U. Pro-Inflammatory Diet Is Associated with Adiposity during Childhood and with Adipokines and Inflammatory Markers at 11 Years in Mexican Children. Nutrients. 2020 Nov 27;12(12):3658. doi: 10.3390/nu12123658. PMID: 33261143; PMCID: PMC7760203.

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, Poli-de-Figueiredo CE, Amodeo C, Mion Júnior D, Barbosa ECD, Nobre F, Guimarães ICB, Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Magalhães MEC, Neves MFT, Jardim PCBV, Miranda RD, Póvoa RMDS, Fuchs SC, Alessi A, Lucena AJG, Avezum A, Sousa ALL, Pio-Abreu A, Sposito AC, Pierin AMG, Paiva AMG, Spinelli ACS, Nogueira ADR, Dinamarco N, Eibel B, Forjaz CLM, Zanini CRO, Souza CB, Souza DDSM, Nilson EAF, Costa EFA, Freitas EV, Duarte EDR, Muxfeldt ES, Lima Júnior E, Campana EMG, Cesarino EJ, Marques F, Argenta F, Consolim-Colombo FM, Baptista FS, Almeida FA, Borelli FAO, Fuchs FD, Plavnik FL, Salles GF, Feitosa GS, Silva GVD, Guerra GM, Moreno Júnior H, Finimundi HC, Back IC, Oliveira Filho JB, Gemelli JR, Mill JG, Ribeiro JM, Lotaif LAD, Costa LSD, Magalhães LBNC, Drager LF, Martin LC, Scala LCN, Almeida MQ, Gowdak MMG, Klein MRST, Malachias MVB, Kuschnir MCC, Pinheiro ME, Borba MHE, Moreira Filho O, Passarelli Júnior O, Coelho OR, Vitorino PVO, Ribeiro Junior RM, Esporcatte R, Franco R, Pedrosa R, Mulinari RA, Paula RB, Okawa RTP, Rosa RF, Amaral SLD, Ferreira-Filho SR, Kaiser SE, Jardim TSV, Guimarães V, Koch VH, Oigman W, Nadruz W. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. Arq Bras Cardiol. 2021 Mar;116(3):516-658. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201238. PMID: 33909761.

Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nat Rev Genet. 2002 Aug;3(8):589-600. doi: 10.1038/nrg862. PMID: 12154382.

Batal M, Steinhouse L, Delisle H. The nutrition transition and the double burden of malnutrition. Med Sante Trop. 2018 Nov 1;28(4):345-350. English. doi: 10.1684/mst.2018.0831. PMID: 30799815.

Bhardwaj B, O'Keefe EL, O'Keefe JH. Death by Carbs: Added Sugars and Refined Carbohydrates Cause Diabetes and Cardiovascular Disease in Asian Indians. Mo Med. 2016 Sep-Oct;113(5):395-400. PMID: 30228507; PMCID: PMC6139832.

Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? Obes Rev. 2001 May;2(2):73-86. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x. PMID: 12119665.

Binder BR, Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, Mihaly J, Prager GW. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. News Physiol Sci. 2002 Apr;17:56-61. doi: 10.1152/nips.01369.2001. PMID: 11909993.

Biobaku F, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Macronutrient-Mediated Inflammation and Oxidative Stress: Relevance to Insulin Resistance, Obesity, and Atherogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):6118-6128. doi: 10.1210/jc.2018-01833. PMID: 31219543.

Bischoff SC, Schweinlin A. Obesity therapy. Clin Nutr ESPEN. 2020 Aug;38:9-18. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.013. Epub 2020 May 11. PMID: 32690184.

Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8. PMID: 30814686.

Cabrera LO, Trindade EN, Leite C, Abegg EH, Trindade MRM. Preoperative Level of Leptin Can Be a Predictor of Glycemic Control for Patients with Diabetes Undergoing Bariatric Surgery. Obes Surg. 2020 Dec;30(12):4829-4833. doi: 10.1007/s11695-020-05011-3. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32996102.

Caivano S, Colugnati FAB, Domene SMA. Diet Quality Index associated with Digital Food Guide: update and validation. Cad. Saúde Pública [online]. 2019;35(9): e00043419. doi:10.1590/0102-311x00043419. Epub Sep 16, 2019. ISSN 1678-4464.

Caivano S, Domene SMA, Anunciato T. NutraBem Pro [Internet]. Instituto NutraBem. 2009. Available from: http://nutrabem.com.br/site/instituto-nutra-bem/

Cantero I, Abete I, Babio N, Arós F, Corella D, Estruch R, Fitó M, Hebert JR, Martínez-González MÁ, Pintó X, Portillo MP, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Wärnberg J, Gómez-Gracia E, Tur JA, Salas-Salvadó J, Zulet MA, Martínez JA. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. Clin Nutr. 2018 Oct;37(5):1736-1743. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.027. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28734553.

Camastra S, Vitali A, Anselmino M, Gastaldelli A, Bellini R, Berta R, Severi I, Baldi S, Astiarraga B, Barbatelli G, Cinti S, Ferrannini E. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. Sci Rep. 2017 Aug 21;7(1):9007. doi: 10.1038/s41598-017-08444-6. Erratum in: Sci Rep. 2018 May 22;8(1):8177. PMID: 28827671; PMCID: PMC5566429.

Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. Nat Rev Endocrinol. 2019 May;15(5):261-273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z. PMID: 30670819.

Cantero I, Abete I, Babio N, Arós F, Corella D, Estruch R, Fitó M, Hebert JR, Martínez-

González MÁ, Pintó X, Portillo MP, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Wärnberg J, Gómez-Gracia E, Tur JA, Salas-Salvadó J, Zulet MA, Martínez JA. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. Clin Nutr. 2018 Oct;37(5):1736-1743. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.027. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28734553.

Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J Endocrinol. 2014 Jan 8;220(2):T47-59. doi: 10.1530/JOE-13-0339. PMID: 24403378; PMCID: PMC3887367.

Carraro JC, Hermsdorff HH, Mansego ML, Zulet MÁ, Milagro FI, Bressan J, Martínez JA. Higher Fruit Intake Is Related to TNF-α Hypomethylation and Better Glucose Tolerance in Healthy Subjects. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2016;9(2-4):95-105. doi: 10.1159/000448101. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27467584.

Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Hébert JR. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. J Nutr. 2009 Dec;139(12):2365-72. doi: 10.3945/jn.109.114025. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19864399; PMCID: PMC2777480.

Charidemou E, Ashmore T, Li X, McNally BD, West JA, Liggi S, Harvey M, Orford E, Griffin JL. A randomized 3-way crossover study indicates that high-protein feeding induces de novo lipogenesis in healthy humans. JCI Insight. 2019 May 30;4(12):e124819. doi: 10.1172/jci.insight.124819. PMID: 31145699; PMCID: PMC6629161.

Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jul 13;107(28):12553-8. doi: 10.1073/pnas.1006962107. Epub 2010 Jun 28. PMID: 20616029; PMCID: PMC2906565.

Chen KY, Brychta RJ, Abdul Sater Z, Cassimatis TM, Cero C, Fletcher LA, Israni NS, Johnson JW, Lea HJ, Linderman JD, O'Mara AE, Zhu KY, Cypess AM. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. J Biol Chem. 2020 Feb 14;295(7):1926-1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31914415; PMCID: PMC7029124.

Choi JW, Park JS, Lee CH. Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. PLoS One. 2020 Apr 16;15(4):e0231707. doi: 10.1371/journal.pone.0231707. PMID: 32298354; PMCID: PMC7162459.

Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253139.

Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. Immunity. 2019 Nov 19;51(5):794-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020. PMID: 31747581.

Christodoulides C, Dyson P, Sprecher D, Tsintzas K, Karpe F. Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3594-601. doi: 10.1210/jc.2009-0111. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19531592.

Cifarelli V, Beeman SC, Smith GI, Yoshino J, Morozov D, Beals JW, Kayser BD, Watrous JD, Jain M, Patterson BW, Klein S. Decreased adipose tissue oxygenation associates with insulin resistance in individuals with obesity. J Clin Invest. 2020 Dec 1;130(12):6688-6699. doi: 10.1172/JCI141828. PMID: 33164985; PMCID: PMC7685757.

Cohen RV, Drager LF, Petry TBZ, Santos RD. Metabolic health in Brazil: trends and challenges. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Dec;8(12):937-938. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30370-3. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33156997.

Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr. 1992 Feb;55(2 Suppl):615S-619S. doi: 10.1093/ajcn/55.2.615s. PMID: 1733140.

Coral RV, Bigolin AV, Machry MC, Menguer RK, Pereira-Lima JC, Contin I, Stock PV. Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2021 Oct;31(10):4485-4491. doi: 10.1007/s11695-021-05634-0. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363143.

Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Importance of gut microbiota in obesity. Eur J Clin Nutr. 2019 Jul;72(Suppl 1):26-37. doi: 10.1038/s41430-018-0306-8. PMID: 30487562.

Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. Cells. 2019 Jun 30;8(7):662. doi: 10.3390/cells8070662. PMID: 31262098; PMCID: PMC6679170.

Cotter EW, Kelly NR. Stress-related eating, mindfulness, and obesity. Health Psychol. 2018 Jun;37(6):516-525. doi: 10.1037/hea0000614. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708389; PMCID: PMC6488023.

Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. Diabetologia. 1997 Oct;40(10):1178-84. doi: 10.1007/s001250050804. PMID: 9349599.

Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, Punchai S, Gourash W, Jakicic JM. Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: 5-Year Outcomes From a Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):866–76. doi: 10.1210/clinem/dgaa006. PMID: 31917447; PMCID: PMC7032894.

Crujeiras AB, Gomez-Arbelaez D, Zulet MA, Carreira MC, Sajoux I, de Luis D, Castro

AI, Baltar J, Baamonde I, Sueiro A, Macias-Gonzalez M, Bellido D, Tinahones FJ, Martinez JA, Casanueva FF. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? Int J Obes (Lond). 2017 Oct;41(10):1570-1578. doi: 10.1038/ijo.2017.138. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28588304.

Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. Nat Rev Endocrinol. 2017 Jun;13(6):338-351. doi: 10.1038/nrendo.2016.222. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28232667.

Dâmaso AR, de Piano A, Campos RM, Corgosinho FC, Siegfried W, Caranti DA, Masquio DC, Carnier J, Sanches Pde L, Leão da Silva P, Nascimento CM, Oyama LM, Dantas AD, de Mello MT, Tufik S, Tock L. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. Int J Endocrinol. 2013;2013:541032. doi: 10.1155/2013/541032. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24285955; PMCID: PMC3826292.

Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L; MICRO-Obes Consortium, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut. 2016 Mar;65(3):426-36. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308778. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26100928.

Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. Nutrients. 2015 Nov 5;7(11):9139-53. doi: 10.3390/nu7115459. PMID: 26556369; PMCID: PMC4663587.

de Cleva R, Mota FC, Gadducci AV, Cardia L, D'Andréa Greve JM, Santo MA. Resting metabolic rate and weight loss after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2018 Jun;14(6):803-807. doi: 10.1016/j.soard.2018.02.026. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29628405.

Desai BN, Singhal G, Watanabe M, Stevanovic D, Lundasen T, Fisher FM, Mather ML, Vardeh HG, Douris N, Adams AC, Nasser IA, FitzGerald GA, Flier JS, Skarke C, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is robustly induced by ethanol and has a protective role in ethanol associated liver injury. Mol Metab. 2017 Nov;6(11):1395-1406. doi: 10.1016/j.molmet.2017.08.004. Epub 2017 Aug 19. PMID: 29107287; PMCID: PMC5681240.

Dragano NR, Haddad-Tovolli R, Velloso LA. Leptin, Neuroinflammation and Obesity. Front Horm Res. 2017;48:84-96. doi: 10.1159/000452908. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28245454.

Du H, Feskens E. Dietary determinants of obesity. Acta Cardiol. 2010 Aug;65(4):377-86. doi: 10.2143/AC.65.4.2053895. PMID: 20821929.

Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis

and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938. Erratum in: Nature. 2010 Jul 29;466(7306):652. PMID: 20428172; PMCID: PMC2946640.

Duwaerts CC, Maher JJ. Macronutrients and the Adipose-Liver Axis in Obesity and Fatty Liver. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7(4):749-761. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.02.001. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30763771; PMCID: PMC6463203.

Eifler RV. O papel da ultrassonografia na medida da gordura subcutânea e visceral e sua correlação com a esteatose hepática. Radiologia Brasileira. 2013; 46(5): 273-278. doi: 10.1590/S0100-39842013000500002

El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. J Clin Invest. 2000 Jun;105(12):1827-32. doi: 10.1172/JCI9842. PMID: 10862798; PMCID: PMC378516.

Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. Adv Exp Med Biol. 2017;960:415-441. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_18. PMID: 28585210.

Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2019 Mar;15(3):502-511. doi: 10.1016/j.soard.2018.12.002. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30683512.

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella A Filho, Simão AF, Alencar AC Filho, Caramelli B, Magalhães CC, Negrão CE, Ferreira CEDS, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Magnoni D, Calderaro D, Gualandro DM, Mello EP Junior, Alexandre ERG, Sato EI, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FCD, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HARD, Xavier HT, Mota ICP, Giuliano ICB, Issa JS, Diament J, Pesquero JB, Santos JED, Faria JR Neto, Melo JX Filho, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos RDD Filho, Alves RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLDR, Giraldez VZR, Salgado W Filho. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20170121. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2017 Nov;109 (5):499. PMID: 28813069.

Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Compr Physiol. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.

Farhangi MA, Vajdi M. The association between dietary inflammatory index and risk of central obesity in adults: An updated systematic review and meta-analysis. Int J Vitam Nutr Res. 2020 Oct;90(5-6):535-552. doi: 10.1024/0300-9831/a000648. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129728.

Farias G, Silva RMO, da Silva PPP, Vilela RM, Bettini SC, Dâmaso AR, Netto BDM. Impact of dietary patterns according to NOVA food groups: 2 y after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Nutrition. 2020 Jun;74:110746. doi: 10.1016/j.nut.2020.110746. Epub

2020 Jan 28. PMID: 32200267.

Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 4;72(10):1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046. PMID: 30165986.

Fernandes DPS, Duarte MSL, Pessoa MC, Franceschini SDCC, Ribeiro AQ. Evaluation of diet quality of the elderly and associated factors. Arch Gerontol Geriatr. 2017 Sep;72:174-180. doi: 10.1016/j.archger.2017.05.006. Epub 2017 May 13. PMID: 28688369.

Ferreira YAM, Kravchychyn ACP, Vicente SCF, Campos RMDS, Tock L, Oyama LM, Boldarine VT, Masquio DCL, Thivel D, Shivappa N, Hébert JR, Dâmaso AR. An Interdisciplinary Weight Loss Program Improves Body Composition and Metabolic Profile in Adolescents With Obesity: Associations With the Dietary Inflammatory Index. Front Nutr. 2019 Jun 3;6:77. doi: 10.3389/fnut.2019.00077. PMID: 31214594; PMCID: PMC6557169.

Fink B. Neck Circumference: Its Usage in Medicine and Biology. In: Handbook of Anthropometry (p.665-675), 2012 doi:10.1007/978-1-4419-1788-1_36

Fisberg RM, Slater B, Barros RR, Dias de Lima F, Cesar CLG, Carandina L, et al. Índice de Qualidade da Dieta: avaliação da adaptação e aplicabilidade. [Healthy Eating Index: evaluation of adapted version and its applicability] Rev. Nutr. 2004, 17(3):301-318. doi:10.1590/S1415-52732004000300003. ISSN 1678-9865. Portuguese

Flores-Ortiz R, Malta DC, Velasquez-Melendez G. Adult body weight trends in 27 urban populations of Brazil from 2006 to 2016: A population-based study. PLoS One. 2019 Mar 6;14(3):e0213254. doi: 10.1371/journal.pone.0213254. PMID: 30840675; PMCID: PMC6402686.

Freitas PD, Silva AG, Ferreira PG, DA Silva A, Salge JM, Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Brito CM, Mancini MC, Carvalho CRF. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma. Med Sci Sports Exerc. 2018 Jul;50(7):1367-1376. doi: 10.1249/MSS.0000000000001574. PMID: 29432326.

Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, Colina I, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. Nutrients. 2019 Feb 22;11(2):454. doi: 10.3390/nu11020454. PMID: 30813240; PMCID: PMC6412349.

Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, Portincasa P, Colina I, Gómez-Ambrosi J. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. Sci Rep. 2017 Jul 26;7(1):6619. doi: 10.1038/s41598-017-06997-0. PMID: 28747790; PMCID: PMC5529549.

Fujii TMM, Norde MM, Fisberg RM, Marchioni DML, Rogero MM. Lipid metabolism genetic risk score interacts with the Brazilian Healthy Eating Index Revised and its

components to influence the odds for dyslipidemia in a cross-sectional population-based survey in Brazil. Nutr Health. 2019 Jun;25(2):119-126. doi: 10.1177/0260106019830844. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30834809.

Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mascaró CM, Montemayor S, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Pintó X, García Ríos A, Bueno-Cavanillas A, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Daimiel L, Micó-Pérez RM, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Fernandez-Lázaro CI, Becerra-Tomás N, Gimenez-Alba IM, Zomeño MD, Konieczna J, Compañ-Gabucio L, Tojal-Sierra L, Pérez-López J, Zulet MÁ, Casañas-Quintana T, Castro-Barquero S, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Galera A, Basterra-Gortari FJ, Basora J, Saiz C, Pérez-Vega KA, Galmés-Panadés AM, Tercero-Maciá C, Sorto-Sánchez C, Sayón-Orea C, García-Gavilán J, Muñoz-Martínez J, Tur JA. Leisure-Time Physical Activity, Sedentary Behaviour and Diet Quality are Associated with Metabolic Syndrome Severity: The PREDIMED-Plus Study. Nutrients. 2020 Apr 7;12(4):1013. doi: 10.3390/nu12041013. PMID: 32272653; PMCID: PMC7230557.

Gälman C, Lundåsen T, Kharitonenkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, Dahlin M, Amark P, Angelin B, Rudling M. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. Cell Metab. 2008 Aug;8(2):169-74. doi: 10.1016/j.cmet.2008.06.014. PMID: 18680716.

Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. Int J Obes (Lond). 2010 Dec;34(12):1667-83. doi: 10.1038/ijo.2010.118. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20567242; PMCID: PMC4428912.

Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. The American Journal of Clinical Nutrition, 1992 Feb. 55(2):615S-619S

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006 May;72(2):219-20. doi: 10.1016/j.diabres.2005.10.017. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16310881.

Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. Nat Rev Endocrinol. 2020 Nov;16(11):654-667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32764725.

Gero D, Favre L, Allemann P, Fournier P, Demartines N, Suter M. Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass Improves Lipid Profile and Decreases Cardiovascular Risk: a 5-Year Longitudinal Cohort Study of 1048 Patients. Obes Surg. 2018 Mar;28(3):805-811. doi: 10.1007/s11695-017-2938-5. PMID: 28971303.

Gilhooly CH, Das SK, Golden JK, McCrory MA, Dallal GE, Saltzman E, Kramer FM, Roberts SB. Food cravings and energy regulation: the characteristics of craved foods and their relationship with eating behaviors and weight change during 6 months of dietary energy restriction. Int J Obes (Lond). 2007 Dec;31(12):1849-58. doi: 10.1038/sj.ijo.0803672. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17593902.

Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. [Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population]. 2015;68(8):672-679. doi: 10.1016/j.rec.2014.08.015

Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, Heymsfield SB. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. Obes Res. 2005 Jul;13(7):1232-7. doi: 10.1038/oby.2005.146. PMID: 16076993.

Global Burden Disease 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.

Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2013 Oct 22;347:f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934. PMID: 24149519; PMCID: PMC3806364.

Greer SM, Goldstein AN, Walker MP. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. Nat Commun. 2013;4:2259. doi: 10.1038/ncomms3259. PMID: 23922121; PMCID: PMC3763921.

Griffen WO Jr, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. Ann Surg. 1977 Oct;186(4):500-9. doi: 10.1097/00000658-197710000-00012. PMID: 907395; PMCID: PMC1396298.

Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. Lipids Health Dis. 2018 Sep 15;17(1):218. doi: 10.1186/s12944-018-0856-8. PMID: 30219068; PMCID: PMC6138918.

Guillermo C, Boushey CJ, Franke AA, Monroe KR, Lim U, Wilkens LR, Le Marchand L, Maskarinec G. Diet Quality and Biomarker Profiles Related to Chronic Disease Prevention: The Multiethnic Cohort Study. J Am Coll Nutr. 2020 Mar-Apr;39(3):216-223. doi: 10.1080/07315724.2019.1635921. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291155; PMCID: PMC6952587.

Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;17(11):655-672. doi: 10.1038/s41575-020-0341-5. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32855515; PMCID: PMC7841622.

Haghighatdoost F, Feizi A, Esmaillzadeh A, Feinle-Bisset C, Keshteli AH, Afshar H, Adibi P. Association between the dietary inflammatory index and common mental health disorders profile scores. Clin Nutr. 2019 Aug;38(4):1643-1650. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.016. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30190117.

Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Aoki Y, Ogden CL. Differences in Obesity Prevalence by Demographic Characteristics and Urbanization Level Among Adults in the United States, 2013-2016. JAMA. 2018 Jun 19;319(23):2419-2429. doi: 10.1001/jama.2018.7270. PMID: 29922829; PMCID: PMC6583043.

Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. Am J Clin Nutr. 2012 Apr;95(4):989-94. doi: 10.3945/ajcn.112.036350. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2012 Aug;96(2):448. PMID: 22434603; PMCID: PMC3302369.

Hanssen MJ, Broeders E, Samms RJ, Vosselman MJ, van der Lans AA, Cheng CC, Adams AC, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Serum FGF21 levels are associated with brown adipose tissue activity in humans. Sci Rep. 2015 May 18;5:10275. doi: 10.1038/srep10275. PMID: 25985218; PMCID: PMC4434994.

Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. Nat Med. 2013 Oct;19(10):1252-63. doi: 10.1038/nm.3361. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24100998.

Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, Shai I, Klöting N, Stumvoll M, Bashan N, Rudich A. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2240-7. doi: 10.1210/jc.2006-1811. Epub 2007 Mar 20. PMID: 17374712.

Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. Adv Nutr. 2019 Mar 1;10(2):185-195. doi: 10.1093/advances/nmy071. PMID: 30615051; PMCID: PMC6416047.

Henrikson, V. Can small bowel resection be defended as therapy for obesity?. Obes Surg 1994 Feb;4(1):54-55. doi: 10.1381/096089294765558926

Hersoug LG, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. Nutr Res Rev. 2018 Dec;31(2):153-163. doi: 10.1017/S0954422417000269. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29362018.

Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg. 1998 Jun;8(3):267-82. doi: 10.1381/096089298765554476. PMID: 9678194.

Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Janani L, Derakhshanian H. Effect of weight reduction following bariatric surgery on serum visfatin and adiponectin levels in morbidly obese subjects. Obes Facts. 2013;6(2):193-202. doi: 10.1159/000351162. Epub 2013 Apr 20. PMID: 23615494; PMCID: PMC5644781.

Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015 Jul;33(7):673-89. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x. PMID: 25471927; PMCID: PMC4859313.

Illán Gómez F, Gonzálvez Ortega M, Aragón Alonso A, Orea Soler S, Alcaraz Tafalla Maria, Pérez Paredes M, Lozano Almela Mª. Obesity, endothelial function and inflammation: the effects of weight loss after bariatric surgery. Nutr Hosp. 2016 Nov 29;33(6):1340-1346. doi: 10.20960/nh.793. PMID: 28000463.

In G, Taskin HE, Al M, Alptekin HK, Zengin K, Yumuk V, Ikitimur B. Comparison of 12-Week Fitness Protocols Following Bariatric Surgery: Aerobic Exercise Versus Aerobic Exercise and Progressive Resistance. Obes Surg. 2021 Apr;31(4):1475-1484. doi: 10.1007/s11695-020-05144-5. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409974.

Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KJ, Jacques PF, Fox CS, Meigs JB, Levy D, Larson MG, Selhub J, D'Agostino RB Sr, Wang TJ, Vasan RS. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. Circulation. 2007 Aug 28;116(9):984-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537. Epub 2007 Aug 13. PMID: 17698726.

Imamura F, Micha R, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. PLoS Med. 2016 Jul 19;13(7):e1002087. doi: 10.1371/journal.pmed.1002087. PMID: 27434027; PMCID: PMC4951141.

Institute of Medicine 2006. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/11537

Jansen PL, van Werven J, Aarts E, Berends F, Janssen I, Stoker J, Schaap FG. Alterations of hormonally active fibroblast growth factors after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Dig Dis. 2011;29(1):48-51. doi: 10.1159/000324128. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21691104.

Ji M, Hong X, Chen M, Chen T, Wang J, Zhang N. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality: A meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore). 2020 May;99(20):e20303. doi: 10.1097/MD.0000000000020303. PMID: 32443378; PMCID: PMC7253850.

Joseph PV, Davidson HR, Boulineaux CM, Fourie NH, Franks AT, Abey SK, Henderson WA. Eating Behavior, Stress, and Adiposity: Discordance Between Perception and Physiology. Biol Res Nurs. 2018 Oct;20(5):531-540. doi: 10.1177/1099800418779460. Epub 2018 May 31. PMID: 29852756; PMCID: PMC6346320.

Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. Arch Pharm Res. 2013 Feb;36(2):201-7. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359004.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing

insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2402-10. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661. PMID: 10902785.

Keane FM, Yao TW, Seelk S, Gall MG, Chowdhury S, Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Wu W, Farrell P, Vieira de Ribeiro AJ, Osborne B, Yu DM, Seth D, Rahman K, Haber P, Topaloglu AK, Wang C, Thomson S, Hennessy A, Prins J, Twigg SM, McLennan SV, McCaughan GW, Bachovchin WW, Gorrell MD. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs. FEBS Open Bio. 2013 Dec 8;4:43-54. doi: 10.1016/j.fob.2013.12.001. PMID: 24371721; PMCID: PMC3871272.

Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. J Am Diet Assoc. 1995 Oct;95(10):1103-8. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00300-2. PMID: 7560680.

Kenngott HG, Nickel F, Wise PA, Wagner F, Billeter AT, Nattenmüller J, Nabers D, Maier-Hein K, Kauczor HU, Fischer L, Müller-Stich BP. Weight Loss and Changes in Adipose Tissue and Skeletal Muscle Volume after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective Study with 12-Month Follow-Up. Obes Surg. 2019 Dec;29(12):4018-4028. doi: 10.1007/s11695-019-04087-w. PMID: 31309523.

Keuper M, Häring HU, Staiger H. Circulating FGF21 Levels in Human Health and Metabolic Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020 Nov;128(11):752-770. doi: 10.1055/a-0879-2968. Epub 2019 May 20. PMID: 31108554.

Khan I, Kwon M, Shivappa N, Hébert JR, Kim MK. Positive Association of Dietary Inflammatory Index with Incidence of Cardiovascular Disease: Findings from a Korean Population-Based Prospective Study. Nutrients. 2020 Feb 24;12(2):588. doi: 10.3390/nu12020588. PMID: 32102321; PMCID: PMC7071429.

Khan S, Wirth MD, Ortaglia A, Alvarado CR, Shivappa N, Hurley TG, Hebert JR. Design, Development and Construct Validation of the Children's Dietary Inflammatory Index. Nutrients. 2018 Jul 30;10(8):993. doi: 10.3390/nu10080993. PMID: 30061487; PMCID: PMC6115957.

Kim JH, Choi KH, Kang KW, Kim JT, Choi SM, Lee SH, Park MS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Impact of Visceral Adipose Tissue on Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2019 Feb;50(2):448-454. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023421. PMID: 30612535.

King DE, Xiang J. The Dietary Inflammatory Index Is Associated With Diabetes Severity. J Am Board Fam Med. 2019 Nov-Dec;32(6):801-806. doi: 10.3122/jabfm.2019.06.190092. PMID: 31704748; PMCID: PMC6986800.

Knuth ND, Johannsen DL, Tamboli RA, Marks-Shulman PA, Huizenga R, Chen KY, Abumrad NN, Ravussin E, Hall KD. Metabolic adaptation following massive weight loss is related to the degree of energy imbalance and changes in circulating leptin. Obesity (Silver Spring). 2014 Dec;22(12):2563-9. doi: 10.1002/oby.20900. Epub 2014 Sep 19.

Erratum in: Obesity (Silver Spring). 2016 Oct;24(10):2248. PMID: 25236175; PMCID: PMC4236233.

Kravchychyn ACP, Campos RMDS, Ferreira YAM, Vicente SECF, Corgosinho FC, Oyama LM, Thivel D, Tock L, Dâmaso AR. Higher increase degree of FGF21 post long-term interdisciplinary weight loss therapy preserves the free fat mass and rest metabolic rate in adolescents with obesity. Arch Endocrinol Metab. 2020 Aug;64(4):479-482. doi: 10.20945/2359-3997000000224. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32267352.

Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, Münzberg H, Hutson SM, Gettys TW, Schwartz MW, Morrison CD. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):3913-22. doi: 10.1172/JCI74915. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25133427; PMCID: PMC4153701.

Lamarca F, Melendez-Araújo MS, Porto de Toledo I, Dutra ES, de Carvalho KMB. Relative Energy Expenditure Decreases during the First Year after Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg. 2019 Aug;29(8):2648-2659. doi: 10.1007/s11695-019-03934-0. PMID: 31129881.

Lamarca F, Vieira FT, Lima RM, Nakano EY, da Costa THM, Pizato N, Dutra ES, de Carvalho KMB. Effects of Resistance Training With or Without Protein Supplementation on Body Composition and Resting Energy Expenditure in Patients 2-7 Years PostRoux-en-Y Gastric Bypass: a Controlled Clinical Trial. Obes Surg. 2021 Apr;31(4):1635-1646. doi: 10.1007/s11695-020-05172-1. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409971.

Lambert G, Lima MMO, Felici AC, Pareja JC, Vasques ACJ, Novaes FS, Rodovalho S, Hirsch FFP, Matos-Souza JR, Chaim ÉA, Geloneze B. Early Regression of Carotid Intima-Media Thickness after Bariatric Surgery and Its Relation to Serum Leptin Reduction. Obes Surg. 2018 Jan;28(1):226-233. doi: 10.1007/s11695-017-2839-7. PMID: 28803396.

Lautenbach A, Wernecke M, Riedel N, Veigel J, Yamamura J, Keller S, Jung R, Busch P, Mann O, Knop FK, Holst JJ, Meier JJ, Aberle J. Adaptive changes in pancreas post Roux-en-Y gastric bypass induced weight loss. Diabetes Metab Res Rev. 2018 Oct;34(7):e3025. doi: 10.1002/dmrr.3025. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29768729.

Lê KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS, Beale E, Xie C, Greenberg AS, Allayee H, Goran MI. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF-κB stress pathway. Diabetes. 2011 Nov;60(11):2802-9. doi: 10.2337/db10-1263. PMID: 22025778; PMCID: PMC3198061.

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med. 1995 Mar 9;332(10):621-8. doi: 10.1056/NEJM199503093321001. Erratum in: N Engl J Med 1995 Aug 10;333(6):399. PMID: 7632212.

Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, Khodadadi E, Tanomand A, Sheykhsaran E, Yousefi B, Kafil HS. The critical role of Faecalibacterium prausnitzii in human health: An overview. Microb Pathog. 2020 Dec;149:104344. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104344. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534182.

Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, Tsintzas K. Going Back to the Biology of FGF21: New Insights. Trends Endocrinol Metab. 2019 Aug;30(8):491-504. doi: 10.1016/j.tem.2019.05.007. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31248786.

Lira NS, Macedo CES, Belo GM, Santa-Cruz F, Siqueira LT, Ferraz ÁAB. Analysis of the lipid profile of patients submitted to sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. Rev Col Bras Cir. 2018 Dec 10;45(6):e1967. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20181967. PMID: 30540098.

Liu CM, Kanoski SE. Homeostatic and non-homeostatic controls of feeding behavior: Distinct vs. common neural systems. Physiol Behav. 2018 Sep 1;193(Pt B):223-231. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.011. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421588; PMCID: PMC6077115.

Lohman TG, Roche AF, Martorrel R. Anthropometrics standardization reference manual. Human Kinetic Books. Champaign, 1988

Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. World J Gastroenterol. 2016 Jan 14;22(2):681-703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681. PMID: 26811617; PMCID: PMC4716069.

Lowe CJ, Reichelt AC, Hall PA. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. Trends Cogn Sci. 2019 Apr;23(4):349-361. doi: 10.1016/j.tics.2019.01.005. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824229.

Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. Nature. 2000 Apr 6;404(6778):652-60. doi: 10.1038/35007527. PMID: 10766252.

Lu M, Wan Y, Yang B, Huggins CE, Li D. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2018 Jan;119(1):96-108. doi: 10.1017/S0007114517002902. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29212558.

Lundberg J, Höybye C, Krusenstjerna-Hafstrøm T, Bina HA, Kharitonenkov A, Angelin B, Rudling M. Influence of growth hormone on circulating fibroblast growth factor 21 levels in humans. J Intern Med. 2013 Sep;274(3):227-32. doi: 10.1111/joim.12112. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23844970.

Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH, Vaughan DE, Fogo AB. Prevention of obesity and

insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. Diabetes. 2004 Feb;53(2):336-46. doi: 10.2337/diabetes.53.2.336. PMID: 14747283.

Martínez-González MA, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E, Díaz-López A, Corella D, Goday A, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Pintó X, Tur JA, López-Miranda J, Cano-Ibáñez N, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Daimiel L, Sánchez VM, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Buil-Cosiales P, Portoles O, Soria-Florido M, Konieczna J, Navarrete-Muñoz EM, Tojal-Sierra L, Fernández-García JC, Abete I, Henríquez-Sánchez P, Muñoz-Garach A, Santos-Lozano JM, Corbella E, Bibiloni MDM, Becerra-Tomás N, Barragán R, Castañer O, Fiol M, García de la Hera M, Belló-Mora MC, Gea A, Babio N, Fitó M, Ruiz-Canela M, Zazpe I, Salas-Salvadó J. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: a longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. Am J Clin Nutr. 2020 Feb 1;111(2):291-306. doi: 10.1093/ajcn/nqz298. PMID: 31868210.

Martins C, Strømmen M, Stavne OA, Nossum R, Mårvik R, Kulseng B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity--changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. Obes Surg. 2011 Jul;21(7):841-9. doi: 10.1007/s11695-010-0131-1. PMID: 20379796.

Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. Braz J Med Biol Res. 2008 Dec;41(12):1093-7. doi: 10.1590/s0100-879x2008001200008. PMID: 19148371.

Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Mikhailidis DP, Kengne AP, Banach M. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. Atherosclerosis. 2018 Sep;276:23-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.020. Epub 2018 Feb 15. PMID: 30015256.

McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. J Acad Nutr Diet. 2012 Mar;112(3):401-9. doi: 10.1016/j.jada.2011.10.007. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22717200.

Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. Glob Heart. 2018 Jun;13(2):113-127. doi: 10.1016/j.gheart.2017.10.003. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29248361.

Micha R, Shulkin ML, Peñalvo JL, Khatibzadeh S, Singh GM, Rao M, Fahimi S, Powles J, Mozaffarian D. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: Systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). PLoS One. 2017 Apr 27;12(4):e0175149. doi: 10.1371/journal.pone.0175149. PMID: 28448503; PMCID: PMC5407851.

Migdal A, Comte S, Rodgers M, Heineman B, Maratos-Flier E, Herman M, Dushay J. Fibroblast growth factor 21 and fructose dynamics in humans. Obes Sci Pract. 2018 Sep 4;4(5):483-489. doi: 10.1002/osp4.295. Erratum in: Obes Sci Pract. 2019 Feb

19;5(1):91. Flier, E M [corrected to Maratos-Flier, E]. PMID: 30338119; PMCID: PMC6180711.

Ministério da Saúde (BR). Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2013.

Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro. Portaria nº 424, de 19 de Março de 2013. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Diário Oficial da União 2013; 28 jun.

Ministério da Saúde (BR). Vigitel Brasil 2019. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf> Acesso em: 15 jan. 2021.

Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, Thomas M, Wells JM, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. Curr Opin Microbiol. 2013 Jun;16(3):255-61. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23831042.

Moazzami K, Lima BB, Sullivan S, Shah A, Bremner JD, Vaccarino V. Independent and joint association of obesity and metabolic syndrome with depression and inflammation. Health Psychol. 2019 Jul;38(7):586-595. doi: 10.1037/hea0000764. Epub 2019 May 23. PMID: 31120270; PMCID: PMC6626601.

Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, Khandpur N, Cediel G, Neri D, Martinez-Steele E, Baraldi LG, Jaime PC. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutr. 2019 Apr;22(5):936-941. doi: 10.1017/S1368980018003762. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30744710.

Moraes ADS, Padovani RDC, La Scala Teixeira CV, Cuesta MGS, Gil SDS, de Paula B, Dos Santos GM, Gonçalves RT, Dâmaso AR, Oyama LM, Gomes RJ, Caranti DA. Cognitive Behavioral Approach to Treat Obesity: A Randomized Clinical Trial. Front Nutr. 2021 Feb 18;8:611217. doi: 10.3389/fnut.2021.611217. PMID: 33681273; PMCID: PMC7929974.

Mtintsilana A, Micklesfield LK, Chorell E, Olsson T, Shivappa N, Hebert JR, Kengne AP, Goedecke JH. Adiposity Mediates the Association between the Dietary Inflammatory Index and Markers of Type 2 Diabetes Risk in Middle-Aged Black South African Women. Nutrients. 2019 May 31;11(6):1246. doi: 10.3390/nu11061246. PMID: 31159253; PMCID: PMC6628082.

Muhammad HFL, van Baak MA, Mariman EC, Sulistyoningrum DC, Huriyati E, Lee YY, Wan Muda WAM. Dietary Inflammatory Index Score and Its Association with Body Weight, Blood Pressure, Lipid Profile, and Leptin in Indonesian Adults. Nutrients. 2019 Jan 11;11(1):148. doi: 10.3390/nu11010148. PMID: 30641979; PMCID: PMC6356884.

Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. Curr Obes Rep. 2016 Dec;5(4):413-423. doi: 10.1007/s13679-016-0237-4. PMID: 27739007; PMCID: PMC5097076.

Münzberg H, Flier JS, Bjørbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. Endocrinology. 2004 Nov;145(11):4880-9. doi: 10.1210/en.2004-0726. Epub 2004 Jul 22. PMID: 15271881.

Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Dietary Inflammatory Index and its Association with the Risk of Cardiovascular Diseases, Metabolic Syndrome, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2018 May;50(5):345-358. doi: 10.1055/a-0596-8204. Epub 2018 May 3. PMID: 29723899.

Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Livingstone KM, Celis-Morales C, Marsaux CF, Macready AL, Fallaize R, O'Donovan CB, Forster H, Woolhead C, Moschonis G, Lambrinou CP, Jarosz M, Manios Y, Daniel H, Gibney ER, Brennan L, Walsh MC, Drevon CA, Gibney M, Saris WHM, Lovegrove JA, Mathers JC, Martinez JA. Higher vegetable protein consumption, assessed by an isoenergetic macronutrient exchange model, is associated with a lower presence of overweight and obesity in the web-based Food4me European study. Int J Food Sci Nutr. 2019 Mar;70(2):240-253. doi: 10.1080/09637486.2018.1492524. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30049236.

Netto BD, Bettini SC, Clemente AP, Ferreira JP, Boritza K, Souza Sde F, Von der Heyde ME, Earthman CP, Dâmaso AR. Roux-en-Y gastric bypass decreases pro-inflammatory and thrombotic biomarkers in individuals with extreme obesity. Obes Surg. 2015 Jun;25(6):1010-8. doi: 10.1007/s11695-014-1484-7. PMID: 25403776.

Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK, Touvier M, Graffouillère L, Shivappa N, Hébert JR, Wirth MD, Hercberg S, Galan P, Julia C, Kesse-Guyot E. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Nov;25(11):988-96. doi: 10.1016/j.numecd.2015.09.002. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26482566.

Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kenngott HG, Bokhary L, Schmid M, von Frankenberg M, Fischer L, Mueller S, Müller-Stich BP. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up : BariScan Study. Obes Surg. 2018 May;28(5):1342-1350. doi: 10.1007/s11695-017-3012-z. PMID: 29119336.

Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, Bianco A, Daniele A. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25110685; PMCID: PMC4109424.

Nilson EAF, Andrade RDCS, de Brito DA, de Oliveira ML. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018 [Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018Costos atribuibles a la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018]. Rev Panam Salud Publica. 2020 Apr 10;44:e32. Portuguese. doi: 10.26633/RPSP.2020.32. PMID: 32284708; PMCID: PMC7147115.

Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist

Circumference and Waist-Hip Ratio. Eur J Clin Nutr. 2010 Jan;64(1):2-5. doi: 10.1038/ejcn.2009.139. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19935820.

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nat Med. 2009 Aug;15(8):914-20. doi: 10.1038/nm.1964. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633658.

Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. Sleep Health. 2017 Oct;3(5):383-388. doi: 10.1016/j.sleh.2017.07.013. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28923198; PMCID: PMC5714285.

Oliveira TMS, Bressan J, Pimenta AM, Martínez-González MÁ, Shivappa N, Hébert JR, Hermsdorff HHM. Dietary inflammatory index and prevalence of overweight and obesity in Brazilian graduates from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project). Nutrition. 2020 Mar;71:110635. doi: 10.1016/j.nut.2019.110635. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31881508.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):85-97. doi: 10.1038/nri2921. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21252989; PMCID: PMC3518031.

Pajecki D, Dantas ACB, Kanaji AL, de Oliveira DRCF, de Cleva R, Santo MA. Bariatric surgery in the elderly: a randomized prospective study comparing safety of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass (BASE Trial). Surg Obes Relat Dis. 2020 Oct;16(10):1436-1440. doi: 10.1016/j.soard.2020.05.030. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32753300.

Pan WW, Myers MG Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. Nat Rev Neurosci. 2018 Feb;19(2):95-105. doi: 10.1038/nrn.2017.168. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29321684.

Park CH, Nam SJ, Choi HS, Kim KO, Kim DH, Kim JW, Sohn W, Yoon JH, Jung SH, Hyun YS, Lee HL; Korean Research Group for Endoscopic Management of Metabolic Disorder and Obesity. Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Obes Surg. 2019 Jul;29(7):2180-2190. doi: 10.1007/s11695-019-03831-6. PMID: 31037599.

Parker-Duffen JL, Walsh K. Cardiometabolic effects of adiponectin. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;28(1):81-91. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.001. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24417948; PMCID: PMC3905311.

Pascual RW, Phelan S, La Frano MR, Pilolla KD, Griffiths Z, Foster GD. Diet Quality and Micronutrient Intake among Long-Term Weight Loss Maintainers. Nutrients. 2019 Dec 13;11(12):3046. doi: 10.3390/nu11123046. PMID: 31847176; PMCID: PMC6950482.

Passos CMD, Maia EG, Levy RB, Martins APB, Claro RM. Association between the price of ultra-processed foods and obesity in Brazil. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020

Apr 12;30(4):589-598. doi: 10.1016/j.numecd.2019.12.011. Epub 2019 Dec 30. PMID: 32139251.

Pérez-Martí A, Garcia-Guasch M, Tresserra-Rimbau A, Carrilho-Do-Rosário A, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Lamuela-Raventós R, Marrero PF, Haro D, Relat J. A low-protein diet induces body weight loss and browning of subcutaneous white adipose tissue through enhanced expression of hepatic fibroblast growth factor 21 (FGF21). Mol Nutr Food Res. 2017 Aug;61(8). doi: 10.1002/mnfr.201600725. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28078804.

Peters SA, Singhateh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2016 May;248:123-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27016614.

Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Pirâmide Alimentar Adaptada: guia para escolha dos alimentos. [Adapted Food Pyramid: a guide for a right food choice]. Rev. Nutr. Campinas 1999 jan./abr;12(1): 65-80. Portuguese.

Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. Metabolism. 2018 Feb;79:97-107. doi: 10.1016/j.metabol.2017.12.010. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307519.

Phillips CM, Chen LW, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, Mensink-Bout SM, Polanska K, Mancano G, Suderman M, Shivappa N, Hébert JR. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. Nutrients. 2019 Aug 12;11(8):1873. doi: 10.3390/nu11081873. PMID: 31408965; PMCID: PMC6722630.

Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. Clin Nutr. 2018 Oct;37(5):1485-1491. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.029. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28912008.

Pinto SL, Juvanhol LL, da Silva A, Shivappa N, Hébert JR, Bressan J. The Preoperative Dietary Inflammatory Index Predicts Changes in Cardiometabolic Risk Factors After 12 Months of Roux-en-Y Gastric Bypass. Obes Surg. 2020 Oct;30(10):3932-3939. doi: 10.1007/s11695-020-04756-1. PMID: 32514776.

Pomerri F, Liberati L, Curtolo S, Muzzio PC. Adjustable silicone gastric banding for obesity. Gastrointest Radiol. 1992 Summer;17(3):207-10. doi: 10.1007/BF01888549. PMID: 1612302.

Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. Lancet. 2020 Jan 4;395(10217):65-74. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32497-3. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31852602; PMCID: PMC7179702.

Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. Obesity

(Silver Spring). 2010 Nov;18(11):2191-8. doi: 10.1038/oby.2010.59. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339361; PMCID: PMC3033570.

Previdelli ÁN, Caesar de Andrade S, Pires MM, Ferreira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. [A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population]. Rev Saúde Pública 2011;45(4):794-8

Pugliese D, Melfa F, Guarino E, Cascardi E, Maggi M, Ferrari E, Maiorano E. Histopathological Features of Tissue Alterations Induced by Cryolipolysis on Human Adipose Tissue**.** Aesthet Surg J. 2020 Jun 15;40(7):761-766. doi: 10.1093/asj/sjaa035. PMID: 32240286.

Rabieian R, Boshtam M, Zareei M, Kouhpayeh S, Masoudifar A, Mirzaei H. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis. J Cell Biochem. 2018 Jan;119(1):17-27. doi: 10.1002/jcb.26146. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28520219.

Rachakonda V, Wills R, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J. Differential Impact of Weight Loss on Nonalcoholic Fatty Liver Resolution in a North American Cohort with Obesity. Obesity (Silver Spring). 2017 Aug;25(8):1360-1368. doi: 10.1002/oby.21890. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605159.

Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. J Acad Nutr Diet. 2016 Jan;116(1):129-147. doi: 10.1016/j.jand.2015.10.031. PMID: 26718656.

Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. Obes Res. 2003 Dec;11(12):1488-94. doi: 10.1038/oby.2003.199. PMID: 14694213.

Rosenbaum M, Leibel RL. Adaptive thermogenesis in humans. Int J Obes (Lond). 2010 Oct;34 Suppl 1(0 1):S47-55. doi: 10.1038/ijo.2010.184. PMID: 20935667; PMCID: PMC3673773.

Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M, Cedernaes J, Heurling K, Johansson HE, Iggman D, Wilking H, Larsson A, Eriksson O, Johansson L, Straniero S, Rudling M, Antoni G, Lubberink M, Orho-Melander M, Borén J, Ahlström H, Risérus U. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):6207-6219. doi: 10.1210/jc.2019-00160. PMID: 31369090; PMCID: PMC6839433.

Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hébert JR, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Rekondo J, Fernández-Crehuet J, Fiol M, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Pinto X, Martínez JA, Ros E, Estruch R, Martínez-González MA. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. Br J Nutr. 2015 Mar 28;113(6):984-95. doi: 10.1017/S0007114514004401. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25720588; PMCID: PMC4870040.

Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. Int J Mol Sci. 2016 Aug 3;17(8):1265. doi: 10.3390/ijms17081265. PMID: 27527152; PMCID: PMC5000663.

Ruiz-Saavedra S, Salazar N, Suárez A, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, González S. Comparison of Different Dietary Indices as Predictors of Inflammation, Oxidative Stress and Intestinal Microbiota in Middle-Aged and Elderly Subjects. Nutrients. 2020 Dec 15;12(12):3828. doi: 10.3390/nu12123828. PMID: 33333806; PMCID: PMC7765160.

Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. Immunology. 2018 Dec;155(4):407-417. doi: 10.1111/imm.13002. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30229891; PMCID: PMC6230999.

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002 Sep;123(3):745-50. doi: 10.1053/gast.2002.35354. PMID: 12198701.

Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. Eur J Ultrasound. 2001 Dec;14(2-3):121-8. doi: 10.1016/s0929-8266(01)00153-7. PMID: 11704429.

Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, March CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. Diab Vasc Dis Res. 2013 Jul;10(4):346-52. doi: 10.1177/1479164113479809. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23624761; PMCID: PMC5858929.

San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. Nat Rev Endocrinol. 2020 Jun;16(6):305-320. doi: 10.1038/s41574-020-0346-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32235875.

Samms RJ, Lewis JE, Norton L, Stephens FB, Gaffney CJ, Butterfield T, Smith DP, Cheng CC, Perfield JW 2nd, Adams AC, Ebling FJP, Tsintzas K. FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;102(10):3806-3813. doi: 10.1210/jc.2017-01257. PMID: 28938434; PMCID: PMC5630254.

Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C, Hoffmann G, Bechthold A, Boeing H, Schwingshackl L. Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Adv Nutr. 2019 Mar 1;10(2):205-218. doi: 10.1093/advances/nmy092. PMID: 30801613; PMCID: PMC6416048.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60135-9. Epub 2011 May 9. PMID: 21561658.

Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. Nutr Hosp. 2013 Sep;28 Suppl 5:32-43. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6916. PMID: 24010742.

Shiba CK, Dâmaso AR, Rhein SO, Machado PP, Masquio DCL, Oyama LM, Lombardi JAB, Duca LL, Tock L, Oliveira GI, Campos RMDS. Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women. Nutr Hosp. 2020 Jul 13;34(3):456-464. English. doi: 10.20960/nh.02777. PMID: 32207312.

Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, Grosso G. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. Nutrients. 2018 Feb 12;10(2):200. doi: 10.3390/nu10020200. PMID: 29439509; PMCID: PMC5852776.

Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, Michels N, Arouca A, González-Gil E, Frederic G, González-Gross M, Castillo MJ, Manios Y, Kersting M, Gunter MJ, De Henauw S, Antonios K, Widhalm K, Molnar D, Moreno L, Huybrechts I. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. Mol Nutr Food Res. 2017 Jun;61(6):10.1002/mnfr.201600707. doi: 10.1002/mnfr.201600707. Epub 2017 Feb 22. PMID: 27981781; PMCID: PMC5517083.

Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr. 2014 Aug;17(8):1689-96. doi: 10.1017/S1368980013002115. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23941862; PMCID: PMC3925198.

Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Thomsen HS, Madsbad S, Larsen TM, Haugaard SB, Krarup T. A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA_{1c} and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2019 Nov;62(11):2066-2078. doi: 10.1007/s00125-019-4956-4. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31338545.

Singh P, Subramanian A, Adderley N, Gokhale K, Singhal R, Bellary S, Nirantharakumar K, Tahrani AA. Impact of bariatric surgery on cardiovascular outcomes and mortality: a population-based cohort study. Br J Surg. 2020 Mar;107(4):432-442. doi: 10.1002/bjs.11433. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965568.

Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. Nutrition. 1993 Sep-Oct;9(5):480-91; discussion 480, 492. PMID: 8286893.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq. Bras. De Card. 2005; 84(Supl.1):1-28.

Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. Front Psychol. 2014 May 13;5:434. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00434. PMID: 24860541; PMCID: PMC4026680.

Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. doi: 10.1038/nature16504. PMID: 26762459; PMCID: PMC4850918.

St-Onge MP, Pizinger T, Kovtun K, RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. Eur J Clin Nutr. 2019 Jul;72(Suppl 1):76-82. doi: 10.1038/s41430-018-0312-x. PMID: 30487565; PMCID: PMC6538463.

Straub L, Wolfrum C. FGF21, energy expenditure and weight loss - How much brown fat do you need? Mol Metab. 2015 Jun 25;4(9):605-9. doi: 10.1016/j.molmet.2015.06.008. PMID: 26413466; PMCID: PMC4563019.

Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, Brinsden H, Calvillo A, De Schutter O, Devarajan R, Ezzati M, Friel S, Goenka S, Hammond RA, Hastings G, Hawkes C, Herrero M, Hovmand PS, Howden M, Jaacks LM, Kapetanaki AB, Kasman M, Kuhnlein HV, Kumanyika SK, Larijani B, Lobstein T, Long MW, Matsudo VKR, Mills SDH, Morgan G, Morshed A, Nece PM, Pan A, Patterson DW, Sacks G, Shekar M, Simmons GL, Smit W, Tootee A, Vandevijvere S, Waterlander WE, Wolfenden L, Dietz WH. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):791-846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8. Epub 2019 Jan 27. Erratum in: Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):746. PMID: 30700377.

Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, Pons A, Tur JA. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. Nutrients. 2018 Jan 10;10(1):62. doi: 10.3390/nu10010062. PMID: 29320413; PMCID: PMC5793290.

Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Orellana-Gavaldà JM, Hernández M, Sabench F, Porras JA, Llutart J, Martinez S, Aguilar C, Del Castillo D, Richart C. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2013 Nov;23(11):1790-8. doi: 10.1007/s11695-013-1033-9. PMID: 23832521.

Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. Front Physiol. 2019 Apr 17;10:419. doi: 10.3389/fphys.2019.00419. PMID: 31057418; PMCID: PMC6478891.

Tiggemann M, Kemps E. The phenomenology of food cravings: the role of mental imagery. Appetite. 2005 Dec;45(3):305-13. doi: 10.1016/j.appet.2005.06.004. Epub 2005 Aug 19. PMID: 16112776.

Tobin LM, Mavinkurve M, Carolan E, Kinlen D, O'Brien EC, Little MA, Finlay DK, Cody D, Hogan AE, O'Shea D. NK cells in childhood obesity are activated, metabolically stressed, and functionally deficient. JCI Insight. 2017 Dec 21;2(24):e94939. doi: 10.1172/jci.insight.94939. PMID: 29263296; PMCID: PMC5752310.

Tremblay A, Chaput JP. Adaptive reduction in thermogenesis and resistance to lose fat in obese men. Br J Nutr. 2009 Aug;102(4):488-92. doi: 10.1017/S0007114508207245. PMID: 19660148.

Tuomi K, Logomarsino JV. Bacterial Lipopolysaccharide, Lipopolysaccharide-Binding Protein, and Other Inflammatory Markers in Obesity and After Bariatric Surgery. Metab Syndr Relat Disord. 2016 Aug;14(6):279-88. doi: 10.1089/met.2015.0170. Epub 2016 May 26. PMID: 27228236.

Uitte de Willige S, Keane FM, Bowen DG, Malfliet JJMC, Zhang HE, Maneck B, McCaughan GW, Leebeek FWG, Rijken DC, Gorrell MD. Circulating fibroblast activation protein activity and antigen levels correlate strongly when measured in liver disease and coronary heart disease. PLoS One. 2017 Jun 5;12(6):e0178987. doi: 10.1371/journal.pone.0178987. PMID: 28582421; PMCID: PMC5459491.

Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. Eur J Clin Invest. 2018 Sep;48(9):e12997. doi: 10.1111/eci.12997. Epub 2018 Aug 3. PMID: 29995306.

Unamuno X, Izaguirre M, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Valentí V, Moncada R, Silva C, Salvador J, Portincasa P, Frühbeck G, Catalán V. Increase of the Adiponectin/Leptin Ratio in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass. Nutrients. 2019 Sep 3;11(9):2069. doi: 10.3390/nu11092069. PMID: 31484347; PMCID: PMC6770152.

Valenzano A, Tartaglia N, Ambrosi A, Tafuri D, Monda M, Messina A, Sessa F, Campanozzi A, Monda V, Cibelli G, Messina G, Polito R. The Metabolic Rearrangements of Bariatric Surgery: Focus on Orexin-A and the Adiponectin System. J Clin Med. 2020 Oct 16;9(10):3327. doi: 10.3390/jcm9103327. PMID: 33081283; PMCID: PMC7602946.

Van Baak MA, Astrup A. Consumption of sugars and body weight. Obes Rev. 2009 Mar;10 Suppl 1:9-23. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00561.x. PMID: 19207532.

van de Wall E, Leshan R, Xu AW, Balthasar N, Coppari R, Liu SM, Jo YH, MacKenzie RG, Allison DB, Dun NJ, Elmquist J, Lowell BB, Barsh GS, de Luca C, Myers MG Jr, Schwartz GJ, Chua SC Jr. Collective and individual functions of leptin receptor modulated neurons controlling metabolism and ingestion. Endocrinology. 2008 Apr;149(4):1773-85. doi: 10.1210/en.2007-1132. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18162515; PMCID: PMC2276717.

Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Mouw T, May AM, Travier N, Luan J, Wareham N, Slimani N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Cottet V, Palli D, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Rodriguez L, Sanchez MJ, Amiano P, Barricarte A, Huerta JM, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita B, Büchner FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Hermann S, Boeing H, Buijsse B, Johansson I, Hellstrom V, Manjer J, Wirfält E, Jakobsen MU, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Engeset D, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH. Meat consumption and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA study. Am J Clin Nutr. 2010 Aug;92(2):398-407. doi: 10.3945/ajcn.2009.28713. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20592131.

Viel S, Besson L, Charrier E, Marçais A, Disse E, Bienvenu J, Walzer T, Dumontet C. Alteration of Natural Killer cell phenotype and function in obese individuals. Clin Immunol. 2017 Apr;177:12-17. doi: 10.1016/j.clim.2016.01.007. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26794911.

Vinales KL, Begaye B, Bogardus C, Walter M, Krakoff J, Piaggi P. FGF21 Is a Hormonal Mediator of the Human "Thrifty" Metabolic Phenotype. Diabetes. 2019 Feb;68(2):318-323. doi: 10.2337/db18-0696. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30257977; PMCID: PMC6341300.

Voglino C, Tirone A, Ciuoli C, Benenati N, Paolini B, Croce F, Gaggelli I, Vuolo ML, Cuomo R, Grimaldi L, Vuolo G. Cardiovascular Benefits and Lipid Profile Changes 5 Years After Bariatric Surgery: A Comparative Study Between Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass. J Gastrointest Surg. 2020 Dec;24(12):2722-2729. doi: 10.1007/s11605-019-04482-9. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31845146.

Wang N, Zhao TT, Li SM, Sun X, Li ZC, Li YH, Li DS, Wang WF. Fibroblast Growth Factor 21 Exerts its Anti-inflammatory Effects on Multiple Cell Types of Adipose Tissue in Obesity. Obesity (Silver Spring). 2019 Mar;27(3):399-408. doi: 10.1002/oby.22376. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30703283.

Wang Y, Tang B, Long L, Luo P, Xiang W, Li X, Wang H, Jiang Q, Tan X, Luo S, Li H, Wang Z, Chen Z, Leng Y, Jiang Z, Wang Y, Ma L, Wang R, Zeng C, Liu Z, Wang Y, Miao H, Shi C. Improvement of obesity-associated disorders by a small-molecule drug targeting mitochondria of adipose tissue macrophages. Nat Commun. 2021 Jan 4;12(1):102. doi: 10.1038/s41467-020-20315-9. PMID: 33397994; PMCID: PMC7782823.

Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, Long MW, Gortmaker SL. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. N Engl J Med. 2019 Dec 19;381(25):2440-2450. doi: 10.1056/NEJMsa1909301. PMID: 31851800.

Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J, Ramos A, Våge V, Al-Sabah S, Brown W, Cohen R, Walton P, Himpens J. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):782-795. doi: 10.1007/s11695-018-3593-1. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421326.

Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, Mwangome M, Poullas MS, Yajnik CS, Demaio A. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. Lancet. 2020 Jan 4;395(10217):75-88. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32472-9. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31852605.

Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. Eur J Clin Nutr. 2017 Mar;71(3):340-344. doi: 10.1038/ejcn.2016.237. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27901037.

Williams KH, Viera de Ribeiro AJ, Prakoso E, Veillard AS, Shackel NA, Bu Y, Brooks B, Cavanagh E, Raleigh J, McLennan SV, McCaughan GW, Bachovchin WW, Keane FM, Zekry A, Twigg SM, Gorrell MD. Lower serum fibroblast activation protein shows promise in the exclusion of clinically significant liver fibrosis due to non-alcoholic fatty liver disease in diabetes and obesity. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Jun;108(3):466-72. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.024. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25836944.

Wingfield HL, Smith-Ryan AE, Woessner MN, Melvin MN, Fultz SN, Graff RM. Body composition assessment in overweight women: validation of air displacement plethysmography. Clin Physiol Funct Imaging. 2014 Jan;34(1):72-6. doi: 10.1111/cpf.12067. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23855413; PMCID: PMC4361892.

World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em: < https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Acesso em: 03 jan. 2021

World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995

Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. Acta Physiol (Oxf). 2012 Jun;205(2):194-208. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22226221.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011 Oct 7;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885731; PMCID: PMC3368382.

Yarmolinsky J, Bordin Barbieri N, Weinmann T, Ziegelmann PK, Duncan BB, Inês Schmidt M. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Sci Rep. 2016 Jan 27;6:17714. doi: 10.1038/srep17714. PMID: 26813008; PMCID: PMC4728395.

Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Oct;293(4):E1118-28. doi: 10.1152/ajpendo.00435.2007. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17666485.

Zahedi H, Djalalinia S, Asayesh H, Mansourian M, Esmaeili Abdar Z, Mahdavi Gorabi A, Ansari H, Noroozi M, Qorbani M. A Higher Dietary Inflammatory Index Score is

Associated with a Higher Risk of Incidence and Mortality of Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Prev Med. 2020 Feb 17;11:15. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_332_18. PMID: 32175055; PMCID: PMC7050224.

Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Wong RL, Chow WS, Tso AW, Lam KS, Xu A. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. Diabetes. 2008 May;57(5):1246-53. doi: 10.2337/db07-1476. Epub 2008 Feb 5. Erratum in: Diabetes. 2019 Jan;68(1):235. PMID: 18252893.

Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.

Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. Nutrients. 2018 Mar 17;10(3):365. doi: 10.3390/nu10030365. PMID: 29562591; PMCID: PMC5872783.

Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Nutr. 2007 Aug;86(2):285-300. doi: 10.1093/ajcn/86.2.285. PMID: 17684197.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a complex, multifactorial disease that has grown in a pandemic way and, consequently, the prevalence of associated comorbidities has also increased. There are several factors that contribute to the development and maintenance of obesity, considering eating habits, it appears that in recent years, the dietary inflammatory index has been associated with several diseases such as increased prevalence of obesity, cardiovascular risk, cancer, diabetes and liver disease. Different interventions are demonstrated in the literature for the treatment and control of obesity, among them, we verify that the performance of surgical procedure, such as gastric bypass in Y-de-Roux, has grown exponentially, mainly in Brazil. **Objectives:** To evaluate the dietary inflammatory index (E-DII), the histological alterations of the visceral adipose tissue, changes in the metabolic and inflammatory profile of adult patients with obesity undergoing bariatric surgery. **Methods:** 40 individuals were selected, of both sexes, aged between 18 and 50 years, BMI ≥ 35 kg/m² with associated comorbidity or BMI ≥ 40 kg/m² without associated comorbidity and with indication for bariatric surgery. All volunteers were submitted to anthropometric, body composition assessments, biochemical and food consumption analysis using a non-consecutive 3-day food record to assess the dietary inflammatory index and diet quality. **Results:** In the pre-surgical period, the prevalence of insulin resistance (72.5%), non-alcoholic liver steatosis (67,5%) and metabolic syndrome (45%) were observed. Negative associations were found between the diet quality index and E-DII, macronutrients and saturated fat; and positive associations between macronutrient intake and saturated fat with E-DII. Furthermore, it was verified that the higher consumption of carbohydrates and proteins contributed to the worsening of E-DII. We also found that the high consumption of lipids contributed to the worsening of the quality of the diet. After 3 months of bariatric surgery, there were reductions in anthropometric measures, increase in the skeletal muscle mass / body mass ratio; reduction in all lipid markers, liver enzyme gamma-glutamyl transferase, C-peptide, cardiovascular risk markers such as total cholesterol / HDL cholesterol and LDL cholesterol / HDL cholesterol ratios were observed; improved glucose metabolism with reduced HOMA-IR and triglyceride / HDL cholesterol ratio and increased insulin sensitivity. In addition to reducing the state of hyperleptinemia from 95% to 35%. There was an increase in the adiponectin / leptin ratio and in the FGF-21 concentration. It was observed that individuals who presented the E-DII more anti-inflammatory at the

pre-surgical period, had an increase in the adiponectin / leptin ratio after 3 months of the intervention and both (E-DII pro and anti-inflammatory) reduced the concentration of leptin. Associations between DII deltas with insulin, HOMA-IR, body fat and fat-free mass were verified. While, for the histopathological analysis of the visceral adipose tissue, it was identified that the individuals who presented more morphological alterations in the tissue had greater amounts of body fat and lesser amounts of fat-free mass. **Conclusions:** Higher E-DII values are associated with obesity, worse diet quality suggesting inadequate consumption of macronutrients and saturated fats. Furthermore, considering the effects of bariatric surgery as an obesity treatment strategy, our findings demonstrate that in the short term there is an improvement in the inflammatory profile of the diet and the inflammatory state of these individuals, in addition to the improvement in metabolic parameters. Thus, our results can contribute to clinical practices aimed at treating obesity.

Key words: Inflammation; Obesity, Dietary Inflammatory Index; Gastric Bypass; Visceral fat.

ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta, Histopatologia do Tecido Adiposo Visceral e Perfil Metabólico de Adultos com Obesidade submetidos à Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Pesquisador: Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22113819.0.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Biociências -Baixada Santista

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.817.356

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 1032/2019 (parecer final)

Trata-se de projeto de Mestrado de DANIELLE CRISTINA SEIVA.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico

Coorientadora: Profa. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes.

Projeto vinculado ao Departamento de Biociências, Campus Baixada Santista, UNIFESP.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (<PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1427753.pdf> 12/09/2019).

APRESENTAÇÃO:

Introdução: A obesidade é um problema de saúde mundial e dentre os fatores causais a inflamação sistêmica parece estar relacionada ao padrão dietético. Objetivos: Avaliar o índice inflamatório da dieta, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica Materiais e

Métodos: A população de estudo será composta por indivíduos com obesidade que serão encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica. Haverá ainda grupo controle de eutróficos composto por pacientes que serão encaminhados à colecistectomia. Avaliações de composição corporal, padrão alimentar da dieta, perfil inflamatório e metabólico e coleta de amostras do tecido adiposo visceral para posterior análise histopatológica serão realizadas.
Resultados Esperados: Espera-se identificar possíveis associações entre o padrão inflamatório da dieta com marcadores inflamatórios da obesidade (adiponectina e leptina), alterações do perfil lipídico, metabolismo da glicose e do tecido adiposo visceral. Ainda, acredita-se que a melhora do padrão alimentar da dieta, bem como dos parâmetros bioquímicos avaliados apresentarão resultados satisfatórios de melhora após período de 6 meses que segue do procedimento de cirurgia bariátrica e metabólica na população investigada.

HIPÓTESE: Sabe-se que obesidade é uma doença crônica não transmissível, caracterizada pelo excesso de gordura corporal associada à um baixo grau de inflamação crônica que predispõe o desenvolvimento de inúmeras comorbidades associadas. Dados epidemiológicos indicam um acometimento alarmante da população mundial, com idades cada vez mais precoce, sugerindo assim a obesidade como um grave problema de saúde pública. Diversos fatores parecem contribuir com a redução ou agravamento do estado inflamatório na obesidade, dentre eles a dieta vem sendo recentemente elucidada devido ao seu potencial papel pró/anti-inflamatório da dieta. Assim, visando estabelecer o potencial inflamatório de um padrão alimentar global, foi criado o índice inflamatório dietético, considerado um importante indicador da contribuição dos fatores alimentares para o estado inflamatório do indivíduo. De fato, a literatura demonstra diversos estudos que investigam o potencial inflamatório da dieta em diferentes populações e condições, entretanto é relevante destacar que até o presente momento não há dados na literatura que suportam essa possível interação. Assim, nós hipotetizamos a possível associação do perfil inflamatório da dieta nas alterações histopatológicas do tecido adiposo visceral e perfil metabólico de adultos com obesidade, sugerindo assim, uma importante área de investigação a ser explorada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o índice inflamatório da dieta, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador(a) declara:

Riscos: Não serão proporcionados riscos e desconfortos além daqueles proporcionados pela cirurgia. No caso de algum desconforto no momento pós-operatório, a equipe encarregada dos cuidados tomará as devidas medidas. Durante o procedimento de coleta sanguínea, caso o voluntário venha a se mal, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-estar passar.

Benefícios: Os benefícios esperados relacionados a sua participação serão: avaliação completa da composição corporal, do padrão de ingestão alimentar e avaliação de parâmetros metabólicos, inflamatórios e perfil lipídico, além do acompanhamento constante por profissionais qualificados até o final da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Intervenção/Experimental.

LOCAL:

PARTICIPANTES: 75 adultos (30 cirurgia de colecistectomia e 45 cirurgia bariátrica).

Critério de Inclusão: Pacientes com diagnóstico de obesidade com indicação de cirurgia bariátrica e metabólica e pacientes eutróficos com indicação de colecistectomia, com idade maior que 18 anos e menor que 50 anos, ambos os sexos, com índice de massa corporal (IMC) 40 ou 35 com comorbidades, ou IMC entre 18,5 e 24,9 para o grupo controle eutróficos.

Critério de Exclusão: Não serão incluídos no estudo indivíduos que apresentarem doenças psiquiátricas, alcoolismo crônico, história de doenças renais e cardíacas, doenças clínicas descompensadas, uso de suplementação de vitaminas, diagnóstico de obesidade decorrente de doenças genéticas e indivíduos com distúrbios de locomoção (devido ao repouso no leito).

PROCEDIMENTOS:

Este projeto integra uma linha de pesquisa clínica, que tem como principal objetivo a avaliação clínica, morfológica, respiratória e metabólico-inflamatória de pacientes com obesidade encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica. O projeto guarda-chuva foi submetido ao comitê de ética em pesquisa junto a Plataforma Brasil, sendo aprovado sob o nº 503.590.

População de Estudo: serão recrutados pacientes com diagnóstico de obesidade com IMC 40 (independente da presença de comorbidades) ou 35 com comorbidade associadas à obesidade

(Diabetes Mellitus, HAS, Dislipidemia, Doença Arterial Coronariana, Pseudotumor Cerebral, AOS, Asma, Estase venosa, Incontinência Urinária Severa, Artrite Debilitante, Doença do Refluxo Gastroesofágico e Esteatose Hepática Não Alcoólica) com indicação para realização de cirurgia bariátrica e metabólica (de preferência com a técnica do bypass gástrico), acompanhados pela Clínica G2 Health. Um grupo controle eutrófico será constituído por pacientes que serão encaminhados ao procedimento de colecistectomia, sendo um procedimento eletivo, que não possui quadros inflamatórios ou metabólicos que alterem as variáveis que serão mensuradas.

Avaliações e diagnósticos:

- Diagnóstico Clínico;
- Diagnóstico da Composição Corporal;
- Avaliação da ingestão alimentar;
- Coleta e Análise Sanguínea;
- Análises histopatológicas (tecido adiposo visceral será coletado no momento intraoperatório da região circundante do trato gastrointestinal que ocorrerá a manipulação cirúrgica, sendo retirado aproximadamente 1 g de gordura. Após a dissecção do tecido, ele será lavado em PBS 1X gelado para retirada do conteúdo hemático, se houver. Posteriormente o tecido será colocado em 10% formol tamponado).

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1-Foram apresentados adequadamente os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma.

2- O modelo do TCLE foi apresentado pelo pesquisador (TCLE_Projeto_Danielle.pdf).

Recomendações:

SEM RECOMENDAÇAO

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 3689287 de 07 de Novembro de 2019. PROJETO APROVADO.

PENDÊNCIA 1. No projeto consta: “Este projeto integra uma linha de pesquisa clínica, que tem como principal objetivo a avaliação clínica, morfológica, respiratória e metabólico-inflamatória de pacientes com obesidade encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica. O projeto guarda-chuva

foi submetido ao comitê de ética em pesquisa junto a Plataforma Brasil, sendo aprovado sob o nº 503.590". É necessário anexar na Plataforma Brasil:

- Parecer de aprovação do Cep do projeto guarda-chuva.

O parecer de aprovação do Cep do projeto guarda-chuva foi anexado juntamente com os demais documentos solicitados.

- TCLE do projeto guarda-chuva.

O TCLE projeto guarda-chuva foi anexado juntamente com os demais documentos solicitados.

- Carta do pesquisador responsável pelo projeto guarda-chuva na qual conste que a presente pesquisa e a aluna de Mestrado integram o mesmo.

Foi anexada a carta elaborada pelo pesquisador responsável do projeto guarda-chuva intitulado "Avaliação do fluxo autofágico em resposta ao estresse celular dos tecidos musculoesquelético e adiposo em pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono" (Projeto CEP/UNIFESP n: 0765/2018) aprovado sob o Número do Parecer: 2.906.670, na qual consta que a presente pesquisa e aluna de Mestrado Danielle Cristina Seiva integram o mesmo "projeto guarda-chuva".

PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 2. Incluir no projeto detalhado no tópico "Coleta e Análise Sanguínea" (página 16) qual volume de sangue será coletado.

No Tópico "Coleta e Análise Sanguínea" foi identificado que o volume de sangue coletado será de 18ml.

"6.4.4 Coleta e Análise Sanguínea

Amostras de sangue serão coletadas após jejum de 8 horas, por punção periférica da veia do antebraço, por profissional treinado e habilitado. Será coletado um volume de 18ml de sangue. O material coletado será centrifugado à 3400 rpm para obtenção de soro e plasma, usando tubos apropriados. Serão utilizados métodos laboratoriais de análise por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para as dosagens de adiponectina e leptina. O colesterol total e frações,

triglicérides, insulina e glicemia serão avaliados pelo método comparativo colorimétrico enzimático. Todas as avaliações serão realizadas utilizando kits comerciais seguindo as recomendações dos fabricantes."
PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 3. Em relação ao sangue e tecido adiposo, é necessário dar mais dados:

3.a) Em que local serão estocadas e em que condições?

O local e as condições nas quais as amostras serão armazenadas foram descritas no projeto detalhado conforme texto a seguir:

"6.4.6 Armazenamento das Amostras Biológicas
As amostras de material biológico (soro e plasma) obtidas a partir da coleta sanguínea serão armazenadas em alíquotas de 1ml devidamente identificadas e alocadas em freezer -80ºC para posteriores análises bioquímicas na sala de Biofreezer do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, localizado na rua Botucatu nº 862, Vila Clementino – São Paulo/ SP. Para as amostras de tecido adiposo, essas serão armazenadas em recipientes apropriados, em 10% formalina tamponada para posteriores análises histopatológicas. Os tubos serão mantidos em local fresco, arejado e com acesso restrito aos pesquisadores no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo."

3.b) O que será feito com o material biológico após sua utilização, ele será descartado ou armazenado para estudos futuros? Caso o material seja armazenado, isto deverá ser citado no TCLE, com a informação de que caso seja utilizado posteriormente, em outro estudo, pra fins não relacionados aos objetivos deste projeto, o participante será informado para solicitação de permissão.

Informações referente a utilização do material biológico para futuros estudos foram incorporadas no TCLE conforme solicitado. Segue abaixo a descrição incluída no TCLE.

"Após a utilização do material biológico (soro, plasma e tecido adiposo) coletado para as análises bioquímicas e histológicas do presente estudo, os mesmos serão armazenados em condições

apropriadas e caso seja utilizado para pesquisas futuras, você será informado e solicitado a permissão para utilização do material."
PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 4. Esclarecer se todos os procedimentos da pesquisa serão realizados na Clínica G2 Health.

Os procedimentos realizados na Clínica G2 Health serão somente o recrutamento dos voluntários para participar do estudo. Todos os demais procedimentos descritos no projeto de pesquisa serão executados nas dependências da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Campus Vila Clementino. O detalhamento do local de realização dos procedimentos foi destacado no projeto:

"Todos os voluntários realizarão as mesmas baterias de testes, nas mesmas condições, sempre pelo mesmo avaliador. Os voluntários receberão o TCLE no qual encontrará todas as informações sobre possíveis riscos e benefícios esperados relacionados à participação neste projeto. As avaliações descritas a seguir serão realizadas nas dependências na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia Campus Vila Clementino. Rua Botucatu 862, São Paulo - SP - CEP: 04023062."
PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 5. Será necessário anexar na Plataforma Brasil uma carta de ciência/autorização assinada pelo responsável pela Clínica G2 Health a respeito da pesquisa. O responsável deve autorizar o pesquisador a realizar a pesquisa. Digitalizar o documento e anexar na Plataforma Brasil.
A carta de ciência/autorização dos responsáveis pela Clínica G2Health a respeito da pesquisa foi anexada junto aos demais documentos na Plataforma Brasil.
PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 6. É necessário reescrever o campo "riscos" do formulário de informações básicas, pois conforme orientação da CONEP, sempre devem ser informados todos os riscos, por mínimo que sejam:

6.a) No que se refere à coleta de sangue, consta no campo riscos: “Durante o procedimento de coleta sanguínea, caso o voluntário venha a se mal, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-estar passar”. É necessário incluir os outros riscos da coleta de sangue como dor, tontura e hematoma no local puncionado.

As alterações foram realizadas conforme apresentado a seguir:

“Descrição dos desconfortos e riscos esperados
Não serão proporcionados riscos e desconfortos além daqueles proporcionados pela cirurgia. No caso de algum desconforto no momento pós-operatório, a equipe encarregada dos cuidados tomará as devidas medidas. Talvez, se você se sentir mal, e/ou apresentar tontura durante a coleta de sangue, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-estar passar. Além disso, você poderá apresentar leve dor e possível hematoma no local puncionado durante a coleta sanguínea. Durante a realização das avaliações para obtenção do diagnóstico clínico, vários questionamentos serão realizados e em momento futuro será solicitado que você preencha o registro alimentar de 3 dias. Estes procedimentos poderão ocasionar um mínimo cansaço. Informamos ainda que há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra.”

6.b) Incluir que existe risco de quebra de sigilo das informações dos participantes Exemplo: “Há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra.”

As alterações foram realizadas conforme apresentado a seguir:

“Descrição dos desconfortos e riscos esperados
Não serão proporcionados riscos e desconfortos além daqueles proporcionados pela cirurgia. No caso de algum desconforto no momento pós-operatório, a equipe encarregada dos cuidados tomará as devidas medidas. Talvez, se você se sentir mal, e/ou apresentar tontura durante a coleta de sangue, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-

estar passar. Além disso, você poderá apresentar leve dor e possível hematoma no local puncionado durante a coleta sanguínea. Durante a realização das avaliações para obtenção do diagnóstico clínico, vários questionamentos serão realizados e em momento futuro será solicitado que você preencha o registro alimentar de 3 dias. Estes procedimentos poderão ocasionar um mínimo cansaço. Informamos ainda que há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra."

6.c) Os participantes serão submetidos ao diagnóstico clínico que envolve vários questionamentos e também deverão preencher o registro alimentar de 3 dias. Estes procedimentos podem causar cansaço. As informações solicitadas foram incluídas no campo riscos do TCLE e estão apresentadas a seguir:

"Descrição dos desconfortos e riscos esperados
Não serão proporcionados riscos e desconfortos além daqueles proporcionados pela cirurgia. No caso de algum desconforto no momento pós-operatório, a equipe encarregada dos cuidados tomará as devidas medidas. Talvez, se você se sentir mal, e/ou apresentar tontura durante a coleta de sangue, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-estar passar. Além disso, você poderá apresentar leve dor e possível hematoma no local puncionado durante a coleta sanguínea. Durante a realização das avaliações para obtenção do diagnóstico clínico, vários questionamentos serão realizados e em momento futuro será solicitado que você preencha o registro alimentar de 3 dias. Estes procedimentos poderão ocasionar um mínimo cansaço. Informamos ainda que há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra."
PENDENCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 7. Com relação ao TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO
7.a) O TCLE deve ser conciso e de fácil compreensão por um indivíduo leigo, não sendo desejável a utilização de construções gramaticais complexas (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.23 e IV.1.

Conforme orientação, o TCLE foi reescrito deixando o texto conciso e de fácil compreensão para um indivíduo leigo.

b). Diante do exposto, solicita-se que este trecho “avaliar o índice inflamatório da dieta, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade” seja reescrito com uma linguagem clara e acessível para uma pessoa leiga.

Para facilitar a compreensão o TCLE foi reescrito alterando o trecho “avaliar o índice inflamatório da dieta, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade” para:

“Pretende-se verificar em dois momentos distintos (pré-cirurgia bariátrica e após 6 meses de realização do procedimento) o quanto os alimentos que você consome durante as refeições podem influenciar na função e na formação da gordura corporal localizada na região abdominal do seu corpo. Além disso, iremos verificar as possíveis associações do padrão alimentar com as possíveis alterações bioquímicas em exame laboratoriais (colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) de adultos com obesidade;”

7.b) Informar no TCLE o que será feito com o material biológico após sua utilização (será descartado? armazenado?). Se o material for armazenado, isto deverá ser citado no TCLE, com a informação de que caso seja utilizado posteriormente, para fins relacionados a este projeto, mas com outros objetivos de análise ou se for utilizado em outros estudos o participante será informado para solicitação de permissão.

As informações solicitadas foram incorporadas na versão atual do TCLE conforme apresentado a seguir:

“As amostras de material biológico (soro e plasma) obtidas a partir da coleta sanguínea serão armazenadas em alíquotas de 1ml em freezer -80ºC para posteriores análises bioquímicas. As amostras serão devidamente identificadas e alocadas na sala de biofreezer do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, localizado na rua Botucatu nº 862. As amostras de gordura (tecido adiposo visceral) serão armazenadas em recipientes apropriados, em 10% formalina tamponada para posteriores análises histopatológicas. Os tubos serão mantidos em local fresco, arejado e com acesso restrito aos pesquisadores no Departamento de Psicobiologia (UNIFESP). Caso o material biológico armazenado seja utilizado para pesquisas

futuras, você será informado e solicitado a permissão para utilização do material. Importante destacar que a qualquer momento você tem o direito, caso solicite, a ter acesso aos resultados dos exames realizados na pesquisa."

7.c) Informar no TCLE o motivo da coleta do tecido adiposo (que tipo de análise será feita com o material). Ressaltamos a necessidade de utilização de uma linguagem clara e acessível para uma pessoa leiga.

A informação referente a necessidade da coleta do tecido adiposo foi acrescentada na versão atual do TCLE, segue descrição abaixo:

"A coleta da gordura permitirá aos pesquisadores avaliar a constituição do tecido e suas funções e tentar associar com as variáveis investigadas do padrão alimentar e com a obesidade."

7.e) Incluir no TCLE a informação de que o participante tem o direito, caso solicite, a ter acesso aos resultados dos exames realizados (Resolução CNS nº 251 de 1997, item III.2.i).

A informação foi incluída no tópico "Procedimentos aos quais será submetido(a)" conforme descrito abaixo:

"...Importante destacar que a qualquer momento você tem o direito, caso solicite, a ter acesso aos resultados dos exames realizados na pesquisa."

7.f) Informar no TCLE se todos os procedimentos da pesquisa serão realizados na Clínica G2 Health e/ou outro local.

O local de realização dos procedimentos da pesquisa foi identificado no TCLE conforme descrito abaixo:

"Local onde será realizada a pesquisa: Todos os procedimentos da pesquisa serão realizados na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia Campus Vila Clementino. Rua Botucatu 862, São Paulo - SP - CEP: 04023062."

7.g) Todas as páginas do TCLE devem ser numeradas (Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS). Por exemplo, um TCLE com 4 páginas no total deve ser numerado desta forma: 1/4, 2/4, 3/4, 4/4.

As orientações foram aplicadas na versão atual do TCLE.

7.h) O campo para assinaturas somente deve ser colocado na última página do TCLE, nas demais

os campos são para rubricas. Colocar “rubrica do pesquisador” e “rubrica do participante” nas páginas 1/4, 2/4, 3/4.

As orientações foram aplicadas na versão atual do TCLE.

7.i) O CEP/UNIFESP mudou de endereço. Corrigir no TCLE. Novo endereço: Rua Botucatu, 740, cep 04023 -900, Vila Clementino, São Paulo/SP. E-mail <cep@unifesp.br>. Os telefones são 011-5571-1062 e 011-5539-7162; horário de atendimento telefônico e presencial: Segundas, Terças, Quintas e Sextas, das 9 às 12hs.

A alteração foi realizada no material.

PENDENCIA ATENDIDA

Pendencia 8 - citar o local aonde o estudo será realizado.

A solicitação foi incluída na primeira página do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme apresentado a seguir:

“Local onde será realizada a pesquisa: Todos os procedimentos da pesquisa serão realizados na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia Campus Vila Clementino. Rua Botucatu 862, São Paulo - SP - CEP: 04023062.”

PENDENCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1427753.pdf	30/12/2019 16:50:57		Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias.doc	30/12/2019 16:46:54	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	REGISTRO_3DIAS.pdf	03/12/2019 09:45:16	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Utilizacao_EspacoFisico.pdf	03/12/2019 09:42:23	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Sigilo_Dados.pdf	03/12/2019 09:40:19	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Participacao_Projeto.pdf	03/12/2019 09:39:11	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	TCLE_projeto_guardachuva.pdf	03/12/2019 09:33:30	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/12/2019 09:33:09	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Parecer_ProjetoGuardaChuva.pdf	03/12/2019 09:31:17	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_CONSUBSTANCIADO_Anterior.pdf	03/12/2019 09:28:22	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_2.pdf	03/12/2019 09:25:56	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	12/09/2019 11:16:02	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 31 de Janeiro de 2020

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta, Histopatologia do Tecido Adiposo Visceral e Perfil Metabólico de Adultos com Obesidade submetidos à Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Pesquisador: Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22113819.0.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Biociências -Baixada Santista

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.786.819

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP: 1032/2019

Trata-se de emenda (E1) ao projeto: Inclusão de dois momentos de reavaliações nos voluntários

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1764325_E1.pdf, de 08/06/2021).

BREVE APRESENTAÇÃO DO PROJETO:

Introdução: A obesidade é um problema de saúde mundial e dentre os fatores causais a inflamação sistêmica parece estar relacionada ao padrão dietético.

Objetivos: Avaliar o índice inflamatório da dieta, o processamento industrial e qualidade dos alimentos, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Materiais e Métodos: A população de estudo será composta por indivíduos com obesidade que serão encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica. Haverá ainda grupo controle de eutróficos composto por pacientes que serão encaminhados à colecistectomia. Avaliações de composição corporal, padrão alimentar da dieta, perfil inflamatório e metabólico e coleta de amostras do

tecido adiposo visceral para posterior análise histopatológica serão realizadas. Resultados Esperados: Espera-se identificar possíveis associações entre o padrão inflamatório da dieta, processamento industrial e qualidade dos alimentos com marcadores inflamatórios da obesidade (adiponectina e leptina), alterações do perfil lipídico, metabolismo da glicose e do tecido adiposo visceral.
Ainda, acredita-se que a melhora do padrão alimentar da dieta, bem como dos parâmetros bioquímicos avaliados apresentarão resultados satisfatórios de melhora após período de 3, 6 e 12 meses que segue do procedimento de cirurgia bariátrica e metabólica na população investigada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o índice inflamatório da dieta, o grau de processamento industrial e qualidade dos com alimentos, as alterações do tecido adiposo visceral e o perfil metabólico de pacientes adultos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

sem alteração em decorrência da emenda

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda (E1) ao projeto.

Justificativa para a emenda:

A presente emenda do projeto refere-se a inclusão de dois momentos de reavaliações (3 e 12 meses) nos voluntários que serão acompanhados no projeto de pesquisa. Inicialmente o estudo contemplava as avaliações realizadas no momento pré-cirúrgico e após 6 meses de intervenção. Entretanto, a inclusão desses dois novos momentos de reavaliações permitirá o acompanhamento mais detalhado das modificações das variáveis investigadas no estudo e os efeitos em longo prazo da cirurgia bariátrica. Ainda, foi incluído nas análises do perfil nutricional dos voluntários a identificação do processamento industrial dos alimentos (alimentos in natura ou minimamente processados; ingredientes culinários processados; alimentos processados e alimentos ultraprocessados) utilizando o sistema de classificação NOVA (Monteiro et al., 2019) e o cálculo do índice de qualidade da dieta associado ao Guia Alimentar Digital (IQD-GAD), o qual divide os alimentos em dois grupos: moderação, alimentos que em excesso podem ser prejudiciais, como açúcar, carnes processadas, grãos refinados e gordura animal; e grupo adequação, com alimentos fontes de

nutrientes e compostos bioativos, como frutas e vegetais (Caivano et al, 2019). Ressalta-se que a identificação do processamento industrial dos alimentos e a qualidade da dieta serão realizados a partir de inquéritos já propostos e previamente aprovados pelo Comitê de Ética, não sendo assim necessário a inclusão de nenhum outro instrumento de avaliação.

Informa-se que todas as inclusões sugeridas na presente emenda estão destacadas na escrita do projeto de pesquisa.

Por fim, reforça-se que a inclusão no estudo dos novos índices nutricionais bem como dos dois momentos de reavaliações, permitirá maior exploração de temática de investigação e irá fomentar ainda mais a discussão de nossos achados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados para a emenda:

1- Carta justificativa de emenda (Carta_Justificativa_Emenda_Projeto.docx)

2- TCLE (TCLE_CEP_Unifesp_emenda.pdf)

3- Projeto detalhado (Projeto_Mestrado_Danielle_Cristina_Seiva_emenda.pdf)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1761629_E1.pdf	08/06/2021 09:45:43		Aceito
Outros	Carta_Justificativa_Emenda_Projeto.docx	08/06/2021 09:43:43	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_Unifesp_emenda.pdf	08/06/2021 09:43:01	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Danielle_Cristina_Seiva_emenda.pdf	08/06/2021 09:42:33	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias.doc	30/12/2019 16:46:54	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	REGISTRO_3DIAS.pdf	03/12/2019	Raquel Munhoz da	Aceito

Continuação do Parecer: 4.786.819

Outros	REGISTRO_3DIAS.pdf	09:45:16	Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Utilizacao_EspacoFisico.pdf	03/12/2019 09:42:23	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Sigilo_Dados.pdf	03/12/2019 09:40:19	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Declaracao_Participacao_Projeto.pdf	03/12/2019 09:39:11	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	TCLE_projeto_guardachuva.pdf	03/12/2019 09:33:30	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Outros	Parecer_ProjetoGuardaChuva.pdf	03/12/2019 09:31:17	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_CONSUBSTANCIADO_Anterior.pdf	03/12/2019 09:28:22	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	12/09/2019 11:16:02	Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 17 de Junho de 2021

Assinado por:
Paula Midori Castelo Ferrua
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.br

Universidade Federal de São Paulo
Campus Baixada Santista
Instituto de Saúde e Sociedade
Departamento de Biociências

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta, Histopatologia do Tecido Adiposo Visceral e Perfil Metabólico de Adultos com Obesidade submetidos à Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Pesquisadores Responsáveis: Profa. Dra. Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico

Local onde será realizada a pesquisa: Todos os procedimentos da pesquisa serão realizados na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia Campus Vila Clementino. Rua Botucatu 862, São Paulo - SP - CEP: 04023062.

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa acima especificada. O convite está sendo feito a você porque apresenta diagnóstico de obesidade e será submetido ao procedimento de cirurgia bariátrica, ou porque você não apresenta diagnóstico de obesidade e será submetido à cirurgia de colecistectomia. Sua contribuição é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, todos os procedimentos envolvidos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados abaixo.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos, recusar-se a participar ou desistir de participar. Em todos esses casos você não será prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma. E o seu tratamento e acompanhamento clínico na equipe da clínica G2 Health para obesidade continuará da mesma forma mesmo que não queira participar ou dar continuidade na pesquisa.

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com as pesquisadoras responsáveis Profa. Dra. Raquel Munhoz da Silveira Campos Mônico, nos telefones +55 (13) 3229 0100, celular (11) 98894 3597 e e-mail raquel.munhoz@unifesp.br. Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo, situado na Rua Botucatu, 740, CEP 04023-900 – Vila Clementino, São Paulo/SP, telefones (11) 5571-1062 ou (11) 5539-7162, às segundas, terças, quintas e sextas, das 09:00 às 12:00hs ou pelo e-mail cep@unifesp.br.

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado). Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Após ser apresentado(a) e esclarecido(a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte como voluntário(a), você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias. Cada via também será rubricada em todas as páginas e assinada pelo pesquisador responsável, devendo uma via ficar com você, para que possa consultá-la sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

✓ **Justificativa para realização da pesquisa:** Sabe-se que obesidade é uma doença não transmissível, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal e o aumento de marcadores inflamatórios (produzidos principalmente pela gordura corporal) que facilitam o desenvolvimento de outras doenças associadas, como por exemplo a resistência insulínica, dislipidemias, síndrome metabólica, acúmulo de gordura no fígado e maior risco

Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Rua Silva Jardim, n° 136 - Santos - SP - CEP: 11015-020
Telefone: +55 (13) 3229-0100
www.unifesp.br

Rubrica do Pesquisador Principal	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa

de doenças no coração. Dados epidemiológicos indicam que cada vez mais pessoas são diagnosticadas com obesidade e isso ocorre com idades cada vez mais jovens, sugerindo assim que essa doença é um grave problema de saúde pública que necessita de intervenções de tratamento. Diversos fatores parecem contribuir com a melhora do perfil inflamatório na obesidade, dentre eles os hábitos alimentares vêm sendo recentemente investigado como um fator de grande relevância. Assim, visando estabelecer uma possível associação entre os tipos e quantidades de alimentos consumidos e o desenvolvimento da obesidade e suas doenças associadas, pesquisadores criaram o índice inflamatório dietético, o qual tenta estabelecer a influência dos alimentos consumidos com o desenvolvimento da obesidade e todas as alterações metabólicas associadas. Diversos estudos demonstram o perfil da dieta em diferentes populações com obesidade, entretanto é relevante destacar que até o presente momento não há dados na literatura que suportam a possível interação do perfil inflamatório da dieta nas alterações da gordura corporal em adultos com obesidade, sugerindo assim, uma importante área de investigação a ser explorada;

✓ **Objetivos da pesquisa:** Pretende-se verificar em quatro momentos distintos (pré-cirurgia bariátrica e após 3, 6 e 12 meses de realização do procedimento) o quanto os alimentos que você consome durante as refeições podem influenciar na função e na formação da gordura corporal localizada na região abdominal do seu corpo. Além disso, iremos verificar as possíveis associações do padrão alimentar, do processamento industrial e da qualidade dos alimentos com as possíveis alterações bioquímicas em exame laboratoriais (colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) de adultos com e sem diagnóstico de obesidade;

✓ **População da pesquisa:** Esta pesquisa será composta de uma população de homens e mulheres, com faixa etária de 18 a 50 anos, que serão encaminhados à cirurgia bariátrica ou colecistectomia;

✓ **Procedimentos aos quais será submetido(a):** No primeiro contato todas as informações relativas à pesquisa serão dadas, tais como objetivos e procedimentos que os voluntários serão submetidos. Ao final das explicações, o voluntário(a) tomará ciência do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Após a assinatura do TCLE e seguida da avaliação médica, será realizada avaliação antropométrica (peso corporal, altura e as medidas de circunferências da cintura e quadril), avaliação da composição corporal pelo método pletismografia por deslocamento de ar para determinar a quantidade de gordura e massa muscular. Nessa avaliação o voluntário permanecerá sentado dentro de um equipamento, por aproximadamente 3 minutos, o qual realizará a medida do volume de ar que entra e sai dos pulmões durante a respiração. A densidade corporal é obtida a partir da massa e volume medidos, inserida em uma fórmula padrão para estimar o percentual de gordura e massa magra corporal, de forma totalmente não invasiva. Além disso, serão coletados 18 ml de sangue por profissional habilitado, com o uso de materiais descartáveis e com descarte adequado dos resíduos para avaliação bioquímica do colesterol total e frações, triglicérides, insulina, glicemia e marcadores de inflamação. Para avaliação da ingestão alimentar será entregue o registro alimentar de três dias não consecutivos, o qual será previamente explicado os procedimentos de preenchimento pela pesquisadora da equipe. Nesse questionário você terá que preencher durante 3 dias não consecutivos (2 dias entre segunda-feira e sexta-feira e 1 dia de final de semana) todos os alimentos que consumir com o maior número de detalhes, por exemplo: quantidade, tipo de preparo e local onde a refeição foi realizada. Todos os procedimentos de avaliações serão realizados em quatro momentos distintos, sendo eles o momento inicial que antecede o procedimento da cirurgia bariátrica ou da colecistectomia, e no momento da reavaliação que corresponderá aos períodos de 3, 6 e 12 meses após o procedimento cirúrgico. Durante o procedimento cirúrgico (cirurgia bariátrica ou colecistectomia), será realizada a retirada de pequenas amostras de gordura (tecido adiposo visceral), aproximadamente 1 grama, pela mesma incisão utilizada durante a cirurgia, sem a necessidade de incisões adicionais e de forma totalmente indolor, uma vez que os voluntários estarão sob anestesia geral. A coleta da gordura permitirá aos pesquisadores avaliar a constituição do tecido e suas funções e tentar associar com as variáveis investigadas do padrão alimentar e com a obesidade. As amostras de material biológico (soro e plasma) obtidas a partir da coleta sanguínea serão armazenadas em alíquotas de 1ml em freezer -80ºC para posteriores análises bioquímicas. As amostras serão devidamente identificadas e alocadas na sala de biofreezer do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, localizado na rua Botucatu nº 862. As amostras de gordura (tecido adiposo visceral) serão armazenadas em recipientes apropriados, em 10% formalina tamponada para posteriores análises histopatológicas. Os tubos serão mantidos em local fresco, arejado

Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Rua Silva Jardim, n° 136 - Santos - SP - CEP: 11015-020
Telefone: +55 (13) 3229-0100
www.unifesp.br

Rubrica do Pesquisador Principal	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa

e com acesso restrito aos pesquisadores no Departamento de Psicobiologia (UNIFESP). Caso o material biológico armazenado seja utilizado para pesquisas futuras, você será informado e solicitado a permissão para utilização do material. Importante destacar que a qualquer momento você tem o direito, caso solicite, a ter acesso aos resultados dos exames realizados na pesquisa.

✓ **Riscos em participar da pesquisa:** Não serão proporcionados riscos e desconfortos além daqueles proporcionados pela cirurgia. No caso de algum desconforto no momento pós-operatório, a equipe encarregada dos cuidados tomará as devidas medidas. Talvez, se você se sentir mal, e/ou apresentar tontura durante a coleta de sangue, os profissionais o (a) colocará sentado (a), com a cabeça entre os joelhos, e outra pessoa irá auxiliar fazendo pressão sobre a sua cabeça, forçando-a de cima para baixo até o mal-estar passar. Além disso, você poderá apresentar leve dor e possível hematoma no local puncionado durante a coleta sanguínea. Durante a realização das avaliações para obtenção do diagnóstico clínico, vários questionamentos serão realizados e em momento futuro será solicitado que você preencha o registro alimentar de 3 dias. Estes procedimentos poderão ocasionar um mínimo cansaço. Informamos ainda que há risco de quebra de sigilo dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar que isto não ocorra;

✓ **Benefícios em participar da pesquisa**: Os benefícios esperados relacionados a sua participação serão: avaliação completa da composição corporal, do padrão de ingestão alimentar e avaliação de parâmetros metabólicos, inflamatórios e perfil lipídico, além do acompanhamento constante por profissionais qualificados até o final da pesquisa. Destacamos ainda, que sua participação nessa pesquisa resultará em benefícios indiretos que englobam o avanço científico permitindo a aquisição de conhecimentos e qualificação dos profissionais que atuam nessa area e benefícios aplicados ao tratamento de indivíduos com obesidade;

✓ **Forma de acompanhamento do tratamento**: Todos os procedimentos de avaliações serão realizados em quatro momentos distintos, sendo eles o momento inicial que antecede o procedimento da cirurgia bariátrica ou da colecistectomia, e os momentos das reavaliações que corresponderá aos períodos de 3, 6 e 12 meses após o procedimento cirúrgico. A qualquer momento você terá acesso aos profissionais da pesquisa e poderá entrar em contato. Durante o decorrer dos 12 meses após a realização do procedimento da cirurgia bariátrica os pesquisadores entrarão em contato com você por telefone para verificar como está a evolução do pós-operatório e para o esclarecimento de dúvidas;

✓ **Privacidade e confidencialidade:** As informações obtidas de todos os participantes serão analisadas em conjunto, não sendo divulgada a identificação de nenhum voluntário;

✓ **Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa**: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas;

✓ **Custos envolvidos pela participação da pesquisa:** a participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras relacionada à sua participação;

✓ **Danos e indenizações:** Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição, não excluindo a possibilidade de indenização determinada por lei, se o dano for decorrente da pesquisa;

✓ **Desistência da participação no estudo:** Sua participação não será obrigatória, podendo a qualquer momento desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará a prejuízos.

✓ **Consentimento do participante**

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a) de pesquisa. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, que li ou foram lidos para mim, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas. Foi-me garantido que eu posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Rua Silva Jardim, n° 136 - Santos - SP - CEP: 11015-020
Telefone: +55 (13) 3229-0100
www.unifesp.br

Rubrica do Pesquisador Principal	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa

Nome do(a) participante:_____

Endereço;_____

RG:_____; CPF: _____

Assinatura: _____ local e data:_____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido deste participante (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumpri todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura: _____ Local/data:_____

Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista
Departamento de Biociências
Rua Silva Jardim, n° 136 - Santos - SP - CEP: 11015-020
Telefone: +55 (13) 3229-0100
www.unifesp.br

Rubrica do Pesquisador Principal	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do fluxo autofágico em resposta ao estresse celular dos tecidos musculoesquelético e adiposo em pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono.

Pesquisador: Marcos Mônico Neto
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 92788518.4.0000.5505
Instituição Proponente: Departamento de Psicobiologia
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.906.670

Apresentação do Projeto:
Projeto CEP/UNIFESP n: 0765/2018 (parecer final)
Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença respiratória do sono cujo principal fator de risco é a obesidade. Alterações no perfil metabólico e inflamatório gerados pela AOS e pela obesidade tem sido apontada como responsáveis pelo aumento da incidência de comorbidades, como resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2. Nesse contexto, os tecidos adiposo e músculo esquelético são componentes chaves na regulação metabólica e sensibilidade insulínica, produzindo e liberando fatores que agem de forma autócrina, parácrina e endócrina, visando a adaptação do sistema energético em períodos de estresse celular. A autofagia é um componente desse processo, que pode ser alterado em indivíduos obesos e potencializado em indivíduos com AOS, uma vez que a AOS potencializa o perfil pró-inflamatório induzido pela obesidade, expõe os pacientes à hipóxia intermitente durante o sono e aumenta o tono simpático, gerando maior taxa metabólica de repouso. Objetivo: Avaliar fatores de regulação metabólica e da autofagia dos tecidos adiposo visceral e músculo esquelético de indivíduos obesos portadores de diferentes níveis de gravidade de AOS, em uma condição de estresse celular induzido pelo jejum.
-HIPÓTESE: Pretende-se identificar com o desenvolvimento dessa pesquisa inédita, alterações da capacidade adaptativa do músculo esquelético e do tecido adiposo, em relação ao fluxo autofágico em indivíduos obesos com AOS, na condição de jejum. Além disso, espera-se que o fluxo

autofágico desses tecidos seja prejudicado nos indivíduos portadores de AOS e que essa alteração esteja associada com o grau de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo II.

Objetivo da Pesquisa:

- OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar fatores de regulação metabólica e da autofagia dos tecidos adiposo visceral e musculoesquelético de indivíduos obesos portadores de diferentes níveis de gravidade de AOS, em uma condição de estresse celular induzido pelo jejum.

-OBJETIVO SECUNDÁRIO: • Avaliar a atividade dos marcadores do fluxo autofágico dos tecidos adiposo e músculo esquelético, como LC3-I, LC3-II, p62/SQSTM1, Bnip3, Akt, mTOR, Parkin, proteínas ubiquitinadas, PGC1- e a atividade da enzima catepsina L de indivíduos obesos com diferentes níveis de gravidade da AOS, em uma condição de estresse celular induzido pelo jejum.• Avaliar as alterações histopatológicas dos tecidos adiposo visceral e músculo esquelético de indivíduos obesos com diferentes níveis de gravidade de AOS, em uma condição de estresse celular induzido pelo jejum.• Avaliar o perfil de moléculas envolvidas na intercomunicação dos tecidos adiposo e muscular a partir das adipomiocinas IL-6, IL-1, PCR, apelina e FGF21 em indivíduos obesos com diferentes níveis de gravidade de AOS.• Avaliar a resistência insulínica em indivíduos obesos com diferentes níveis de gravidade de AOS.• Avaliar a taxa metabólica de repouso em indivíduos obesos com diferentes níveis de gravidade de AOS.• Analisar possíveis associações entre os parâmetros a serem estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

-RISCOS: Os riscos são considerados baixos e estão relacionados com os procedimentos de exames, podendo causar algum tipo de desconforto momentâneo, incapazes de gerar riscos à saúde.

-BENEFÍCIOS: Os voluntários farão uma bateria de exames, com equipamentos de alta tecnologia, que permitirão um melhor controle do seu estado de saúde. Cabe ressaltar que as avaliações propostas não são disponibilizadas na rede pública de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pós doutorado de Marcos Mônico Neto. Pesquisadores Colaboradores: Profa. Dra. Hanna Karen Moreira; Profa. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt. Projeto vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia e ao Departamento de Psicobiologia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

TIPO DE ESTUDO: Este projeto integra uma linha de pesquisa clínica, que tem como principal objetivo a avaliação clínica, morfológica, respiratória, metabólico-inflamatória e da expressão gênica de pacientes obesos com e sem AOS encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica. O projeto guarda-chuva foi submetido pelo comitê de ética em pesquisa junto a Plataforma Brasil, sendo aprovado sob o nº CAAE: 18258413.4.0000.5505. Trata-se de um estudo multidisciplinar envolvendo pesquisadores da Disciplina de Pneumologia/Departamento de Medicina, Disciplina de Medicina e Biologia do Sono/Departamento de Psicobiologia, Disciplina de Biologia Molecular/Departamento de Bioquímica e do Programa Interdisciplinar em Ciências da Saúde/Departamento de Biociências da UNIFESP/EPM.
LOCAL: Clínica Gastro Obeso Center – GOC.
PARTICIPANTES: Participarão 90. A população de estudo será composta por 90 pacientes obesos que serão encaminhados à cirurgia bariátrica e metabólica (IMC40 ou 35 com comorbidades associadas), sendo distribuídos em 4 grupos, não apneicos, apneicos leves, apneicos moderados e apneicos graves. Haverá ainda um grupo controle de eutróficos não apneicos, composto por pacientes que serão encaminhados à colecistectomia, sendo um procedimento eletivo, que não possui quadros inflamatórios ou metabólicos que alterem as variáveis que serão mensuradas.
-Critério de Inclusão: Pacientes com idade maior que 18 anos e menor que 50 anos, ambos os sexos, com índice de massa corporal (IMC) 40 ou 35 com comorbidades compensadas, ou IMC entre 20 e 29.9 para o grupo controle eutrófico.
-Critério de Exclusão: Não serão incluídos no estudo indivíduos que apresentarem o relato habitual do tempo de sono < 4 horas por noite, portadores de insônia, trabalhador de turno, alcoolismo crônico, uso de drogas neurolépticas e hipnóticas, doenças clínicas descompensadas, doenças psiquiátricas, indivíduos com distúrbios de locomoção (devido ao repouso no leito) e indivíduos que utilizem medicamentos inibidores da autofagia, como colchicina e bafilomicina.
PROCEDIMENTOS:
- Os pacientes recrutados tem diagnóstico de obesidade com comorbidade associadas à obesidade (Diabetes Mellitus, HAS, Dislipidemia, Doença Arterial Coronariana, Pseudotumor Cerebral, AOS, Asma, Estase venosa, Incontinência Urinária Severa, Artrite Debilitante, Doença do Refluxo Gastroesofágico e Esteatose Hepática Não Alcoólica) com indicação para realização de cirurgia bariátrica e metabólica de preferência com a técnica do bypass gástrico, acompanhados pela Clínica Gastro Obeso Center – GOC.
-Os indivíduos serão analisados quanto ao perfil inflamatório, massa corporal, taxa metabólica de repouso e o fluxo autofágico a partir de amostras de músculo esquelético e tecido adiposo

coletados na condição de jejum, no momento intra-operatório.
-Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os voluntários serão submetidos às avaliações de medidas antropométricas, curva glicêmica, coleta sanguínea (para análises bioquímicas), taxa metabólica basal e polissonografia de uma noite completa.No momento pré-operatório da cirurgia bariátrica e metabólica ou colecistectomia, os voluntários farão o preparo cirúrgico sem mudanças da rotina da equipe cirúrgica, que consiste de um jejum prévio de 12 horas, com esvaziamento do trato gastrointestinal. O jejum referente a esse período representa o estresse metabólico capaz de ativar a autofagia nos tecidos estudados. As coletas dos tecidos adiposo visceral e músculo esquelético serão realizadas no momento intra-operatório, evitando a exposição dos voluntários a técnicas invasivas além do procedimento cirúrgico. O tecido adiposo visceral (omental) será coletado da região circundante do trato gastrointestinal que ocorrerá a manipulação cirúrgica, sendo retirado aproximadamente 1 g de gordura. O tecido músculo esquelético será dissecado da região abdominal, onde é introduzido os trocartes, aproveitando a mesma incisão cirúrgica, sem a necessidade de aumentá-la, ou de incisões adicionais, sendo retirado aproximadamente 400 mg do músculo reto abdominal. Após a dissecção dos tecidos, eles serão lavados em PBS 1X para retirada do conteúdo hemático, se houver, e posteriormente dividido em duas partes. A primeira parte dos tecidos será imediatamente congelada em nitrogênio líquido, armazenada à -80ºC para posteriores análises biomoleculares. A segunda parte será colocada em 10% formol tamponado para posteriores análises histopatológicas.
(mais informações, ver projeto detalhado).

-DESFECHO PRIMÁRIO: Espera-se que os pacientes com apneia obstrutiva do sono apresentem redução do fluxo autofágico no musculoesquelético e aumento do fluxo autofágico no tecido adiposo. Espera-se ainda, que essas alterações estejam associadas à doenças cardiometabólicas, como diabetes mellitus tipo II.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados adequadamente.
2-TCLE a ser aplicado aos participantes
3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:
a)-carta de anuência do cirurgião que coletará o material biológico durante a cirurgia (Pasta: outros-Submissão 1; Documento: DMC.pdf)

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata - se de respostas das pendências do parecer nº 2.195.749 de 02 de agosto de 2018.

1-Foi enviada anuência do médico que irá realizar as cirurgias. Será necessário enviar também, carta de ciência/autorização do responsável pela Clínica Gastro Obeso Center – GOC.
RESPOSTA: O responsável pela Clínica Gastro Obeso Center é o Dr. Almino Cardoso Ramos, CRM: 56366. O documento solicitado foi anexado no sistema de submissão da Plataforma Brasil (GOC.pdf). Além disso, o referido médico foi adicionado como participante do projeto de pesquisa.
PENDÊNCIA ATENDIDA

2-Em relação ao TCLE:
a)-informar sobre a polissonografia, descrevendo os procedimentos para realiza-la;
RESPOSTA: Os procedimentos da polissonografia foram incluídos no TCLE, conforme sugerido.
... “O exame de polissonografia avalia o sono e a existência de doenças relacionadas ao sono. Trata-se de uma avaliação não invasiva, a qual o voluntário dorme por uma noite o laboratório de sono, onde será monitorado parâmetros fisiológicos com sensores conectados na cabeça, tórax e perna. No laboratório de sono, o voluntário será acompanhado por um médico, técnicos de polissonografia e pelo pesquisador. A estrutura do laboratório oferece quarto privativo, com banheiro, televisão e internet. Ao final das avaliações, será ofertado um café da manhã para você”.
PENDÊNCIA ATENDIDA

b)- dar mais detalhes sobre o Teste oral de tolerância à glicose;
RESPOSTA: Os detalhes sobre esse procedimento foram incluídos.
...“O teste oral de tolerância à glicose é um exame útil para o diagnóstico de Diabetes Mellitus e resistência insulínica. Consiste em 5 dosagens seriadas de glicose e insulina no sangue (0, 30, 60, 90 e 120 minutos) após a ingestão de uma solução rica em glicose, com um jejum prévio de 8 horas. Durante as coletas sanguíneas (realizadas por venopunção), você ficará sentado confortavelmente em uma cadeira, com o tronco e os

braços apoiados. Para maior conforto, será acoplado um cateter para acesso venoso periférico, evitando que a venopunção seja realizada mais de uma vez. Durante o período desse teste, será permitido que você realize atividades com baixo grau de esforço físico".
PENDÊNCIA ATENDIDA

c)- explicar como será a medida com o aparelho BodPod,
RESPOSTA: Os detalhes sobre esse procedimento foram incluídos. O nome BodPod foi substituído pelo nome do teste – pletismografia por deslocamento de ar, uma vez que BodPod é a marca do equipamento. Segue abaixo:
... "Na avaliação da composição corporal pela pletismografia por deslocamento de ar, o voluntário permanece sentado dentro de um equipamento, por aproximadamente 3 minutos, o qual realizará a medida do volume de ar que entra e sai dos pulmões durante a respiração. A densidade corporal é obtida a partir da massa e volume medidos, inserida em uma fórmula padrão para estimar o percentual de gordura corporal, de forma totalmente não invasiva".
PENDÊNCIA ATENDIDA

d)- em relação às informações sobre possíveis danos (item 1.10), retirar a informação "...diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo....", uma vez que quaisquer danos devem ser imediatamente acompanhados e tratados pelo pesquisador, mesmo que ainda não seja estabelecido a relação com a pesquisa (exemplo: Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal, o (a) Sr. (a) terá garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição e terá direito a indenização determinada por lei.).
RESPOSTA: As alterações foram realizadas conforme solicitado.
... "Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal, o (a) Sr (a) terá garantido o direito a tratamento imediato e gratuito na Instituição e terá direito a indenização determinada por lei".
PENDÊNCIA ATENDIDA

e) Os participantes da pesquisa serão operados em diferentes hospitais. Será necessário a carta de ciências da diretoria clínica desses hospitais nos quais será realizado esse projeto de pesquisa.
RESPOSTA: Os participantes da pesquisa serão operados em um único hospital, sendo o Hospital e Maternidade São Luiz/Rede DO'R. O Hospital foi adicionado como centro coparticipante do projeto e também foi anexado a carta de ciência da diretoria clínica do referido hospital (HMSL)

PENDÊNCIA ATENDIDA

f) O participante da pesquisa será GARANTIDO que NÃO terá nenhum custo para participar do projeto. Essa informação encontra-se no item “1.9 Despesas e Compensações Financeiras”, conforme segue abaixo.
RESPOSTA: ... “É garantido que o participante da pesquisa NÃO terá custos para participar do projeto em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação”.
PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as correções foram realizadas.
PROJETO APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:
O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1163298.pdf	28/08/2018 18:02:06		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CR_CEP.pdf	28/08/2018 18:01:22	Marcos Mônico Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HMSL.pdf	28/08/2018 18:00:13	Marcos Mônico Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ACR.pdf	20/08/2018 18:37:35	Marcos Mônico Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.pdf	17/08/2018 11:31:35	Marcos Mônico Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	29/06/2018 19:16:09	Marcos Mônico Neto	Aceito
Outros	CCE.pdf	29/06/2018 19:13:05	Marcos Mônico Neto	Aceito
Outros	DMC.pdf	29/06/2018 19:07:30	Marcos Mônico Neto	Aceito

Folha de Rosto	FRPB.pdf	29/06/2018 18:54:18	Marcos Mônico Neto	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 20 de Setembro de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br

Nome:_____ Data: ___/___/_____

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS

ORIENTAÇÕES DE PREENCHIMENTO

- Registrar todos os alimentos ingeridos durante 3 dias alternados, sendo 1 dia do final de semana e 2 dias da semana, por exemplo: quinta-feira, sábado e segunda-feira ou quarta-feira, sexta-feira e domingo;

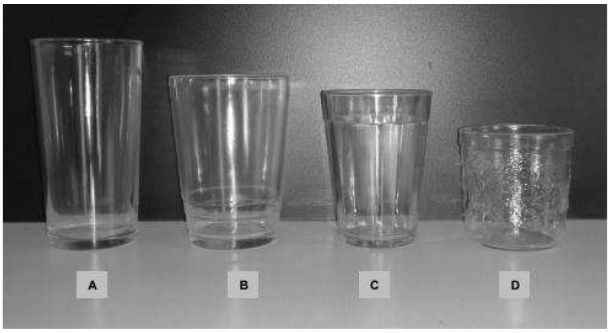
- Todos os alimentos ingeridos devem ser registrados, inclusive, água, balas e chicletes;

- Anotar as quantidades em medidas caseiras, como por exemplo: 1 colher (sopa) rasa de arroz branco, 1 colher (café) de açúcar refinado, 1 copo (americano) de suco, 1 xícara (chá) de leite integral, etc...;

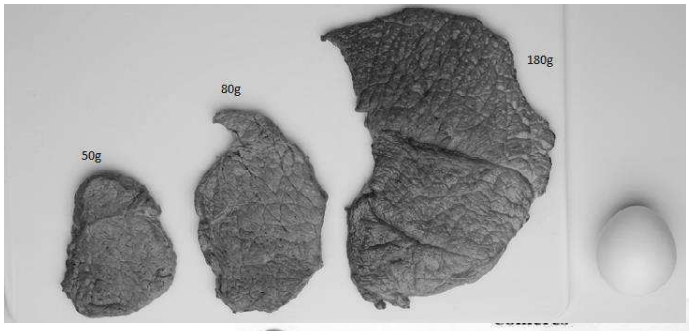
- Anotar a forma de preparo dos alimentos, por exemplo: assado, frito, cozido, grelhado ou ensopado;

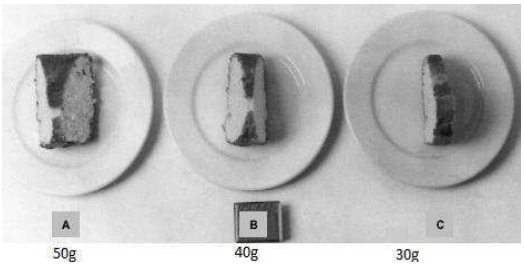
- Informar o tipo de alimento, no caso de alimentos industrializados, como por exemplo: bolacha recheada de chocolate Trakinas®, 1 pote de iogurte desnatado Nestlé®, leite integral zero lactose, etc..;

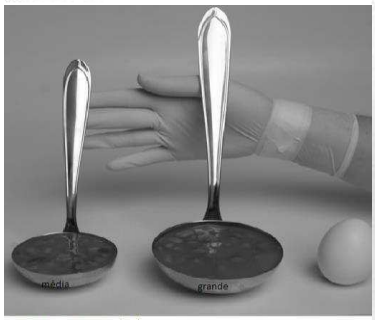
- Não esquecer de anotar os horários e locais da realização das refeições



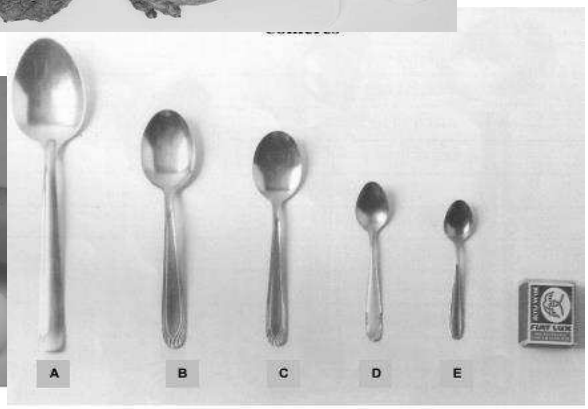
(A) Requeijão <250 ml>; **(B)** Requeijão <278 ml>; **(C)** Americano <150 ml>; **(D)** Geleia <150 ml>



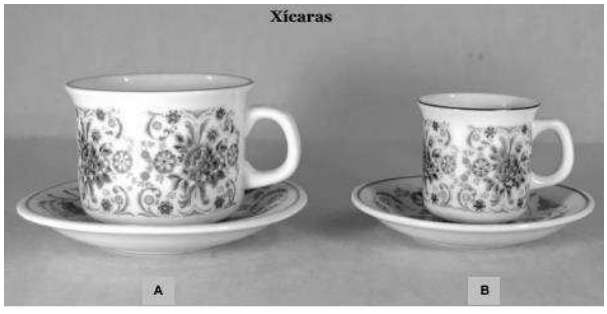




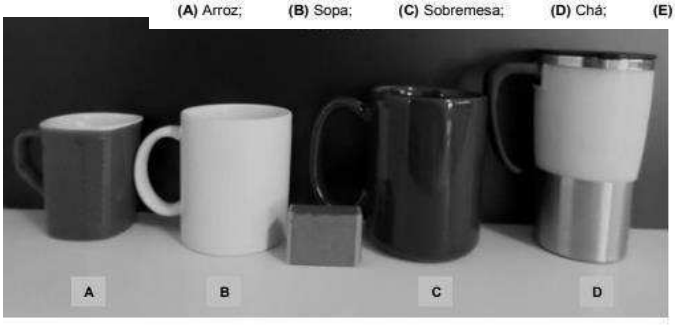
CONCHA PEQUENA RASA (40g)
CONCHA PEQUENA CHEIA (65g)
CONCHA MÉDIA (77g)
CONCHA GRANDE (130.5g)



(A) Arroz; **(B)** Sopa; **(C)** Sobremesa; **(D)** Chá; **(E)** Café.



****3 (A)** Chá <240 ml>; **(B)** Cafezinho <50 ml>.



(A) Pequena <175 ml>; **(B)** Média <300 ml>; **(C)** Grande <450 ml>; **(D)** "Mug" <400 ml>.

Nome:____ Data: ____/____/________

Sexo: [ ] Masculino [ ] Feminino Data de Nascimento: ___/___/_______ Idade: _________

Data:___/____/____ Dia Semana: __________________________

Horário	Local	Alimentos	Quantidade

Nome:____ Data: ___/___/________

Data:___/____/____ Dia Semana: __________________________

Horário	Local	Alimentos	Quantidade

Nome:____ Data: ___/___/________

Data:___/____/____ Dia Semana: ___________________________

Horário	Local	Alimentos	Quantidade