



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara



**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
ÁREA DE CIÊNCIAS NUTRICIONAIS**

**INFLAMAÇÃO, HOMEOSTASE DO FERRO E SUPLEMENTAÇÃO
NUTRICIONAL NA CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y
DE ROUX EM MULHERES OBESAS**

FLÁVIA ANDRÉIA MARIN

ARARAQUARA – SP

2014

FLÁVIA ANDRÉIA MARIN

**INFLAMAÇÃO, HOMEOSTASE DO FERRO E SUPLEMENTAÇÃO
NUTRICIONAL NA CIRURGIA DE DERIVAÇÃO GÁSTRICA EM Y
DE ROUX EM MULHERES OBESAS**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Alimentos e
Nutrição da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade
Estadual Paulista – UNESP, como
requisito para obtenção do título de

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Rita Marques de Oliveira

ARARAQUARA – SP

2014

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

- M337i** Marin, Flávia Andréia
Inflamação, homeostase do ferro e suplementação nutricional na cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux em mulheres obesas / Flávia Andréia Marin – Araraquara, 2014
73 f.
- Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição
Orientador: Maria Rita Marques de Oliveira
1. Inflamação. 2. Ferro. 3. Cirurgia bariátrica. 4. Obesidade. 5. Suplementação de micronutrientes. I. Oliveira, Maria Rita Marques , orient. II. Título.

CAPES: 50700006

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Rita Marques de Oliveira
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Thais Borges César
Membro

Prof.^a Dr.^a Ellen Cristini de Freitas
Membro

Prof. Dr. José Ernesto dos Santos
Membro

Prof. Dr. Julio Sérgio Marchini
Membro

Araraquara, 16 de junho de 2014

DEDICATÓRIA

A **Deus**, por me dar forças de seguir em frente e sempre iluminar meu caminho.

Aos meus pais **Alcebíades Marin** e **Cidinha Quatrini Marin** pelo apoio e compreensão, principalmente à minha mãe, presente em todas as minhas ausências... sem ela nada seria possível.

Ao meu **querido filho Alisson**, amor incondicional, uma alegria presente em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À orientadora Prof.^a Dr.^a Maria Rita Marques de Oliveira, professora e pesquisadora admirável, incentivadora, sempre extremamente dedicada e ética. Sua participação foi imprescindível em todas as fases do trabalho, pelo seu notório otimismo, profissionalismo, conhecimento, apoio e compreensão.

À professora Dr.^a Thais Borges César, que foi uma incentivadora inicial e muito contribuiu no ingresso a esta pós-graduação.

À professora Dr.^a Rozangela Verlengia, que me acompanhou destes os primeiros momentos no laboratório, com toda paciência e dedicação, e me auxiliou na condução deste trabalho.

À amiga Patrícia Fátima Sousa Novais, nutricionista da Clínica Bariátrica durante a pesquisa, que me ajudou na seleção das pacientes e condução dos grupos de pesquisa, sendo essencial sua participação nas coletas de dados, e também muito me apoiou nos momentos difíceis.

Aos amigos Alex Harley, Cibele Pereira Kopruszynski, Emilia Alonso Balthazar e Michele Novaes Ravelli, e às demais pessoas especiais que ajudaram direta ou indiretamente nesta empreitada. Obrigada, pois todas foram essenciais.

Ao Dr. Irineu Rasera Jr por permitir e tornar possível a coleta dos dados, disponibilizando a Clínica Bariátrica, desde o espaço físico quanto com a organização para a coleta de dados.

Às mulheres voluntárias que buscaram a cirurgia bariátrica como uma solução para seus problemas: minha muito obrigada, pois sem a disponibilidade delas este estudo não teria sido realizado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP (Processo nº. 2012/18719-9) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq (Processo nº. 142828/2011-4) pelo apoio financeiro à pesquisa.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas por mais uma oportunidade de realização deste trabalho.

EPÍGRAFE

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

LISTA DE SIGLAS

PCR	Proteína C reativa
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina 6
STAT 3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
DGYR	Derivação gástrica em Y de Roux
RDA	<i>Recommended Daily Allowance</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
AI	<i>Adequate Intake</i>
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
EROs	Espécies reativas de oxigênio
IRP	Proteínas reguladoras do Fe
IRE	Elementos reguladores do Fe
RNA _m	RNA mensageiro
DMT-1	Transportador do metal divalente
FPT	Ferroportina
HFE	Proteína Hemocromatose hereditária
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
SM	Síndrome Metabólica
%PEP	Perda percentual do excesso de peso
TIBC	Capacidade total de ligação do ferro à transferrina
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
UNESP	Universidade Estadual Paulista
IST	Índice de saturação da transferrina
RTf	Receptor solúvel da transferrina
PCR-us	Proteína C reativa ultrassensível
ELISA	<i>Enzyme linked Immuno Sorbent Assay</i>
IR	Resistência à insulina
HOMA	<i>Homeostatic Model Assesment</i>
IMC	Índice de massa corporal

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Comparação entre variáveis nos grupos de mulheres obesas hipertensas, diabéticas e sem comorbidades antes e após a derivação gástrica em Y de Roux.....	40
Tabela 2.2 Análise de regressão logística multivariada utilizando a ferritina sérica antes da derivação gástrica em Y de Roux como variável dependente.....	40
Tabela 2.3 Análise de regressão logística multivariada utilizando a diferença entre a ferritina sérica antes e após a derivação gástrica em Y de Roux como variável dependente.....	41
Tabela 3.1 Variáveis na admissão das mulheres, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), e após 6 meses de cirurgia em dois esquemas de suplementação de micronutrientes.....	57
Tabela 3.2 Deficiência de ferro na admissão das mulheres, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e após 6 meses de cirurgia.....	58
Tabela 3.3 Variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e após 6 meses de cirurgia.....	59
Tabela 3.4 Regressão linear simples das variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e 6 meses após a cirurgia, utilizando a ferritina como variável dependente.....	60
Tabela 3.5 Regressão linear multivariada das variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e 6 meses após a cirurgia, utilizando a ferritina como variável dependente.	61

RESUMO

A cirurgia bariátrica tem-se mostrado eficaz no controle da obesidade grave e de suas comorbidades, porém pode acarretar complicações, entre elas, deficiência de ferro e anemia, principalmente em mulheres em idade fértil. A obesidade está associada à inflamação e alterações na homeostase do ferro, que tende a melhorar com a cirurgia, o que coloca questões sobre o estado nutricional do ferro na presença de comorbidades e de esquemas de suplementação de micronutrientes antes e após a cirurgia. Este trabalho foi desenvolvido em 2 fases, na primeira uma análise retrospectiva com objetivo de verificar, após 6 meses, o efeito da cirurgia bariátrica sobre a ferritina sérica em mulheres hipertensas, diabéticas ou sem essas comorbidades pré-operatórias; e na segunda fase, um estudo prospectivo com 45 mulheres, que teve como objetivo analisar o efeito da suplementação de micronutrientes antes e após 6 meses da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) sobre a inflamação e a homeostase do ferro em mulheres obesas. Casuística e métodos: as mulheres avaliadas tinham idade entre 20 e 45 anos e índice de massa corporal (IMC) de 35 kg/m² e superior. Na primeira fase (n=200), as mulheres foram divididas de acordo com a presença das comorbidades, hipertensão arterial sistêmica (HAS, n=70) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2, n=40), e sem comorbidades (SC, n=90). Na segunda fase, as mulheres foram divididas em 2 esquemas de suplementação, 34 mulheres receberam suplementação de vitaminas e minerais 30 dias antes (1 *Recommended Daily Allowance*- RDA) e durante 6 meses após (2 RDA) a cirurgia (grupo 1), e 11 mulheres receberam suplementação de 1 RDA no pós-operatório (grupo 2). Foram monitorados medidas antropométricas e marcadores laboratoriais, relacionados ao metabolismo do ferro e inflamatórios. Resultados: observou-se na análise retrospectiva que os valores de ferritina sérica foram maiores nas mulheres diabéticas e reduziram após 6 meses da DGYR nas mulheres com comorbidades, sendo a presença de HAS e DM2 o fator determinante para a redução. No estudo prospectivo verificou-se após 6 meses da DGYR a redução da inflamação, IMC e resistência insulínica ($p<0,05$), e melhora do estado nutricional do ferro, com aumento da saturação da transferrina e redução da transferrina sérica, como efeito da suplementação de 1 RDA antes e 2 RDA após 6 meses de cirurgia. A hepcidina correlacionou-se com a ferritina antes ($r=0,97$; $p<0,001$) e após a cirurgia ($r=0,95$; $p<0,001$). Conclusão: a presença das comorbidades da obesidade foi determinante na redução da ferritina sérica após a cirurgia bariátrica e a suplementação de 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia resultou em melhores marcadores do estado nutricional do ferro.

Palavras-chave: Obesidade; Inflamação; Ferro; Cirurgia bariátrica; Suplementação de micronutrientes.

ABSTRACT

Bariatric surgery has been proven effective for controlling severe obesity and its comorbidities, but it may have complications, such as iron deficiency and anemia, especially in women of childbearing age. Obesity is associated with inflammation and changes in iron homeostasis, which tend to improve with surgery. However, this improvement raises questions regarding the relationship between iron status and the presence of comorbidities, and the role of micronutrient supplementation given the new nutritional requirements. This work consisted of two stages. The first stage was a retrospective analysis of women who were either hypertensive, diabetic, or comorbidity-free before surgery to verify the effect of bariatric surgery on their serum ferritin six months after surgery. The second stage consisted of a prospective study that analyzed the effect of micronutrient supplementation before and 6 months after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on the inflammation and iron homeostasis of obese women. **Sample and methods:** The study women were 20 to 45 years old and had a body mass index (BMI) of 35 kg/m² or more. The first stage divided 200 women into three groups: women with high blood pressure (HBP, n=70); women with type 2 diabetes (T2D, n=40), and comorbidity-free women (CF, n=90). The second stage divided 45 women into two vitamin and mineral supplementation schemes: Group 1 (n=34) took one Recommended Daily Allowance (RDA) of vitamins and minerals for 30 days before surgery and two RDAs for six months after surgery; and Group 2 (n=11) took one RDA of vitamins and minerals for six months after surgery. Assessment relied on anthropometric data and laboratory tests that quantified the markers of iron metabolism and inflammation. **Results:** Retrospective analysis showed that serum ferritin was higher in diabetic women but decreased six months after surgery in women with comorbidities; HBP and DM2 were determinants of the reduction. The prospective study found that inflammation, BMI, and insulin resistance had decreased six months after surgery ($p<0.05$), and iron status had improved: transferrin saturation increased and serum transferrin decreased thanks to the vitamin and mineral supplementation before (1 RDA) and after (2 RDAs) surgery. Hepcidin correlated with ferritin before ($r=0.97$; $p<0.001$) and after ($r=0.95$; $p<0.001$) surgery. **Conclusion:** The presence of obesity-related comorbidities determined serum ferritin reduction after bariatric surgery, and vitamin and mineral supplementation before (1 RDA) and after (2 RDAs) surgery improved the markers of iron status.

Keywords: Obesity; Inflammation; Iron; Bariatric surgery; Micronutrients supplementation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVOS GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
CAPÍTULO 1	18
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	19
1.1.1 OBESIDADE	19
1.1.2 IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS DA CIRURGIA BARIÁTRICA.....	20
1.1.3 METABOLISMO DO FERRO	22
1.1.3.1 Inflamação e obesidade	24
REFERÊNCIAS	28
CAPÍTULO 2	32
Artigo 1	33
CAPÍTULO 3	47
Artigo 2	48
3 CONCLUSÕES FINAIS	68
ANEXOS	70

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma epidemia crescente, constituindo um importante problema de saúde pública. Classicamente, é definida pelo excesso de tecido adiposo, que por muitos anos foi tido apenas como um reservatório energético inerte, porém na atualidade é reconhecido que as células adiposas são capazes de secretar diversas moléculas sinalizadoras, descritas como adipocinas ou citocinas. Portanto, a obesidade é considerada uma condição inflamatória crônica de baixa intensidade, evidenciada pelo aumento de proteínas de fase aguda, como proteína C reativa (PCR), e citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6) (LACUBE et al., 2006; TUSSING-HUMPHEREYS et al., 2010a, DAO; MEYDANI, 2013).

Há evidências que a inflamação altera a regulação do metabolismo do ferro, predispondo ao desenvolvimento de deficiência funcional desse mineral (NEMETH et al., 2004a; TUSSING-HUMPHEREYS et al., 2010b). Nela há retenção do ferro decorrente da ativação de linfócitos T e de macrófagos e produção das citocinas pró e anti-inflamatórias. As células T liberam interleucina 2 e interferon e, em seguida, os macrófagos ativados liberam as citocinas pró-inflamatórias, IL-1, IL-6 e TNF- α , que provêm a retenção de ferro no sistema mononuclear fagocitário. Além disso, ocorre aumento da síntese dos receptores da transferrina e da ferritina no macrófago, aumentando a sua captação e armazenamento, respectivamente, do ferro nessa célula (CANÇADO; CHIATTONE, 2002; ANDREWS; ARREDONDO, 2012a).

A homeostase do ferro é regulada pela hepcidina, um hormônio circulante que mantém a comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque do ferro, e atua como regulador negativo do metabolismo do ferro, modulando a liberação de ferro para o plasma das diferentes células, incluindo enterócitos, macrófagos e hepatócitos, controlando por esses efeitos, a absorção de ferro, a reciclagem de ferro derivado de eritrócitos senescentes e danificados e a liberação de ferro dos tecidos (ANDREWS; ARREDONDO, 2012a; ANDREWS; ARREDONDO, 2012b).

A hepcidina é um peptídeo antimicrobiano mediador da imunidade inata sintetizado pelos hepatócitos, cuja síntese é transcricionalmente regulada pela IL-6, que induz a transcrição do gene da hepcidina por meio da ativação do fator de transcrição STAT-3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*)

(NEMETH et al., 2004a; NEMETH et al., 2004b; GANZ, NEMETH, 2011). Sendo assim, a hipoferremia da inflamação é mediada pela IL-6, por induzir a síntese de hepcidina, e ocorre provavelmente para limitar a multiplicação de microorganismos extracelulares ferro-dependentes. Entretanto, o sequestro de ferro ocasionado pelo aumento da hepcidina pode limitar a disponibilidade de ferro para a eritropoiese e contribuir para anemia da inflamação (NEMETH et al., 2004b).

A produção hepática de hepcidina é regulada pelos estoques de ferro corpóreo, anemia, hipóxia e inflamação. Quando há excesso de ferro corpóreo ou na inflamação a produção hepática eleva-se resultando em redução da expressão da ferroportina, diminuindo a absorção e biodisponibilidade do ferro, já que ocorre simultaneamente o sequestro intracelular do mineral (NEMETH; GANZ, 2009). Além das células hepáticas, os adipócitos também produzem hepcidina (VOKURKA et al., 2010), sendo observado aumento da expressão de hepcidina nos adipócitos de obesos, que se correlacionou com a expressão de marcadores inflamatórios (BERKI et al., 2006).

Na obesidade são encontradas alterações no estado nutricional do ferro e/ou hipoferremia, representadas pela baixa saturação da transferrina e elevação das concentrações de ferritina e hepcidina, no entanto, obesos não são mais propensos à anemia, comparados a indivíduos com peso normal (AUSK; IOANNOU, 2008; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b; CHENG et al., 2012). Tussing-Humphreys et al. (2010a) verificaram redução importante da hepcidina e dos marcadores inflamatórios, IL-6 e PCR, e melhora funcional do estado do ferro após 6 meses de cirurgia bariátrica, especificamente em cirurgias com restrição gástrica, atribuída a menores valores séricos do receptor solúvel de transferrina.

A cirurgia bariátrica é o tratamento de escolha para pacientes obesos graves devido aos resultados positivos alcançados na perda do peso, melhoria da qualidade de vida e das comorbidades da obesidade, especialmente a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), que tem proporcionado uma perda de peso duradoura em longo prazo. Dentre os resultados obtidos pela cirurgia em questão, observa-se que além da diminuição significativa da massa corporal, os resultados de estudos reportam frequentemente a redução de marcadores inflamatórios sistêmicos (VILARRASA et al., 2007; CHEN et al., 2009; MILLER

et al., 2011; ILLÁN-GÓMEZ et al., 2012), melhora da sensibilidade insulínica (ILLÁN-GÓMEZ et al., 2012), remissão do diabetes mellitus do tipo 2 e da hipertensão arterial sistêmica, e melhora das dislipidemias, entre outras comorbidades (BUCHWALD et al., 2004). Apesar desses resultados positivos da cirurgia bariátrica, esta pode associar-se a complicações nutricionais e clínicas, que requerem cuidados médicos e multidisciplinares no período pré e pós-cirúrgico.

A restrição energética e o processo disabsortivo são necesssários à perda do excesso de peso, mas podem acarretar prejuízo no suprimento de nutrientes, entre os quais o de ferro, ocasionando necessidade de sua suplementação para garantir a eritropoiese e prevenir a anemia (MALINOWSKI, 2006). A deficiência de ferro é uma das deficiências nutricionais precoces após o procedimento cirúrgico misto, associação das técnicas restritiva e disabsortiva (BROLIN et al., 2002; AARTS et al., 2012).

Em específico, a prevalência da anemia aumenta consideravelmente após a DGYR (VARGAS-RUIZ et al., 2008; BLUME et al., 2012, AARTS et al., 2012). Vargas-Ruiz et al., (2008) reportaram que após o período de três anos do procedimento cirúrgico, grande parte dos pacientes apresentava deficiência de ferro (54%) e desenvolveram anemia (64%), fato que não pode ser explicado apenas pela deficiência de ferro (DRYGALSKI et al., 2011), mas também por deficiências de proteínas e de outros micronutrientes que também favorecem o aparecimento da anemia após a cirurgia (SALTZMAN; KARL, 2013). A utilização de suplementos multivitamínicos e minerais é necessária para reduzir a deficiência nutricional geral do paciente ao longo do tempo, prevenindo o surgimento de complicações nutricionais (BLUME et al., 2012). Gasteyger et al. (2008) mostraram que a suplementação padrão de micronutrientes, em torno de 1 RDA (*Recommended Daily Allowance*), não foi suficiente para prevenir as deficiências após a DGYR.

Tem sido sugerido o uso de suplemento de vitaminas e minerais (cápsula ou comprimido polivitamínico e mineral) que contenha entre 70 e 100% das recomendações diárias (RDA) em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, sendo que nos procedimentos cirúrgicos disabsortivos como a DGYR, recomenda-se o uso diário de dois polivitamínicos e minerais (AILLS et al., 2008). Existem recomendações de doses extras para tratar alguns distúrbios

nutricionais, como no caso da anemia ferropênica após a cirurgia bariátrica (MECHANICK et al., 2013).

Considerando os aspectos inflamatórios e nutricionais da obesidade, coloca-se a necessidade de pesquisas envolvendo o estado nutricional do ferro e marcadores inflamatórios, em busca da ampliação dos conhecimentos relativos ao tratamento cirúrgico da obesidade, no intuito de colaborar no estabelecimento de estratégias para monitoramento dos resultados da cirurgia, elucidando aspectos do metabolismo do ferro nas condições de inflamação e depleção do mineral.

Diante disso, foram levantadas as seguintes hipóteses, que o emagrecimento produzido pela DGYR promove a melhora dos marcadores inflamatórios e do estado nutricional do ferro; que a suplementação em vitaminas e minerais realizada no período que antecede a cirurgia de DGYR resulta em melhora do estado nutricional do ferro; e que a suplementação que está sendo preconizada de 2 RDA de vitaminas e minerais é suficiente para prevenir a deficiência de ferro e garantir a eritropoiese após os primeiros 6 meses de cirurgia.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux e da suplementação nutricional sobre a inflamação e a homeostase do ferro em mulheres obesas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar, após 6 meses, o efeito da derivação gástrica em Y de Roux sobre a ferritina sérica em mulheres obesas hipertensas, diabéticas ou sem essas comorbidades pré-operatórias.
- Analisar o efeito da suplementação de micronutrientes em relação ao estado nutricional do ferro (ferro sérico, ferritina, transferrina, capacidade total de ligação do ferro à transferrina, saturação da transferrina, receptor solúvel da transferrina e hepcidina) e marcadores inflamatórios (interleucinas e proteína C reativa ultrasensível) em mulheres obesas suplementadas por 30 dias.
- Avaliar o efeito da derivação gástrica em Y de Roux sobre o estado nutricional do ferro, os marcadores inflamatórios e as medidas antropométricas, 6 meses após a cirurgia em relação aos estados pré-operatórios anterior e posterior à suplementação com vitaminas e minerais.

CAPÍTULO 1

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 OBESIDADE

A etiopatogenia da obesidade possui mecanismos multifatoriais, os quais envolvem uma complexa interação entre aspectos ambientais, genéticos, psicológicos e hormonais. Trata-se de uma condição resultante do desequilíbrio entre consumo e gasto de energia obtida dos alimentos, estando o consumo de alimentos relacionado tanto com a etiologia como com o tratamento da obesidade. Sugere-se que o aumento do consumo de alimentos processados e ricos em energia, que em grande parte possui baixo valor nutricional, associado à inatividade contribua para o avanço mundial da obesidade.

Segundo as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, cerca de 2,3 bilhões de adultos terão excesso de peso e mais de 700 milhões serão obesos no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) no Brasil, 2008-2009, foi confirmada a crescente epidemia da obesidade no país, pois cresceu mais de quatro vezes entre os homens, de 2,8% para 12,4% e mais de duas vezes entre as mulheres, de 8% para 16,9%. Estas mudanças foram observadas em todas as regiões do país (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

É fato que a obesidade, principalmente na forma grave, traz consequências à saúde, contribuindo para o surgimento de doenças crônicas, tidas como as maiores causas de morte na atualidade (hipertensão arterial sistêmica, câncer, dislipidemias, aterosclerose, doença arterial coronariana e diabetes mellitus tipo 2, entre outras), que reduzem a qualidade e expectativa de vida entre os indivíduos obesos (REAVEN, 2007). A obesidade tem sido associada à inflamação crônica sistêmica de baixo grau, importante fator no desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares (BREMER; JIALAL, 2013).

Para que o emagrecimento ocorra, o gasto energético corporal deve exceder o consumo dietético energético. Nesse sentido, a recomendação para o processo de emagrecimento em obesos envolve a combinação de dietas hipocalóricas e a realização de atividades físicas, com intuito de atingir déficit energético significativo. Devido à incapacidade na redução e manutenção do

peso corporal por métodos tradicionais, indivíduos com obesidade grave tem como tratamento de escolha a cirurgia bariátrica. É reconhecido como um método efetivo para conseguir redução significativa da massa corporal e comorbidades associadas em longo prazo.

1.1.2 IMPLICAÇÕES NUTRICIONAIS DA CIRURGIA BARIÁTRICA

As cirurgias utilizadas no tratamento da obesidade grave incluem, gastroplastia vertical com bandagem, banda gástrica ajustável e *sleeve* gástrico, cirurgias restritivas que limitam a ingestão de alimentos; derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e derivações biliopancreáticas, com gastrectomia vertical (Duodenal Switch) e com gastrectomia horizontal (AMERICAN SOCIETY FOR BARIATRIC SURGERY, 2000), que além do componente restritivo ocasionam má absorção de nutrientes, sendo cirurgias mistas.

O principal tipo de cirurgia bariátrica realizado atualmente no mundo é a DGYR, cujo princípio baseia-se na redução da capacidade gástrica e um pequeno grau de má absorção, inutilizando o duodeno e uma pequena parte do jejuno proximal. Sendo assim, as implicações da DGYR no estado nutricional devem-se especificamente às alterações anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal (BLUME et al., 2012).

Na literatura tem sido frequentemente documentado em pacientes após a cirurgia bariátrica a deficiência de vitaminas do complexo B, principalmente vitamina B₁₂ e ácido fólico, ferro, cálcio e vitamina D (SALTZMAN; KARL, 2013). Essas deficiências podem resultar em sintomas neurológicos, osteopenia e anemia. A prevalência de anemia varia de acordo com o tempo de segmento e o tipo de cirurgia, sendo mais prevalente em mulheres em idade fértil. Drygalski et al. (2011) observaram em um estudo prospectivo com 1125 pacientes (999 mulheres), que a prevalência de anemia após 6 meses da DGYR foi de 12% e que essa aumentou para 21% e 23% com 18 e 24-48 meses de cirurgia. Em relação às mulheres, 6% das menopausadas tiveram anemia, comparado a 16% das premenopausadas, após 6 meses. A deficiência de ferro, avaliada pela dosagem de ferritina, foi verificada, bem como a deficiência de vitamina B₁₂.

A deficiência do ferro é a principal causa de anemia após a cirurgia, no entanto, coloca-se a participação de outras deficiências como de proteínas e

micronutrientes que atuam no metabolismo do ferro e na eritropoiese, como zinco, cobre, ácido fólico, vitamina B₁₂ e vitamina A, e também a presença de anemia megaloblástica. Especificamente, a deficiência de ferro pode ocorrer por 3 motivos, redução das fontes alimentares, principalmente do ferro heme, presente nas carnes; redução da ação do ácido clorídrico pela exclusão do estômago, com menor solubilização os sais de ferro; e desvio do duodeno, principal sítio de absorção do ferro (DRYGALSKI et al., 2011).

A necessidade de suplementação de micronutrientes após a cirurgia bariátrica está preconizada na literatura, porém a quantidade ainda gera controversas, estando certo que esta deve ser ajustada ao tipo de procedimento cirúrgico para evitar a deficiência. As evidências apontam para o aumento da oferta de micronutrientes em cirurgias com componente disabsortivo. Vargas-Ruiz et al. (2008) observaram que a suplementação com 1 polivitamínico e minerais contendo 1 RDA não preveniu a deficiência de ferro e a anemia nos primeiros 6 meses de cirurgia, pois houve aumento da deficiência de ferro de 16,6% para 20% e diagnóstico de anemia em 26,6% dos pacientes com 6 meses de cirurgia. Gasteyger et al. (2008) também colocaram que a suplementação multivitamínica e mineral padrão (8 mg de ferro, 180 mg de vitamina C, 600 µg de ácido fólico e 3 µg de vitamina B₁₂) não foi suficiente para prevenir a deficiência nutricional, necessitando de suplementação adicional a partir do 3º. mês de cirurgia para ferro, vitamina B₁₂ e ácido fólico.

Sendo assim, a suplementação nutricional (vitaminas e minerais) diária mínima após a DGYR tem incluído 2 polivitamínicos e mineral, ou 2 RDA (AILLS et al., 2008; MECHANICK et al., 2009; MECHANICK et al., 2013). As recomendações mais recentes sugerem ainda que a quantidade diária de ferro seja de 45 a 60 mg, oferecida na suplementação convencional ou adicional, no intuito de prevenir e tratar a deficiência de ferro, preferencialmente associada à suplementação de vitamina C. Preconiza-se realizar a suplementação adicional de vitamina B₁₂, sendo, 350 µg oral diariamente, ou 500 µg intranasal semanalmente, ou 1000 µg intramuscular mensal, ou ainda 3000 µg intramuscular a cada 6 meses, e ácido fólico, 400 µg, incluso nos polivitamínicos (MECHANICK, et al., 2013).

As deficiências nutricionais podem levar a consequências graves e algumas vezes a suplementação convencional preconizada não é suficiente,

necessitando de corrigir carências específicas para restaurar os valores séricos normais. Nessa questão, as dosagens bioquímicas periódicas, conforme o guia de recomendações é fundamental (HEBER et al., 2010).

A monitoramento do estado nutricional do ferro deve ser realizado em todos os pacientes de cirurgia bariátrica, principalmente na presença de anemia ferropênica, e o tratamento para anemia inclui a prescrição de 150 a 200 mg de ferro elementar diariamente (MECHANICK, et al., 2013). As deficiências em vitamina B₁₂, ácido fólico, proteína, cobre, selênio e zinco preconiza-se que sejam avaliadas e corrigidas na anemia persistente (AILLS et al., 2008; SALTZMAN; KARL, 2013).

1.1.3 METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um micronutriente essencial para as funções metabólicas, constituindo um componente primordial de várias proteínas e enzimas (hemoproteínas, enzimas ferro-enxofre, enzimas que contêm ferro) que participam do transporte de oxigênio, da síntese de DNA, propagação da informação genética e do transporte de elétrons. Apresenta-se no estado ferroso (Fe^{+2}) e férrico (Fe^{+3}), tendo sua importância biológica atribuída à propriedade química de oxido-redução (LIEU et al., 2001).

O ferro representa em torno de 35 a 45 mg por kg de peso corpóreo em homens adultos e concentrações ligeiramente menores em mulheres em idade fértil, devido à perda menstrual. A cada ciclo menstrual há uma perda de 12 a 15 mg de ferro, que corresponde ao acréscimo à necessidade diária de 2 a 3 mg ou mais, dependendo da intensidade da perda menstrual.

Em pH neutro, o ferro é praticamente insolúvel, sendo transportado e processado por proteínas ligantes, como transferrina e ferritina. A maior parte do conteúdo de ferro orgânico, em torno de 70%, encontra-se nos compostos heme (hemoglobina e mioglobina) e cerca de 30% permanece como reservas de ferro, na forma de ferritina e hemossiderina, sendo que apenas 0,1% está presente no plasma, ligado à proteína de transporte, transferrina (ANDREWS, 1999).

O ferro é um elemento flexível, o que permite sua associação com proteínas e alta afinidade ao oxigênio, podendo ser altamente tóxico sob condições aeróbicas, ao catalisar e propagar espécies reativas de oxigênio a radicais

extremamente reativos, como no caso da reação de Fenton, que consiste na reação entre o Fe^{+2} e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) gerando os radicais hidroxila (OH), com elevado potencial de óxido-redução. Portanto, o excesso de ferro pode ser extremamente nocivo, o que torna necessário um eficiente equilíbrio no seu metabolismo, possibilitando a manutenção das funções celulares essenciais e ao mesmo tempo evitando os danos teciduais (GANZ; NEMETH, 2011; NEMETH et al., 2004a).

Os mecanismos de excreção de ferro são pouco eficazes, sendo a homeostase orgânica garantida pela regulação na absorção, distribuição e armazenamento do mineral. A regulação da absorção de ferro pode ser dada em três estágios: em relação à quantidade de ferro recém-ingerida, reconhecida como regulação pela dieta; em relação aos estoques de ferro no organismo, que pode aumentar a absorção em 2 ou 3 vezes em condições de deficiência; e por fim, em relação a produção eritropoiética, com capacidade ainda maior de ampliar a absorção. Para a manutenção do equilíbrio do ferro orgânico e comunicação entre os locais de utilização e estoque de ferro, existe o mecanismos de regulação celular e sistêmica, com o envolvimento de várias proteínas e hormônios (NEMETH et al., 2004b).

Na regulação da quantidade de ferro intracelular, as proteínas reguladoras do ferro (IRP), IRP1 e IRP2, controlam a expressão pós-transcricional dos genes moduladores da captação e estoque de ferro. As IRP ligam-se a estruturas conhecidas como elementos reguladores do Fe (IRE) formando complexos IRP-IRE no RNA mensageiro (RNAm) e codificam proteínas envolvidas com o metabolismo do ferro. A transferrina e a ferritina, proteínas responsáveis pela captação e estoque celular de ferro, respectivamente, são importantes alvos das IRP. A regulação pós-transcricional do receptor da transferrina e da ferritina pelas IRP ocorre conforme a disponibilidade de ferro. A redução dos estoques de ferro promove a ativação das IRP 1 e 2 e consequente síntese do RTf, enquanto o aumento das reservas orgânicas do mineral promove a inativação das IRPs e, consequente, supressão da transcrição de RNAm para a síntese de transferrina e ferritina (KLAUSNER; ROUALT; HARFORD, 1993; EISENSTEIN; BLEMINGS, 1998, GANZ; NEMETH, 2011).

A regulação sistêmica da homeostase do ferro é feita pela hepcidina. No intestino a hepcidina reduz a captação de ferro por meio da inibição do

transportador do metal divalente (DMT-1), interagindo com o transportador de ferro da membrana basolateral dos enterócitos da cripta intestinal, promovendo eventos intracelulares que regulam a expressão do DMT-1. A hepcidina ao ligar-se a seu receptor, a ferroportina (FTP), forma o complexo FTP/hepcidina, que controla a liberação de ferro dos enterócitos, hepatócitos e macrófagos para o plasma. Fisiologicamente, a homeostase do ferro é regulada pela expressão de hepcidina no fígado, em resposta a mudanças na quantidade de transferrina diférrica circulante, num processo mediado pela proteína da hemocromatose hereditária (HFE) (GANZ; NEMETH, 2011).

A deficiência de hepcidina leva à sobrecarga de ferro, bem como a sobrecarga de ferro aumenta sua expressão. Sabe-se também que na super expressão da hepcidina e subsequente produção do hormônio pelos hepatócitos, como na inflamação, há desenvolvimento da hipoferremia (GANZ; NEMETH, 2011; NEMETH et al., 2004b).

1.1.3.1 Inflamação e obesidade

A relação entre obesidade e alterações no metabolismo do ferro foi sugerida há cerca de quatro décadas, porém ganhou importância de fato mais recentemente, com a descoberta da hepcidina e a associação da obesidade com os marcadores inflamatórios. Na obesidade tem sido observada a hipoferremia, mesmo na presença de estoques adequados de ferro, e hiperferritinemia, sendo essas alterações vinculadas à inflamação relatada, com a liberação de adipocinas pelo tecido adiposo, e/ou comorbidades (MCCLUNG; KARL, 2009; CHENG et al., 2012).

Na inflamação, a hepcidina reduz a transferência do ferro dos enterócitos para o plasma, assim como inibe a mobilização do ferro estocado nos macrófagos e hepatócitos, num processo que envolve a internalização do complexo FTP/hepcidina e subsequente degradação da FTP, o que culmina em sequestro de ferro e sua menor disponibilidade para eritropoiese. No entanto, ressalta-se que há redução na expressão da FTP no sistema mononuclear fagocitário devido à inflamação, e aumento da expressão da ferritina nessas células, evidenciando não somente a ação da hepcidina na retenção do ferro em macrófagos (CANÇADO; CHIATTONE, 2002; GANZ; NEMETH, 2012).

O estoque de ferro é normalmente medido pelas concentrações séricas de ferritina, principal proteína de armazenamento, mas em situação de inflamação esta não reflete necessariamente o estoque de ferro, sendo necessário a avaliação de outros indicadores, como de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro à transferrina no soro e cálculo do índice de saturação da transferrina, e receptor solúvel da transferrina. A deficiência de ferro é definida pelo aumento da capacidade total de ligação do ferro à transferrina e do receptor solúvel da transferrina no soro, e redução de ferro sérico e saturação da transferrina (VARGAS-RUIZ et al, 2008, TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b, AARTS et al., 2012, CHENG et al., 2012).

Ausk e Ionnou (2008) utilizando os dados do terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) investigaram a relação do aumento de peso com as alterações envolvendo o ferro características da anemia da inflamação (hemoglobina, ferro sérico e índice de saturação da transferrina reduzidos, e aumento de ferritina sérica), constatando que o aumento de peso associou-se ao quadro de deficiência de ferro, com exceção da hemoglobina, que estava aumentada. Lacube et al. (2006) observaram deficiência de ferro em mulheres obesas menopausadas pelo aumento do receptor solúvel da transferrina.

A deficiência de ferro, identificada pela redução de ferro sérico, ocorreu em 77,8% pacientes obesos mórbidos antes da cirurgia bariátrica, com capacidade total de ligação do ferro à transferrina aumentada em 14,8%. Após 6 meses da DGYR houve redução da deficiência de ferro (65,6%) e 24,7% dos pacientes apresentavam anemia (AARTS et al., 2012). No pós-operatório tardio e ausência de inflamação, a ferritina é um indicador de estoque de ferro, sinalizando também para o risco de desenvolvimento da anemia e maior necessidade orgânica de ferro. O aporte de ferro insuficiente reduziu significativamente a concentração de ferritina no período de 2 anos após a cirurgia em mulheres no período fértil (BROLIN et al., 2002).

Estudos reportam o aumento da hepcidina sérica (TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010a; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b; DAO; MEYDANI, 2013) em obesos. A expressão da hepcidina foi identificada no tecido adiposo em obesos, sendo maior que nos pacientes não obesos, e correlacionada com a expressão de IL-6 e PCR, não havendo correlação da

hepcidina com a PCR no tecido hepático. A expressão hepática da hepcidina foi similar entre os grupos, obesos e não obesos, e correlacionada com a saturação da transferrina no grupo de pacientes com deficiência de ferro, indicando que a regulação do estado de ferro pode ocorrer no fígado (BERKI et al., 2006).

Embora o tecido adiposo expresse e possivelmente secrete a hepcidina em obesos, estudos apontam que a expressão hepática é superior, uma vez que o fígado é o maior sítio de produção. Tussing-Humphreys et al. (2010b) constataram em mulheres obesas maior expressão de hepcidina no tecido hepático, comparado ao adiposo, e altamente correlacionada com a hepcidina circulante, e Tussing-Humphreys et al. (2011) não encontraram uma maior produção de hepcidina proveniente do tecido adiposo em obesos, comparando a dosagem em sangue arterial e venoso, colocando que ainda não está claro o mecanismo que liga obesidade, concentrações elevadas de hepcidina e depleção de ferro, concluindo que o aumento da hepcidina seja mais influenciado pela produção hepática estimulada pela inflamação do que derivado do tecido adiposo em obesos.

Andrews e Arredondo (2012b), estudando a expressão da hepcidina e de marcadores inflamatórios em células mononucleadas de sangue periférico constataram aumento da expressão do gene da hepcidina em pacientes obesos diabéticos e que esses pacientes tinham alterações no estado nutricional do ferro associadas ao estado pró-inflamatório, com expressão ainda maior nos pacientes com anemia.

Apesar da relação obesidade, inflamação e alteração da homeostase do ferro e/ou hipoferremia ter sido estabelecida, em uma revisão sistemática foi colocado a necessidade de mais pesquisas envolvendo citocinas pró-inflamatórias, hepcidina e receptor solúvel da transferrina, para confirmar o impacto da obesidade sobre o estado de ferro (CHENG et al., 2012).

Em suma, a perda do peso como resultado da cirurgia da obesidade leva à melhora da inflamação e do estado nutricional do ferro, no entanto, a cirurgia proporciona uma condição anatômica desfavorável a absorção de vitaminas e minerais envolvidos no metabolismo do ferro, o que em mulheres em idade reprodutiva pode levar a deficiência e anemia. Desta forma, a suplementação de vitaminas e minerais faz-se necessária, porém faltam informações sobre a interação entre os fatores favoráveis e desfavoráveis ao estado nutricional do

ferro antes e após a cirurgia bariátrica e o efeito da suplementação nessas condições.

REFERÊNCIAS

- AARTS, E. O. et al. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. **J. Obes.** 2012. doi: 10.1155/2012/193705.
- ALLS, L. et al. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the surgical weight loss patient. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 4, n. 5 (Suppl), p. 73-108, 2008.
- AMERICAN SOCIETY FOR BARIATRIC SURGERY - ASBS. Surgery for morbid obesity: what patients should know. Toronto: FD – Communications Inc, 2000.
- ANDREWS, M.; ARREDONDO, M. Hepatic and adipocyte cells respond differentially to iron overload, hypoxic and inflammatory challenge. **Biometals** (online). April, 2012a.
- ANDREWS, M.; ARREDONDO, M. Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 1499, n. 1, p. 1-4, 2012b.
- ANDREWS, N. C. Disorders of iron metabolism. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 1986-95, 1999.
- AUSK, K. J.; IOANNOU, G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2356-61, 2008.
- BEKRI, S. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. **Gastroenterology**, v. 131, p. 788-96, 2006
- BLUME, C. A. et al. Nutritional Profile of Patients Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass: 3-Year Follow-up. **Obes. Surg.** (on line). <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-012-0696-y>, 2012.
- BREMER, A. A.; JIALAL, I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. **J. Obes.** <http://dx.doi.org/10.1155/2013/393192>, 2013.
- BROLIN, R. E. et al. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. **J. Gastrointest. Surg.**, v. 6, p. 195-203, 2002.
- BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 292, n. 14, p. 1724-37, 2004.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de doença crônica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 24, p. 127-36, 2002.
- CHEN, S. B. et al. Serum C-reactive protein and white blood cell count in morbidly obese surgical patients. **Obes. Surg.**, v. 19, n. 2, p. 461-66, 2009.

CHENG, H. L. et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. **Obes. Rev.**, v. 13, n. 2, p. 150-61, 2012.

DAO, M.C.; MEYDAN, S. iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. American Society for Nutrition. **Adv. Nutr.**, v. 4, p. 602–617, 2013.

DRYGALSKI, A. V. et al. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 7, p. 151-6, 2011.

EISENSTEIN, R. S.; BLEMINES, K. P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. **J. Nutr.**, v. 128, p. 2295-98, 1998.

GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1823, p. 1434-43, 2012.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. **Annu. Rev. Med.**, v. 62, p. 347-60, 2011.

GASTEYGER, C. et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 87, p. 1128-33, 2008.

HEBER, D. et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an endocrine society clinical practice guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 11, p. 4823–43, 2010.

ILLÁN-GÓMEZ, F. et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. **Obes. Surg.**, v. 22, n.6, p. 950-5, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009 (POF)**: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 10 jan, 2011.

KLAUSNER, R. D.; ROUALT, R. A.; HARFORD, J. B. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. **Cell.**, v. 72, p. 19-28, 1993.

LACUBE, A. et al. Iron deficiency in obese postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 14, p. 1724–30, 2006.

LIEU, P. T. et al. The roles of iron in health and disease. **Mol. Aspects. Med.**, v. 22, p. 1-87, 2001.

MALINOWSKI, S. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. **Am. J. M. Sci.**, v. 331, p. 219-25, 2006.

MCCLUNG JP, KARL JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. **Nutr. Rev.**, v. 67, p. 100-4, 2009.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013. Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. **Endocr. Pract.**, v. 19, n. 2, p. 1-35, 2013.

MILLER, G. D.; NICKLAS, B. J.; FERNANDEZ, A. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 7, n.5, p. 618-24, 2011.

NEMETH, E. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**, v. 306, p. 2090-3, 2004a

NEMETH, E. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J. Clin. Invest.**, v. 113, p. 1271-6, 2004b.

NEMETH, E; GANZ, T. The role of hepcidin in iron metabolism. **Acta Haematol.**, v. 122, n. 2-3, p. 78–86, 2009.

REAVEN, G. M. The individual components of the metabolic syndrome: is there a raison d'être? **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 26; p. 191-5, 2007.

SALTZMAN, E.; KARL, J. P. Nutrient deficiencies after gastric bypass surgery. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 33, p. 183-203, 2013.

TUSSING-HUMPHREYS, L.M. et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. **Obesity**, v. 18, n.10, p. 2010-16, 2010a.

TUSSING-HUMPHREYS, L. M. et al. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. **Obesity**, v. 18, n.7, p.1449-56, 2010b.

TUSSING-HUMPHREYS, L. et al. Subcutaneous adipose tissue from obese and lean adults does not release hepcidin in vivo. **Sci. World J.**, v. 11, p. 2197-2206, 2011.

VARGAS-RUIZ, A. G.; HERNANDES-RIVERA, G.; HERRERA, M. F. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obes. Surg.**, v. 18, p. 288–293, 2008.

VILARRASA, N. et al. Effect of weight loss induced by gastric bypass on proinflammatory interleukin-18, soluble tumor necrosis factor-alpha receptors, C-reactive protein and adiponectin in morbidly obese patients. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 67, n. 5, p. 679-86, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. What are overweight and obesity? September, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre>>. Acesso em: 11 jan, 2011.

CAPÍTULO 2

ARTIGO 1**Ferritina em mulheres hipertensas e diabéticas antes e após a cirurgia bariátrica*****Ferritin in hypertensive and diabetic women before and after bariatric surgery***

Flávia Andréia Marin¹
Irineu Rasera Junior^{2,3}
Celso Vieira de Souza Leite³
Maria Rita Marques de Oliveira^{1,4}

Apoio financeiro para a pesquisa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq.

Conflito de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse da parte do grupo ou com prováveis avaliadores do manuscrito.

¹Programa de Pós-Graduação de Alimentos e Nutrição – Ciências Nutricionais, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP-FcFar), Araraquara-SP.

²Centro de Gastroenterologia e Cirurgia da Obesidade – Clínica Bariátrica, Hospital Forneceadores de Cana, Piracicaba-SP.

³Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FM-UNESP), Botucatu-SP

⁴Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (IB-UNESP), Botucatu-SP.

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Instituto de Biociências – Curso de Nutrição
Distrito de Rubião Junior, s/n
Botucatu-SP. CEP 18.618.000
Caixa Postal 510.

Resumo

Além de importante marcador do estoque de ferro, a ferritina sérica é um marcador de inflamação sistêmica, enquanto que a obesidade vem sendo associada à inflamação crônica. Objetivo: verificar, após 6 meses, o efeito da cirurgia bariátrica sobre a ferritina sérica em mulheres hipertensas, diabéticas ou sem essas comorbidades pré-operatórias. Casuística e métodos: realizou-se um estudo retrospectivo com 200 mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), idade entre 20 e 45 anos, com índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 35 kg/m^2 , apresentando hipertensão arterial sistêmica (HAS, $n=70$), diabetes mellitus tipo 2 (DM2, $n=40$), e sem comorbidades (SC, $n=90$), avaliadas antes e 6 meses após a DGYR. As informações antropométricas, laboratoriais (ferritina sérica e hemoglobina) e comorbidades foram coletadas nos prontuários eletrônicos. Resultados: antes da cirurgia, as mulheres com comorbidades eram mais velhas, as hipertensas apresentaram maior IMC e as diabéticas maiores concentrações de ferritina em relação ao grupo SC. A resolução da comorbidade após 6 meses da DGYR ocorreu em 68% das mulheres hipertensas e 86% das diabéticas. Após 6 meses de cirurgia, houve redução da ferritina sérica nas mulheres com comorbidades, de $110,1 \pm 86,3$ para $88,7 \pm 80,5 \text{ ng/dL}$ no grupo com HAS e de $164,8 \pm 133,4$ para $101,2 \pm 97,7 \text{ ng/dL}$ ($p < 0,05$) no DM2, e da hemoglobina, com exceção nas diabéticas ($p > 0,05$). Conclusão: o aumento de ferritina em mulheres obesas premenopausadas relacionou-se com as principais comorbidades da obesidade, e a presença dessas comorbidades foi determinante na redução da ferritina sérica após a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Ferritina; Inflamação; Obesidade; Comorbidades; Cirurgia Bariátrica.

Abstract

In addition to its important role as marker of iron stores, serum ferritin is a marker of systemic inflammation, and obesity has been associated with chronic inflammation. Objective: To verify, six months after surgery, the effect of bariatric surgery on the serum ferritin of women who were hypertensive, diabetic, or comorbidity free before surgery. Sample and methods: This retrospective study included 200 women aged 20 to 45 years, with a body mass index (BMI) equal to or greater than 35 kg/m², submitted to Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Seventy of these women were hypertensive, forty had type 2 diabetes (T2D), and ninety were comorbidity free (CF). They were assessed before and six months after surgery. Anthropometric, laboratory (serum ferritin and hemoglobin), and comorbidity-related data were collected from their medical records. Results: Before surgery, women with comorbidities were older, the hypertensives had higher BMI, and the diabetics had higher serum ferritin levels than the CF women. The study comorbidities had resolved in 68% of the hypertensive women and 86% of the diabetic women six months after RYGB. Also at this time, the serum ferritin of hypertensive women decreased from 110.1±86.3 to 88.7±80.5 ng/dL and of diabetic women, from 164.8±133.4 to 101.2±97.7 ng/dL ($p<0.05$); hemoglobin also decreased in hypertensive and CF women ($p>0.05$). Conclusion: High ferritin in premenopausal obese women was associated with the main obesity-related comorbidities, and these comorbidities determined the reduction of serum ferritin after bariatric surgery.

Keywords: Ferritin; inflammation; obesity; comorbidities; bariatric surgery.

Introdução

A obesidade é importante causa de mortalidade na atualidade, pois eleva consideravelmente o risco de comorbidades, entre as quais, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A resposta inflamatória crônica de baixa intensidade é comumente vinculada à obesidade e essas comorbidades (BREMER; JIALAL, 2013, CHENG et al., 2013). Estudos tem estabelecido uma forte relação entre adiposidade, inflamação, resistência insulínica e aumento da ferritina (AUSK; IONNOU, 2008, ANDREWS; ARREDONDO, 2012, CHENG et al., 2012, KANG et al., 2012, KIM et al., 2012, GARTNER et al., 2013). A ferritina sérica é um marcador de estoque de ferro mas também do processo inflamatório (KIM et al., 2012, GARTNER et al., 2013).

A síndrome metabólica (SM), particularmente o DM2, contribuem para elevação dos valores de ferritina na obesidade (LACUBE et al., 2008). Em metanálise recente a ferritina sérica foi considerada um fator independente e positivamente associada à SM e seus componentes (ABRIL-ULLOA, 2014), e em obesos mórbidos foi sugerido que a ferritina pode indicar um novo fenótipo da resistência insulínica (GASTALDELLI et al., 2009; PONTIROLI et al., 2013).

Em mulheres obesas, os resultados dos estudos tem mostrado aumento de ferritina, hepcidina e redução de ferro sérico, acompanhados de hemoglobina aumentada, retratando parte das alterações da anemia da inflamação (AUSK; IONNOU, 2008; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010; CHENG et al., 2012; CHENG et al., 2013). Por outro lado, entre mulheres que realizaram a cirurgia bariátrica, a anemia por deficiência de ferro ocorre frequentemente.

A reserva de ferro após a cirurgia bariátrica é frequentemente avaliada pela ferritina sérica, que tende a reduzir ao longo dos anos de procedimento cirúrgico, associando-se ao surgimento da anemia ferropênica, conseqüente às alterações anatômica e fisiológica da cirurgia, entre outras causas, como o aumento das perdas sanguíneas que ocorrem em mulheres em idade produtiva após a cirurgia (VARGAS-RUIZ et al., 2008; DRYGALSKI et al., 2011; BLUME et al., 2012; AARTS et al., 2012; GESQUIERE et al., 2014). No entanto, os estudos existentes a esse respeito não tem discriminado as influencias das comorbidades na elevação da ferritina e nos resultados da cirurgia sobre o seu estado.

Assim, levanta-se a hipótese que o processo inflamatório presente na obesidade contribui para elevação dos valores séricos de ferritina e que a hiperferritinemia diferencia-se em relação à presença e ao tipo de comorbidade da obesidade, divergindo também nos resultados pós cirúrgicos. Partindo desta hipótese, o objetivo deste estudo foi verificar, após 6 meses, o efeito da cirurgia bariátrica sobre a ferritina sérica em mulheres hipertensas, diabéticas ou sem essas comorbidades pré-operatórias.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo com 200 mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) no período de agosto de 2011 à junho de 2013, sendo realizada avaliação pré-operatória e após seis meses de cirurgia. Foram incluídas as mulheres com idade entre 20 e 45 anos, índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 35 kg/m^2 , apresentando ou não as comorbidades da obesidade (HAS e DM2), recrutadas na Clínica Bariátrica-Hospital dos Fornecedores de Cana de Piracicaba-SP, Brasil. Foi uma amostra de conveniência, sendo incluídas todas as mulheres operadas que atendiam aos critérios no período estabelecido e que realizaram o segmento de 6 meses após a cirurgia, tendo assim as informações necessárias documentadas. As informações como idade, altura, peso e dados laboratoriais (ferritina sérica e hemoglobina) antes e 6 meses após a cirurgia, doenças associadas, uso de medicamentos, foram coletadas dos prontuários eletrônicos.

A partir das medidas antropométricas, analisou-se o IMC no pré-operatório, obtido do peso corporal em quilos dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2) e a perda percentual do excesso de peso (%PEP) após 6 meses de cirurgia, tida como a diferença percentual do peso perdido em relação ao excesso de peso. O excesso de peso é a diferença entre o peso pré-operatório e o peso ideal (METROPOLITAN HEIGHT AND WEIGHT TABLES, 1983).

A presença de anemia foi considerada quando a hemoglobina era menor que 12 g/dL , critério estabelecido pela Organização Mundial de Saúde de acordo com o sexo e idade (WHO, 2001). Utilizou-se como valor de referência para ferritina sérica 15 a 150 ng/mL , sendo a deficiência de ferro considerada quando inferior a 15 ng/mL e o alto risco de sobrecarga de ferro quando superior a 150

ng/dL (WHO, 2011). A ferritina sérica foi também analisada de acordo com o algoritmo de Weiss e Goodnough (2005), que propuseram a diferenciação da anemia ferropênica da anemia da inflamação, sendo: anemia ferropênica (ferritina menor que 30 ng/mL); anemia da inflamação associada à deficiência de ferro (ferritina entre 30-100 ng/mL); anemia da inflamação (ferritina superior a 100 ng/mL). Destaca-se que os dados de ferritina e hemoglobina no pré-operatório são referentes às dosagens de ingresso no preparo para a cirurgia e que os valores de hemoglobina abaixo de 10 g/dL foram corrigidos antes da cirurgia.

Considerou-se a resolução da comorbidade (HAS e DM2) quando a paciente deixou de fazer uso de todas as medicações utilizadas antes da cirurgia. Anterior à cirurgia, na presença das duas comorbidades, a participante foi incluída no grupo de mulheres com DM2.

Foi realizada uma análise comparativa entre os grupos de mulheres hipertensas (HAS, n=70), diabéticas (DM2, n=40) e sem comorbidades (SC, n=90) em relação a idade, IMC pré-operatório, %PEP, ferritina sérica e hemoglobina pré-operatória e após 6 meses da cirurgia bariátrica.

Este estudo fez parte do projeto "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos" com parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" sob o número 3303-2009. Todas as pacientes estiveram em acordo com os critérios internacionais de indicação cirúrgica: IMC maior ou igual a 40 kg/m², independente da presença de comorbidades e IMC entre 35 e 40 kg/m² na presença de comorbidades (INTERNATIONAL FEDERATION FOR THE SURGERY OF OBESITY, 2001).

Análise estatística

As variáveis contínuas registradas foram tabeladas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* STATISTICA versão 10. As diferenças entre os grupos foram testadas pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey para comparações entre médias e, para os dados que não apresentaram

normalidade, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn para as comparações entre medianas. As comparações entre duas médias foram realizadas pelo teste *t Student* pareado. As associações de variáveis contínuas analisadas pelo teste do Qui-quadrado (χ^2). Aplicou-se modelo de regressão logística multivariada tomando a ferritina e o delta ferritina como variável dependente e a HAS, o DM2, o IMC, a %PEP e a idade como variáveis independentes. Considerou-se significativo $p < 0,05$.

Resultados

A idade das mulheres do grupo sem comorbidades foi menor que as demais, enquanto o IMC foi maior no grupo de pacientes com HAS. A %PEP não diferiu entre os 3 grupos estudados (tabela 2.1). Em relação às comorbidades, houve 68% de resolução da HAS e 86% do DM2, nos respectivos grupos.

A ferritina sérica foi superior nas mulheres diabéticas antes da cirurgia, comparado ao grupo SC, o que não ocorreu com a hemoglobina, que apresentou valores similares entre os grupos (tabela 2.1). Foi mostrado que presença de DM2 influencia no aumento da ferritina sérica, sendo que mulheres diabéticas no pré-operatório tinham 2,9 mais chances de apresentarem valores acima da mediana de ferritina do total das mulheres estudadas (tabela 2.2).

Ao analisar a ferritina sérica de acordo com o algoritmo de Weiss e Goodnough (2005), 181 mulheres (90,5%) tinham ferritina superior à 30 ng/mL, sendo: 54,7% entre 30 e 100 ng/mL (anemia da inflamação associada à deficiência de ferro) e 45,3% acima de 100 ng/mL (anemia da inflamação). A ferritina sérica maior que 100 ng/dL ocorreu em 23 (57,5%) pacientes diabéticas, 28 (40%) hipertensas e 32 (35,5%) no grupo sem comorbidades ($p=0,063$).

Após a DGYR houve diminuição da ferritina sérica nas mulheres com as comorbidades DM2 e HAS, enquanto que a hemoglobina apresentou-se reduzida nas mulheres hipertensas e sem as comorbidades (tabela 2.1). A análise de regressão logística multivariada mostrou que as mulheres diabéticas tinham 5,5 mais chances de reduzir a ferritina sérica após 6 meses da cirurgia e as hipertensas 3,5 mais chances (tabela 2.3).

Tabela 2.1- Comparação entre variáveis nos grupos de mulheres obesas hipertensas, diabéticas e sem comorbidades antes e após a derivação gástrica em Y de Roux.

Variáveis	Hipertensas Média ± DP Mediana (Mín-Máx)	Diabéticas Média ± DP Mediana (Mín-Máx)	SC Média ± DP Mediana (Mín-Máx)	p-valor*
Número de mulheres	70	40	90	
Idade (anos)	36,6 ± 6,3 37,0 (22,0-45,0) ^a	37,6 ± 6,3 40,0 (24,0-45,0) ^a	33,2 ± 5,0 33,0 (22,0-42,0) ^b	<0,01
IMC (kg/m ²)	49,8 ± 7,1 ^a 49,1 (35,8-73,0)	46,7 ± 6,7 ^b 45,3 (36,5-58,9)	45,8 ± 5,4 ^b 45,0 (36,0-69,4)	<0,05
%PEP	53,3 ± 14,1 55,1 (22,3-85,9)	54,9 ± 12,4 54,4 (34,6-81,1)	55,8 ± 13,3 55,1 (30,1-85,9)	>0,05
Ferritina pré (ng/mL)	110,1±86,3 89,0 (7,0-372,0) ^{ab}	164,8±133,4 117,4 (9,0-531,0) ^a	96,2±64,1 83,3 (8,0-391,0) ^b	<0,05
Ferritina pós (ng /mL)	88,7±80,5 61,7 (6,6-447,0)	101,2±97,7 69,4 (10,6-393,0)	87,9±63,9 75,4 (5,5-308,0)	>0,05
p-valor**	<0,05	<0,05	>0,05	
Hb pré (g/dL)	13,5 ± 1,1 13,5 (11,3-16,8)	13,3 ± 1,3 13,3 (9,3-15,9)	13,2 ± 1,0 13,2 (10,8-15,3)	>0,05
Hb pós (g/dL)	13,0 ± 0,9 13,1 (10,0-15,2)	13,0 ± 1,1 13,0 (9,9-15,5)	12,9 ± 1,0 12,9 (9,6-14,8)	>0,05
p-valor**	<0,05	>0,05	<0,05	

DP: desvio padrão; SC: sem comorbidades; IMC: índice de massa corporal; Hb: hemoglobina; %PEP: perda percentual do excesso de peso. *As variáveis marcadas com letras diferentes na linha apresentaram diferença pelo teste de Tukey e Dunn para ANOVA e Kruskal-Wallis respectivamente. ** Teste *t Student* pareado ($p<0,05$).

Tabela 2.2- Análise de regressão logística multivariada utilizando a ferritina sérica antes da derivação gástrica em Y de Roux como variável dependente.

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	Z	p-valor	Odds ratio	IC 95%
HAS	0,481	0,350	1,373	0,170	1,617	0,814 a 3,212
DM	1,071	0,415	2,583	0,010	2,920	1,295 a 6,576
Idade	-0,487	0,311	-1,568	0,117	0,614	0,334 a 1,130
IMC	-0,210	0,298	-0,705	0,480	0,810	0,451 a 1,454

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal. IC: intervalo de confiança.

Considerando todas as pacientes, a deficiência de ferro aumentou de 3,5% para 10% ($p=0,010$) após a DGYR, identificada pela ferritina sérica menor que 15 ng/dL (WHO, 2011). A anemia foi observada em 17 pacientes (8,5%) antes da cirurgia, com elevação de 3% na frequência após 6 meses de cirurgia ($p=0,317$). Das 17 mulheres com hemoglobina inferior a 12 g/dL, 4 tinham ferritina menor que 15 ng/dL (anemia ferropênica), 10 tinham ferritina entre 30 ng/dL e 100 ng/dL (anemia da inflamação ou ferropênica), e 3 mulheres tinham ferritina maior que 100 ng/dL (anemia da inflamação).

Tabela 2.3- Análise de regressão logística multivariada utilizando a diferença entre a ferritina sérica antes e após a derivação gástrica em Y de Roux como variável dependente.

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	Z	p-valor	Odds ratio	IC 95%
HAS	1,252	0,369	3,389	0,001	3,497	1,695 a 7,213
DM	1,699	0,438	3,878	<0,001	5,471	2,318 a 12,916
Idade	-0,629	0,328	-1,909	0,056	0,534	0,281 a 1,017
%PEP	-0,082	0,314	-0,260	0,795	0,921	0,498 a 1,705

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; %PEP: perda percentual do excesso de peso. IC: intervalo de confiança.

Em relação aos grupos de mulheres estudados, a deficiência de ferro antes da DGYR ocorreu em 2,8%, 5% e 3,3% das pacientes hipertensas, diabéticas e sem comorbidades, respectivamente, não havendo diferença significativa entre os grupos. A presença de anemia pré-cirurgia foi identificada em 8,6% das mulheres hipertensas, 7,5% das mulheres diabéticas e 7,7% das sem comorbidades ($p>0,05$). O aumento tanto da deficiência de ferro quanto da anemia após a cirurgia bariátrica ocorreu em todos os grupos, sem diferenças na comparação entre eles.

Discussão

A inflamação crônica decorrente da obesidade parece contribuir para o surgimento das comorbidades, como é o caso da SM e do DM2, que têm como base fisiopatológica a resistência insulínica. Condições essas que podem exacerbar o processo inflamatório, uma vez que a hiperglicemia por si só predispõe à condição inflamatória crônica (ANDREWS; ARREDONDO, 2012, GARTNER et al., 2013). Os resultados deste trabalho dão evidência desse processo ao mostrar que a ferritina como marcador de inflamação apresenta-se aumentada na obesidade e de forma mais exacerbada no DM2.

Tem sido sugerido que o elevado estoque de ferro associa-se com alto risco de desordens metabólicas incluindo SM e DM2 (MARTINEZ-GARCIA et al., 2009, ABRIL-ULLOA et al., 2014). O excesso de ferro pode causar danos nas células pancreáticas e resistência insulínica devido ao dano oxidativo, que inicialmente leva à redução da sensibilidade e secreção de insulina e posteriormente à hiperglicemia (KANG et al., 2012). Na análise de regressão

realizada, o DM2 configurou como fator determinante da ferritina sérica aumentada antes da cirurgia.

Neste estudo o maior IMC esteve associado a presença de HAS, o que não aconteceu com o DM2, provavelmente devido a associação de outros mecanismos etiopatogênicos envolvidos nessa doença.

Após 6 meses da cirurgia bariátrica, a melhora no quadro de HAS e DM2 foi acompanhado de redução significativa da ferritina sérica nessas mulheres, as quais apresentavam maiores valores de ferritina anteriormente à cirurgia. Pode-se considerar que as alterações na ferritina sérica após a cirurgia foram determinadas pelas comorbidades da obesidade apresentadas no pré-cirúrgico. A melhora no quadro de HAS e DM2 está entre as principais justificativas para a indicação da cirurgia bariátrica, dado a elevada proporção de pessoas que ao fazerem a cirurgia deixam de necessitar de medicamentos para esses problemas. Buchwald et al. (2004), analisaram resultado das diferentes técnicas cirúrgicas e, em proporções semelhantes a este estudo, verificaram que a resolução clínica do DM2 ocorreu em torno de 84% e da HAS em 67,5% dos pacientes submetidos à DGYR. Se de um lado, a cirurgia proporciona condições favoráveis à resolução da anemia da inflamação, de outro impõe riscos para o surgimento da anemia por deficiência de ferro.

A anemia antes da cirurgia bariátrica, ocorrida neste estudo (8,5%) foi também relatada por Drygalski et al. (2011), que encontrou uma frequência ainda maior (12%), e após 6 meses de DGYR houve um aumento de 4% na prevalência da anemia em mulheres premenopausadas, percentual próximo ao presente estudo (3%). Ruz et al. (2009) observaram, também em mulheres em idade reprodutiva, uma prevalência de 9% de anemia com 6 meses de DGYR, inferior a atual pesquisa (11,5%). As mudanças no fluxo menstrual, resolução da amenorreia e aumento do fluxo sanguíneo, são observadas após a cirurgia, o que pode elevar a ocorrência de anemia ferropênica em mulheres em idade fértil (DRYSGALSKI et al., 2011). Da mesma forma, a redução na ingestão e absorção de nutrientes e a inadequação na suplementação de nutrientes podem elevar a prevalência de anemia como efeito decorrente da cirurgia bariátrica. Além disso, a prevalência de anemia varia de acordo com o tempo de cirurgia e o tipo de procedimento cirúrgico, com destaque aos disabsortivos comparados aos puramente restritivos (MECHANICK et al., 2013).

Os resultados deste estudo chamam a atenção para a especificidade do diagnóstico da anemia no pré-operatório, a dosagem de ferritina sérica abaixo de 15 ng/dL, ou seja, 'vinculada à deficiência de ferro propriamente, foi identificada apenas na quarta parte das mulheres anêmicas.

A redução da hemoglobina não foi confirmada apenas nas mulheres diabéticas. A redução da hemoglobina é mostrada nos estudos com bariátricos já nos primeiros 6 meses de cirurgia (GESQUIERE et al., 2014). Na ausência de inflamação a ferritina é considerada um indicador preciso de estoque de ferro orgânico (MARTINEZ- GARCIA et al., 2009). A sua redução após a cirurgia bariátrica pode ser resultado da redução da inflamação consequente à redução do tecido adiposo, mas também em consequência a redução do suplemento de ferro alimentar.

Neste estudo, o declínio da ferritina após 6 meses de DGYR foi identificado em 10% das mulheres, achado semelhante ao de Ruz et al. (2009), que encontraram 9% de deficiência, no entanto, em outros estudos os valores variam de 4% (BLUME et al., 2012) a 21% (GASTEYGER et al., 2008) de deficiência de ferro. Apesar de nesses estudos utilizarem a ferritina sérica como marcador da deficiência de ferro, os resultados divergem quanto ao seu ponto de corte, o que dificulta a comparação. Outra dificuldade na comparação são estudos que utilizam ferro sérico ou capacidade total de ligação do ferro para identificar a deficiência de ferro (AARTS et al., 2012).

Este foi um estudo retrospectivo que evidenciou a existência de diferença no comportamento do estado de ferro relacionado às comorbidades da obesidade, antes e após a cirurgia. Estudos controlados, que incluam outros indicadores do estado de ferro e inflamação poderão contribuir no aprofundamento dos resultados aqui obtidos.

A prevalência de deficiência de ferro e anemia em pacientes bariátricos de acordo com a presença de comorbidades não tem sido investigada, e neste estudo, embora a proporção de mudanças após a cirurgia bariátrica não tenha apresentado diferença significativa entre os grupos, a cirurgia promoveu alteração no comportamento da hemoglobina e da ferritina em relação às comorbidades DM2 e HAS. A resolução das comorbidades é um desfecho esperado no tratamento cirúrgico da obesidade, em conjunto com a perda da massa adiposa, fortemente relacionada com o componente inflamatório

(BUCHWALD et al., 2004; BREMER; JIALAL, 2013). A ferritina elevada sugere uma inflamação sistêmica, o que pode estar relacionado ao aumento do risco de doenças coronarianas, em especial nos pacientes diabéticos (PONIKOWSKA et al., 2013).

Conclusão

O aumento de ferritina sérica em mulheres obesas premenopausadas relacionou-se com as principais comorbidades da obesidade. A presença do DM2 foi determinante no aumento da ferritina sérica antes da cirurgia, enquanto que para a redução da ferritina sérica após a cirurgia ambas as condições foram determinantes (HAS e DM2). Esses resultados reforçam o caráter complexo da obesidade, ao interagir com diferentes rotas metabólicas na gênese de suas comorbidades.

Referências

AARTS, E. O. et al. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. **J. Obes.**, 2012. doi: 10.1155/2012/193705.

ABRIL-ULLOA, V. et al. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. **BMC Public Health**, v. 14: 483, 2014. doi: 10.1186/1471-2458-14-483.

ANDREWS, M.; ARREDONDO, M. Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 1499, n. 1, p. 1-4, 2012.

AUSK, K. J.; IOANNOU, G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2356-61, 2008.

BLUME, C. A. et al. Nutritional profile of patients before and after roux-en-y gastric bypass: 3-year follow-up. **Obes. Surg.**, v. 22, p. 1676-85, 2012.

BREMER, A. A.; JIALAL, I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. **J. Obes.** v. 2013, n. 393192, 2013. doi: 10.1155/2013/393192.

BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**. v. 292, n. 14, p. 1724-37, 2004.

CHENG, H. L. et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. **Plos One**, v. 8, n. 7, p. 1-6, 2013.

CHENG, H. L. et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. **Obes. Rev.**, v. 13, n. 2, p. 150-61, 2012.

DRYGALSKI, A. V. et al. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. **Surg. Obes. Relat. Dis.** v. 7, n. 2, p. 151-6, 2011.

GARTNER, A. et al. Assessment of iron deficiency in the context of the obesity epidemic: importance of correcting serum ferritin concentrations for inflammation. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 98, p. 821-6, 2013.

GASTALDELLI, A. et al. Elevated concentrations of liver enzymes and ferritin identify a new phenotype of insulin resistance: effect of weight loss after gastric banding. **Obes. Surg.**, v. 19, p. 80-86, 2009.

GASTEYGER, C. et al. Nutritional deficiencies after roux-en-y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 87, p. 1128-33, 2008.

GESQUIERE, I. et al. Iron deficiency after roux-en-y gastric bypass: insufficient iron absorption from oral iron supplements. **Obes. Surg.** v. 24, n.1, p. 56-61, 2014.

INTERNATIONAL FEDERATION for the SURGERY of OBESITY [IFSO]. Website patient selection for bariatric surgery, 2001.

KANG, H-T. et al. Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: The 2007–2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, p. 636-641, 2012.

KIM, C. et al. Changes in iron measures over menopause and associations with insulin resistance. **J. Women's Health**, v. 21, p. 872-877, 2012.

LECUBE, A. et al. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. **Int. J. Obesity**, v. 32, p. 1665-1669, 2008.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013. Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. **Endocr Pract.**, v. 19, n. 2, p. 1-35, 2013.

MARTINEZ-GARCIA, M. A. et al. Body iron stores and glucose intolerance in premenopausal women. **Diabetes Care**, v. 32, p. 1525-30, 2009.

METROPOLITAN HEIGHT AND WEIGHT TABLES. **Stat. Bul. Metrop. Live Found.**, v. 64, p. 3-9, 1983.

PONIKOWSKA, B. et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. **Diabetes Care**, v. 36, n.12, p. 4147-56, 2013.

PONTIROLI, A. E. et al. Other aspects of bariatric surgery: liver steatosis, ferritin and cholesterol metabolism. **Nutr. Hosp.**, v. 28, n. 2 (Supl.), p. 104-108, 2013.

RUZ, M. et al. Iron absorption and iron status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 90, n. 3, p. 527-32, 2009.

TUSSING-HUMPHREYS, L. M. et al. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. **Obesity**, v. 18, n. 7, p. 1449-56, 2010.

VARGAS-RUIZ, A. G. et al. Prevalence of iron, folate, and vitamin B₁₂ deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obes. Surg.**, v. 18, n. 3, p. 288-93, 2008.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of chronic disease. **N. Engl. J. Med.** v. 352, n. 10, p. 1011-23, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and mineral nutrition information system. Geneva: World Health Organization, 2011.

CAPÍTULO 3

ARTIGO 2**Efeito da suplementação de micronutrientes na cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux: estudo clínico sobre inflamação e homeostase do ferro em mulheres obesas*****Effect of micronutrients supplementation in Roux-en-Y gastric bypass: clinical trial on inflammation and iron homeostasis in obese women***

Flávia Andréia Marin¹
Patrícia Fátima Sousa Novais^{1,2}
Rozangela Verlengia³
Irineu Rasera Junior^{2,4}
Maria Rita Marques de Oliveira^{1,5}

Apoio financeiro para a pesquisa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq.

Conflito de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse da parte do grupo ou com prováveis avaliadores do manuscrito.

¹Programa de Pós-Graduação de Alimentos e Nutrição – Ciências Nutricionais, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP-FcFar), Araraquara-SP.

²Centro de Gastroenterologia e Cirurgia da Obesidade – Clínica Bariátrica, Hospital Fornecedores de Cana, Piracicaba-SP.

³Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba-SP

⁴Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FM-UNESP), Botucatu-SP

⁵Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista (IB-UNESP), Botucatu-SP.

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Instituto de Biociências – Curso de Nutrição
Distrito de Rubião Junior, s/n
Botucatu-SP. CEP 18.618.000
Cx Postal 510

Resumo

A cirurgia bariátrica é o tratamento de maior sucesso na obesidade, mas pode acarretar deficiências nutricionais específicas, como de ferro, principalmente em mulheres em idade fértil, devido sua maior necessidade para manter a eritropoiese. Por outro lado, após a cirurgia há melhora da inflamação e da homeostase do ferro, levantando a questão sobre a suplementação. Objetivo: analisar o efeito da suplementação de micronutrientes antes e após 6 meses da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) sobre a inflamação e a homeostase do ferro em mulheres obesas. Casuística e métodos: estudo prospectivo de intervenção com 45 mulheres em menacme, com índice de massa corporal (IMC) de 35 a 60 kg/m², e idade entre 20 e 45 anos, que receberam suplementação de vitaminas e minerais 30 dias antes (1 *Recommended Daily Allowance*- RDA) e 6 meses após (2 RDA) a cirurgia (grupo 1; n=34) ou que receberam a suplementação (1 RDA) no pós-operatório (grupo 2; n=11). Foram monitoradas medidas antropométricas e marcadores laboratoriais, relacionados ao metabolismo do ferro e inflamatórios. Resultados: de acordo com o índice de saturação da transferrina (IST), a deficiência de ferro foi encontrada em 10 mulheres no início do estudo. Observou-se redução de peso, IMC, proteína C reativa ultrassensível (PCR-us), resistência insulínica nos dois grupos após 6 meses de cirurgia ($p<0,05$). No grupo 1 ocorreu melhora do estado do ferro, com aumento do IST e redução da transferrina, como efeito da suplementação antes e após 6 meses de DGYR. O ferro sérico aumentou no grupo 2. Houve redução da ferritina e presença de anemia, em torno de 9%, nos dois grupos após a cirurgia. A hepcidina correlacionou-se com a ferritina antes ($r=0,97$; $p<0,001$) e após a cirurgia ($r=0,95$; $p<0,001$). Conclusão: após 6 meses de DGYR houve melhora da inflamação, sendo que a suplementação de micronutrientes, 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia, resultou em melhores marcadores do estado do ferro.

Palavras-chave: Obesidade; Inflamação; Metabolismo do ferro; Cirurgia bariátrica; Suplementação de micronutrientes.

Abstract

Bariatric surgery is the most successful treatment for obesity but may lead to specific nutritional deficiencies, such as iron deficiency, especially in women of childbearing age because of their higher iron requirement for appropriate erythropoiesis. On the other hand, surgery improves inflammation and iron homeostasis, which raises the question of supplementation. Objective: To analyze the effect of micronutrient supplementation before and 6 months after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on the inflammation and iron homeostasis in obese women. Sample and methods: This interventional prospective study included 45 nonmenopausal women aged 20 to 45 years, with a body mass index (BMI) of 35 to 60 kg/m², who either took one recommended daily allowance (RDA) of vitamin and mineral supplements for 30 days before surgery and two RDAs for six months after surgery (Group 1; n=34); or who took 1 RDA for six months after surgery (Group 2; n=11). Assessment relied on the sample's anthropometric measurements and laboratory tests (iron metabolism and inflammation markers). Results: The baseline transferrin saturation index (TSI) of 10 women indicated iron deficiency. Six months after surgery, the BMI, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and insulin resistance of the two groups had decreased ($p<0.05$). The TSI of Group 1 increased and transferrin decreased, indicating better iron status due to preoperative and postoperative supplementation. Serum iron increased in Group 2. Six months after surgery, both groups had lower ferritin, and the prevalence of anemia was 9%. Hepcidin correlated with ferritin before ($r=0.97$; $p<0.001$) and after surgery ($r=0.95$; $p<0.001$). Conclusion: Inflammation had improved six months after RYGB. Micronutrients supplementation before (1 RDA) and after (2 RDA) surgery improved the markers of iron status.

Keywords: Obesity; Inflammation; Iron metabolism; Bariatric surgery; Micronutrients supplementation.

Introdução

A obesidade é considerada uma condição inflamatória crônica, na qual têm sido observadas alterações na homeostase do ferro (ANDREWS; ARREDONDO, 2012; DAO; MEYDANI, 2013). A associação da obesidade à inflamação tem sido suportada pelo aumento no plasma de proteínas de fase aguda e citocinas como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) (LACUBE et al., 2006; MILLER et al., 2011). É nesse cenário metabólico que acontece a cirurgia da obesidade, inserindo outra categoria de variável do metabolismo do ferro no processo que é a redução do aporte de ferro, seja pela alimentação (MALINOWSKI, 2006), menor absorção (AARTS et al., 2012) ou aumento das perdas em mulheres em idade fértil (BROLIN et al., 2002; DRYGALSKI et al., 2011).

A homeostase do ferro é controlada pela hepcidina, hormônio que tem seu aumento para impedir absorção adicional de ferro (TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b). Na inflamação, a hepcidina encontra-se aumentada e foi mostrado que o hormônio é sintetizado por hepatócitos e por adipócitos (BEKRI et al., 2006) e ainda que a sua síntese é regulada pela IL-6 (NEMETH et al., 2004a; NEMETH et al., 2004b; GANZ, NEMETH, 2011).

O aumento da hepcidina na obesidade é ligado à inflamação e parece contribuir para a redução da disponibilidade de ferro e deficiência do mineral nessa condição (TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010a; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b; DAO; MEYDANI, 2013). A ferritina sérica tende elevar-se também na obesidade, em resposta ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, tornando-se pouco sensível na tradução dos estoques de ferro orgânico na inflamação (WEISS; GOODNOUGH, 2005; VANARSA et al., 2012). Após o emagrecimento e diminuição da inflamação sistêmica, a ferritina comporta-se como sensível marcador da reserva de ferro, como é o caso de pacientes após a cirurgia bariátrica (MARTINEZ- GARCIA et al., 2009).

A cirurgia bariátrica é eficaz no tratamento da obesidade grave, especialmente a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), entretanto acarreta prejuízo no aporte adequado de nutrientes, entre os quais o de ferro, o que leva à necessidade de sua suplementação para garantir a eritropoiese e prevenir a

anemia (DAO; MEYDANI, 2013). Por outro lado, logo após 6 meses de cirurgia bariátrica foi observado redução da hepcidina e melhora da homeostase do ferro (TUSSING-HUMPHEREYS et al., 2010a).

As alterações no estado do ferro relacionadas à obesidade e à cirurgia bariátrica, bem como o efeito da suplementação de vitaminas e minerais, tanto na condição inflamatória antes da cirurgia, como após a cirurgia, com o aumento das demandas e redução da inflamação necessitam ser mais bem elucidados (CHENG et al., 2012). Assim, o objetivo foi analisar o efeito da suplementação de micronutrientes antes e após 6 meses da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) sobre a inflamação e a homeostase do ferro em mulheres obesas.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo de intervenção, com duração de 6 meses, do qual participaram 45 mulheres obesas, com índice de massa corporal (IMC) entre 35 e 60 kg/m², que foram submetidas à cirurgia bariátrica (Derivação gástrica em Y de Roux-DGYR), com idade entre 20 e 45 anos e estando em menacme. Como critério de inclusão as mulheres não poderiam apresentar além das contraindicações cirúrgicas, diabetes mellitus, anemia, hemoglobinopatias, processos agudos (cirurgias, trombozes, processos infecciosos) e uso de corticosteroides nos últimos 6 meses, histerectomia, tabagismo e HIV positivo. As pacientes foram selecionadas a partir da fila de espera em um único serviço de cirurgia bariátrica, sendo convidadas todas as mulheres que preencheram aos critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

Selecionou-se inicialmente 60 mulheres, sendo um grupo composto por 45 voluntárias (grupo 1), que recebeu a suplementação de 1 *Recommended Dietary Allowance* - RDA (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002) diária antes da cirurgia (30 dias) e 2 RDA após a cirurgia (6 meses), e um segundo grupo (grupo 2), composto por 15 voluntárias, que receberam a suplementação de micronutrientes com 1 RDA após a cirurgia (6 meses), conforme a prática mais frequentemente adotada no Brasil. Foram excluídas as mulheres que não

completaram o protocolo do estudo, o que resultou em 34 mulheres no grupo 1 e 11 no grupo 2.

As avaliações ocorreram na admissão ao estudo, após a suplementação pré-operatória de micronutrientes e após 6 meses de cirurgia, sendo coletados dados antropométricos e laboratoriais nos 3 momentos no grupo 1, e na admissão e 6 meses após a cirurgia na grupo 2. As análises laboratoriais realizadas foram: hemograma completo, ferritina, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro à transferrina (TIBC), transferrina, receptor solúvel da transferrina (RTf), hepcidina, interleucinas, proteína C reativa ultrassensível (PCR-us), insulina sérica e glicemia. As provas de função hepática, renal e da função tireoidiana foram realizadas somente na admissão para fins de inclusão da paciente no estudo, cujos valores não deveriam estar alterados. Todas as dosagens séricas foram realizadas após 12 horas de jejum.

Empregou-se a citometria de fluxo na dosagem do hemograma completo, o método calorimétrico automatizado na dosagem de ferro sérico e TIBC, a imunoturbidimetria automatizada para a dosagem de transferrina e PCR-us, e o método enzimático automatizado na dosagem da glicemia. A dosagem de ferritina e insulina foi realizada por quimioluminescência. A hepcidina e o RTf foram determinados no soro pelo método imunoenzimático (ELISA- *Enzyme linked Immuno Sorbent Assay*), utilizando-se dos kits comercialmente distribuídos e seguindo as instruções do fabricante, sendo para o receptor solúvel da transferrina o kit *Human TfR ELISA* (BIOVENDOR-USA) e para a hepcidina, o kit *Human Hepcidin* (USCN), com valor de referência de 0,06-4,0 ng/mL definido pelo fabricante. As citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-6, interleucina 10 (IL-10), antagonista do receptor da interleucina 1 (IL1-RA) foram analisadas por quimioluminescência (kit Milliplex®).

Utilizou-se como valores de referência para ferro sérico 50,0-170,0 μ g/dL, e a deficiência de ferro foi identificada quando o índice de saturação da transferrina (IST) era inferior a 20%, calculado a partir da fórmula: ferro sérico/TIBC x 100 (KATSUKI et al., 2001; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2010b). A anemia foi diagnosticada na presença de hemoglobina menor que 12 g/dL, de acordo com o critério da Organização Mundial da Saúde para sexo e idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). A avaliação da resistência à insulina (IR) foi realizada pelo método HOMA (*Homeostatic Model Assesment*),

calculando o índice *HOMA- IR* pela seguinte equação: $HOMA-IR = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{insulina (uU/mL)} / 22,5$ (KATSUKI et al., 2001).

A ferritina sérica foi classificada também de acordo com Weiss e Goodnough (2005), que propuseram um algoritmo para diferenciação da anemia ferropênica da anemia da inflamação, sendo: anemia ferropênica, ferritina menor que 30 ng/mL, na ausência de evidência clínica ou laboratorial da inflamação; anemia da inflamação associada à deficiência de ferro: ferritina entre 30-100 ng/mL e aumento da PCR; anemia da inflamação: ferritina superior a 100 ng/mL.

Em relação à avaliação antropométrica foi mensurado: estatura, peso na admissão (sem suplementação), pré-operatório (após a suplementação) e 6 meses após a cirurgia, seguindo metodologia apropriada (GIBSON, 2005). A partir das medidas de peso e estatura calculou-se o IMC (kg/m^2).

Este estudo fez parte do projeto "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos" com parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" sob o número 3303-2009.

Suplementação de vitaminas e minerais

A suplementação foi manipulada e fornecida mensalmente às voluntárias, sendo em cápsulas ou em pó (sachês) nas quantidades estabelecidas para cada grupo. A recomendação de 2 RDA (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002) por dia após a cirurgia foi sugerida por Aills et al. (2008) para cirurgias disabsortivas, e utilizou-se a *Adequate Intake-AI*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002), quando não estabelecida a RDA para o micronutriente (exceto para o cálcio). Os minerais presentes na fórmula estavam quelatos a um aminoácido. A quantidade de vitaminas e minerais fornecida em 2 RDA foi: vitamina A (retinol) 5000 UI, vitamian D₃ (colecaciferol) 400 UI, vitamina E (α -tocoferol) 30 mg, vitamina K 180 μg , ácido ascórbico 150 mg, tiamina 2,2 mg, riboflavina 2,2 mg, nicotinamida 28 mg, ácido pantotênico 10 mg, piridoxina 2,6 mg, ácido fólico 800 μg , biotina 60 μg , cianocaobalamina 4,8 μg , magnésio 350 mg, cálcio 500 mg, zinco 16 mg, cobre 1800 μg , cromo 50 μg , ferro 36 mg, selênio 110 μg , manganês 3,6 mg,

iodo 300 µg, silício 10 µg e vanádio 10 µg. No fornecimento de 1 RDA, a quantidade de micronutrientes foi exatamente a metade desses valores.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em mediana, mínima e máxima (Min-Max), utilizando testes não paramétricos em todas as comparações. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* STATISTICA versão 10. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney (2 grupos) e de Kruskal-Wallis (3 grupos), seguido do teste de Dunn. Para as comparações intragrupos utilizou-se o teste de Wilcoxon (2 momentos) e Friedman (3 momentos). As associações de variáveis contínuas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado (χ^2). As correlações entre as variáveis foram testadas pelo coeficiente de Pearson. A interação entre variáveis do estudo, tomando a concentração de ferritina como variável dependente, foi avaliada pelos testes de regressão linear univariada e multivariada. Considerou-se significativo $p < 0,05$.

Resultados

Os grupos estudados, que recebeu suplementação pré-operatória de 1 RDA e pós-operatória de 2 RDA (grupo 1; $n=34$) e que recebeu somente suplementação pós-operatória de 1 RDA (grupo 2; $n=11$) não diferiram em relação à idade ($p=0,874$), peso pré-operatório ($p=0,107$) e peso pós-operatório ($p=0,110$), IMC pré-operatório ($p=0,187$) e presença de comorbidades na admissão ($p=0,324$). Dentre as comorbidades investigadas, 29% das mulheres tinham hipertensão arterial sistêmica, 31% dislipidemias, 11% apneia do sono, 4,5% osteoartrite/alteração do aparelho locomotor, 2,2% infertilidade. A ausência de comorbidades foi de 65%. O uso de anticoncepcional foi identificado em 29% das mulheres.

Na admissão, do total de mulheres ($n=45$), 95,5% tinham hepcidina acima do valor de referência e apenas 2 mulheres (4,5%) tinham hipoferremia, ferro sérico inferior à 50 µg/dL, sendo 1 de cada grupo. Os resultados obtidos com

ambos os grupos antes de qualquer suplementação e após 6 meses de cirurgia estão descritos na tabela 3.1.

Na comparação entre os grupos foi encontrado que após a cirurgia, o grupo 1 apresentou menor TIBC e maior IST em relação ao grupo 2 (tabela 3.1).

Na comparação intragrupos, após 6 meses de DGYR houve redução do peso, IMC, PCR-us, e resistência insulínica (HOMA-IR) em ambos os grupos. Em relação às variáveis ligadas ao metabolismo do ferro, no grupo 1, houve redução de TIBC e transferrina e aumento do IST, no grupo 2, ao contrário, houve aumento do TIBC, redução da ferritina e aumento de ferro sérico. A redução dos valores de hemoglobina ocorreu no grupo 1, e de hematócrito nos grupos 1 e 2, 6 meses após a DGYR (tabela 3.1).

Após 6 meses de cirurgia, a anemia foi diagnosticada em 3 pacientes do grupo 1 e 1 do grupo 2, representando em torno de 9% em ambos os grupos. Salienta-se que as 4 mulheres tinham ferritina sérica abaixo de 50 ng/dL quando submetidas à DGYR.

A comparação das variáveis do estudo entre os grupos em relação ao ingresso na cirurgia também foi realizada, comparando o grupo 1 após a suplementação pré-operatória com o grupo 2 antes da cirurgia e sem a suplementação. Verificou-se que havia somente diferença na TIBC (234,5 e 269,0 ug/dL, grupo 1 e 2 respectivamente; $p=0,003$) e no IST (36,1 e 28,1%, grupo 1 e 2 respectivamente; $p=0,036$).

Tabela 3.1- Variáveis na admissão das mulheres, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR), e após 6 meses de cirurgia em dois esquemas de suplementação de micronutrientes.

Variáveis	Grupo 1 (n=34)		p*	Grupo 2 (n=11)		p*
	Admissão Mediana (Mín-Máx)	Após DGYR Mediana (Mín-Máx)		Admissão Mediana (Mín-Máx)	Após DGYR Mediana (Mín-Máx)	
Peso (kg)	125,8 (99,4-152,2)	91,1 (66,6-115,2)	<0,001	107,0 (97,8-163,8)	76,6 (69,8-141,0)	0,003
IMC (kg/m ²)	47,8 (39,2-62,0)	34,3 (26,8-46,1)	<0,001	41,5 (40,1-66,4)	30,6 (27,6-50,9)	0,003
Hb (g/dL)	13,8 (12,3-15,2)	13,1 (11,5-14,8)	0,001	13,5 (12,2-14,7)	13,0 (11,8-14,7)	0,799
Ht (%)	41,8 (35,0-46,5)	40,3 (31,3-44,8)	0,003	41,0 (37,4-45,4)	39,2 (37,6-44,0)	0,045
Fe sérico (ug/dL)	83,5 (48,0-151,0)	95,5 (31,0-159,0)	0,274	67,0 (49,0-119,0)	91,0 (56,0-161,0)	0,017
TIBC (ug/dL)	279,0 (202,0-462,0)	133,0 (62,0-280,0)	<0,001	269,0 (269,0-396,0)	294,0† (255,0-412,0)	0,026
IST (%)	32,6 (12,2-65,4)	67,0 (11,1-204,7)	<0,001	28,1 (15,0-39,2)	34,0† (17,2-57,5)	0,182
Tf (mg/dL)	311,0 (227,0-436,0)	281,5 (176,0-403,0)	0,003	323,0 (269,0-396,0)	302,0 (255,0-412,0)	0,424
RTf (nmol/mL)	10,2 (5,4-26,7)	9,1 (5,3-25,3)	0,386	12,0 (4,7-18,0)	9,3 (7,3-14,0)	0,100
Ferritina (ng/mL)	64,5 (15,0-400,0)	59,7 (5,5-238,5)	0,083	61,9 (29,5-190,6)	52,4 (10,6-132,5)	0,004
Hep (ng/mL)	16,0 (2,9-129)	15,5 (0,7-52,3)	0,317	17,2 (1,3-45,9)	12,4 (2,5-30,4)	0,091
PCR-us (mg/dL)	1,3 (0,1-6,5)	0,3 (0,0-2,8)	<0,001	1,4 (0,3-3,5)	0,2 (0,01-0,74)	0,003
HOMA- IR	2,5 (1,2-6,1)	0,7 (0,3-1,9)	<0,001	1,9 (0,8-3,0)	0,6 (0,3-1,3)	0,003
TNF-α (pg/mL)	13,9 (0,6-26,0)	13,5 (0,6-50,1)	0,741	13,7 (9,0-70,3)	13,4 (8,0-69,6)	0,570
IL-1 β (pg/mL)	0,0 (0,0-57,5)	0,0 (0,0-6,3)	0,587	0,0 (0,0-22,6)	0,1 (0,0-12,2)	0,374
IL-6 (pg/mL)	0,1 (0,0-131,0)	0,1 (0,0-67,6)	0,174	0,1 (0,0-80,5)	0,1 (0,0-54,1)	0,230
IL-10 (pg/mL)	1,3 (0,0-11,6)	1,3 (0,0-59,7)	0,294	0,9 (0,0-22,5)	1,0 (0,0-38,9)	0,360
IL1- RA (pg/mL)	3,1 (0,0-320,0)	0,0 (0,0-327,0)	0,040	2,7 (0,0-321,6)	0,5 (0,0-309,0)	0,374

IMC: Índice de massa corporal. Hb: Hemoglobina. Ht: Hematócrito. Fe: ferro. Hep: hepcidina. TIBC: Capacidade total de ligação do ferro à transferrina. IST: Índice de saturação da transferrina. Tf: Transferrina. RTf: Receptor solúvel de transferrina. PCR-us: Proteína C reativa ultrassensível. HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*. TNF-α: fator de necrose tumoral alfa. IL-1β: interleucina-1 beta. IL-6: interleucina 6. IL- 10: interleucina 10. IL1- RA: antagonista do receptor da interleucina 1. *Teste de Wilcoxon. †Variáveis que apresentaram diferenças estatísticas pelo teste de Mann-Whitney ($p<0,05$).

Na admissão ao estudo, a deficiência de ferro foi encontrada em 10 mulheres, 20,6% no grupo 1 e 27,3% no grupo 2. A suplementação de 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia foi associada à redução da deficiência de ferro no grupo 1 após 6 meses de DGYR (admissão comparado com 6 meses de cirurgia; $p<0,024$), mas não no grupo 2 que recebeu 1 RDA no pós-operatório. A deficiência de ferro foi menor no grupo 1 na condição de ingresso para a cirurgia e após a cirurgia, quando comparada ao grupo 2 (tabela 3.2).

Tabela 3.2- Deficiência** de ferro na admissão das mulheres, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e após 6 meses de cirurgia.

	Grupo 1 (n=34)		Grupo 2 (n=11)		<i>p</i> *
	Sim	Não	Sim	Não	
	<i>n/ %</i>	<i>n/ %</i>	<i>n/ %</i>	<i>n/ %</i>	
Pré-cirurgia Na admissão	7/ 20,6	27/ 79,4	3/ 27,3	8/ 72,7	0,643
Pré-cirurgia Após a suplementação	2/5,9	32/94,1	3/ 27,3	8/ 72,7	0,049
Pós-cirurgia Após a suplementação	1/ 2,9	33/ 97,1	3/ 27,3	8/ 72,7	0,014
<i>p</i>*	0,032		0,100		

* Teste do Qui-quadrado ($p<0,05$). **Índice de saturação da transferrina inferior a 20%.

No grupo 1, as variáveis monitoradas no pré-operatório, antes e após a suplementação, mostraram redução no peso corporal, IMC, TIBC e transferrina (tabela 3.3). Nas comparações apresentadas na tabela 3.3 apareceu redução na ferritina e IL-6 entre a condição admissão ao estudo e o pós-operatório que não foi acusada nas comparações binárias apresentadas na tabela 3.1.

Tabela 3.3- Variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e após 6 meses de cirurgia.

Variáveis	Antes da DGYR		Após a DGYR	p*
	Sem suplementação	Após Suplementação		
	Mediana (Mín-Máx)	Mediana (Mín-Máx)	Mediana (Mín-Máx)	
Número de mulheres	34	34	34	
Peso (kg)	125,8 (99,4-152,2) ^a	119,1 (89,6-148,4) ^b	91,1 (66,6-115,2) ^c	<0,001
IMC (kg/m ²)	47,8 (39,2-62,0) ^a	44,5 (36,0-59,4) ^b	34,3 (26,8-46,1) ^c	<0,001
Hb (g/dL)	13,8 (12,3-15,2) ^a	13,5 (12,1-14,8) ^a	13,1 (11,5-14,8) ^b	<0,001
Ht (%)	41,8 (35,0-46,5) ^a	41,2 (37,0-45,2) ^a	40,3 (31,3-44,8) ^b	0,002
Fe sérico (ug/dL)	83,5 (48,0-151,0)	84,5 (50,0-135,0)	95,5 (31,0-159,0)	0,337
TIBC (ug/dL)	279,0 (202,0-462,0) ^a	234,5 (94,0-286,0) ^b	133,0 (62,0-280,0) ^b	<0,001
IST (%)	32,6 (12,2-65,4) ^b	36,1 (17,5-129,4) ^b	67,0 (11,1-204,7) ^a	<0,001
Tf (mg/dL)	311,0 (227,0-436,0) ^a	309,0 (186,0-418,0) ^b	281,5 (176,0-403,0) ^b	0,004
RTf (nmol/mL)	10,2 (5,4-26,7)	10,1 (5,1-23,3)	9,1 (5,3-25,3)	0,360
Ferritina (ng/mL)	64,5 (15,0-400,0) ^a	64,0 (11,9-304,1) ^{ab}	59,7 (5,5-238,5) ^b	0,020
Hep (ng/mL)	16,0 (2,9-129,0)	15,7 (4,5-108,9)	15,5 (0,7-52,3)	0,282
PCR-us (mg/dL)	1,3 (0,1-6,5) ^a	1,1 (0,1-4,9) ^a	0,3 (0,0-2,8) ^b	<0,001
HOMA- IR	2,5 (1,2-6,1) ^a	2,4 (0,8-6,0) ^a	0,7 (0,3-1,9) ^b	<0,001
TNF-α (pg/mL)	13,9 (0,6-26,0)	12,8 (1,4-56,8)	13,5 (0,6-50,1)	0,585
IL-1 β (pg/mL)	0,0 (0,0-57,5)	0,0 (0,0-58,5)	0,0 (0,0-6,3)	0,423
IL-6 (pg/mL)	0,1 (0,0-131,0) ^a	0,1 (0,0-115,0) ^{ab}	0,1 (0,0-67,6) ^b	0,042
IL-10 (pg/mL)	1,3 (0,0-11,6)	1,3 (0,0-88,4)	1,3 (0,0-59,7)	0,452
IL1- RA (pg/mL)	3,1 (0,0-320,0) ^a	3,1 (0,0-837,0) ^{ab}	0,0 (0,0-327,0) ^b	0,033

IMC: Índice de massa corporal. Hb: Hemoglobina. Ht: Hematócrito. Fe: ferro. Hep: hepcidina. TIBC: Capacidade total de ligação do ferro à transferrina. RTf: Receptor solúvel da transferrina. IST: Índice saturação da transferrina. PCR-us: Proteína C reativa ultrasensível. HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*. TNF-α: fator de necrose tumoral alfa. IL-1β: interleucina-1 beta. IL-6: interleucina 6. IL- 10: interleucina 10. IL1- RA: antagonista do receptor da interleucina 1. * Teste de Friedman. As variáveis marcadas com letra diferente numa mesma linha apresentaram diferença estatística (p<0,05).

Ao analisar os dados a luz do algoritmo proposto por Weiss e Goodnough (2005), observou-se que 39 mulheres (86,7%) tinham ferritina superior à 30 ng/mL na admissão, sendo que 27 (69,2%) destas na faixa de 30 a 100 ng/mL (anemia da inflamação associada à deficiência de ferro) e 12 (30,8%) acima de 100 ng/mL (anemia da inflamação).

A correlação de Pearson entre as variáveis do estado do ferro e inflamatórias, realizada na admissão e 6 meses após a cirurgia, no grupo 1, mostrou-se positiva entre hepcidina e ferritina antes ($r=0,97$; $p<0,001$) e após a cirurgia ($r=0,95$; $p<0,001$). A hepcidina correlacionou-se positivamente com a PCR-us ($r=0,49$; $p=0,003$) e a IL1- β ($r=0,81$; $p<0,001$) antes da cirurgia e com o ferro sérico após a cirurgia ($r=0,44$; $p=0,009$). A ferritina correlacionou-se com PCR-us ($r=0,47$; $p=0,005$) e com IL1- β ($r=0,71$; $p<0,001$) antes da cirurgia.

Na análise de regressão univariada, no grupo 1, observou-se que o fator determinante para os maiores valores da ferritina nos 3 momentos, admissão, pré-operatório após a suplementação e 6 meses após a cirurgia, foi a hepcidina. Constatou-se que as modificações na ferritina foram explicadas em torno de 90% pela hepcidina como variável preditiva nos três momentos. Após a cirurgia, além da hepcidina, a transferrina foi a variável que mais influenciou nos valores de ferritina sérica (tabela 3.4).

Tabela 3.4- Regressão linear simples das variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e 6 meses após a cirurgia, utilizando a ferritina como variável dependente.

Variáveis*	B	R ²	**p-valor
Admissão- sem suplementação			
Proteína C reativa ultrassensível	22,7	0,22	0,005
Receptor solúvel da transferrina	6,8	0,12	0,045
Hepcidina	3,2	0,94	<0,001
Pré-operatório- após suplementação			
Proteína C reativa ultrassensível	20,7	0,17	0,016
Índice de saturação da transferrina	1,6	0,12	0,047
Hepcidina	2,7	0,89	<0,001
Após 6 meses da DGYR			
Ferro sérico	0,7	0,16	0,017
Transferrina	0,5	0,22	0,005
Hepcidina	3,7	0,89	0,001

B: coeficiente de regressão. R²: coeficiente de determinação ajustado. *Grupo 1: n=34. ** $p<0,05$.

A regressão linear multivariada excluindo-se a hepcidina do modelo, a fim de ter melhor dimensão do poder preditivo das outras variáveis na ferritina sérica, observou-se que antes da cirurgia a variável que mais explicou os maiores valores de ferritina foi a PCR-us, e após a cirurgia, a variável que mais influenciou a ferritina foi o ferro sérico seguida da transferrina (tabela 3.5).

Tabela 3.5- Regressão linear multivariada das variáveis do metabolismo do ferro e inflamação na admissão e sem suplementação, antes da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e após a suplementação, e 6 meses após a cirurgia, utilizando a ferritina como variável dependente.

Variáveis*	B	**p-valor	
Admissão- sem suplementação			Ryy ² =0,36
Proteína C reativa ultrassensível	24,6	0,001	F=5,6
Índice de saturação da transferrina	2,1	0,017	p=0,002
Transferrina	-0,1	0,918	
Receptor solúvel da transferrina	-4,5	0,172	
Pré-operatório- após suplementação			Ryy ² =0,29
Proteína C reativa ultrassensível	25,9	0,002	F=4,3
Índice de saturação da transferrina	1,7	0,021	p=0,008
Transferrina	-0,4	0,085	
Receptor solúvel da transferrina	1,8	0,536	
Após 6 meses da DGYR			**Ryy ² =0,33
Proteína C reativa ultrassensível	18,1	0,077	F=4,3
Índice de saturação da transferrina	-0,4	0,135	p=0,005
Transferrina	-0,4	0,016	
Receptor solúvel da transferrina	3,1	0,197	
Ferro sérico	1,2	0,005	

F: regressão. B: coeficiente de regressão parcial. RYY²: coeficiente de determinação múltipla ajustado. *Grupo 1: n=34. **p<0,05.

Discussão

Neste estudo foram testados 2 esquemas de suplementação frente a cirurgia bariátrica, constando-se que a suplementação de 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia foi superior à suplementação de apenas 1 RDA no pós operatório em relação aos marcadores do estado do ferro. Além disso, os resultados confirmaram a condição inflamatória da obesidade e o efeito do emagrecimento sobre essa condição pela elevada PCR-us no pré-cirúrgico e sua redução com a cirurgia.

Em outro estudo foi mostrada a correlação entre hepcidina e ferritina antes da cirurgia e a redução da inflamação após 6 meses de cirurgia bariátrica foi associada à redução da hepcidina e do RTf (TUSSING-HUMPHEREYS et al., 2010a). No atual estudo, correlação entre hepcidina e ferritina foi confirmada e, ainda, a hepcidina correlacionou-se com a PCR-us e a IL1- β antes da cirurgia. Essas correlações mostram a estreita relação da hepcidina com o componente inflamatório, mas também com o estado de ferro, como observado na correlação de hepcidina com ferritina e com ferro sérico após a cirurgia.

A ferritina é considerada uma proteína de fase aguda, comportando-se como indicador de inflamação sistêmica, porém é um marcador sensível de estoque de ferro na ausência de inflamação (MCCLUNG; KARL, 2009). Nesse estudo, após 6 meses de cirurgia, a ferritina sérica foi influenciada pelas variáveis transferrina e ferro sérico, e não mais pela inflamação, como no pré-cirúrgico, cujos valores de ferritina sérica foram determinados pela PCR-us.

Em obesos, a elevação das concentrações séricas de ferritina está associada à baixa saturação da transferrina e à hipoferremia, no entanto, não parece que sejam mais propensos à anemia, comparados a indivíduos com peso normal (AUSK; IOANNOU, 2008; CHENG et al., 2012). A maior parte dessas alterações são características da anemia da inflamação, cujos mecanismos concentram-se na ação das citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IL1- β e IL-6, e da hepcidina. Todas as citocinas induzem à síntese de ferritina, hiperferritenemia, e à hipoferremia, e a IL-6, especificamente, à síntese hepática de hepcidina (NEMETH et al., 2004b; WEISS; GOODNOUGH, 2005).

Na obesidade, o cenário inflamatório favorece às alterações no estado do ferro, porém conjuntamente pode ocorrer a deficiência real de ferro, sendo esta associação sugerida pela ferritina na faixa de 30 a 100 ng/mL, encontrada em 27 mulheres no atual estudo. O surgimento da anemia ferropênica isolada tende a ocorrer no pós-operatório na ausência de inflamação, porém 6 mulheres tinham ferritina inferior à 30 ng/mL na admissão, sugerindo a deficiência real de ferro.

Weiss e Goodnough (2005) colocam que tanto na anemia da inflamação quanto na ferropênica ocorre redução do ferro sérico e da saturação da transferrina. Na admissão, 10 mulheres tinham baixa saturação da transferrina, situação que sugere desde uma deficiência funcional de ferro devido à inflamação como uma deficiência real do mineral.

O efeito da suplementação de 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia no grupo 1 foi demonstrado na redução quase total da deficiência de ferro nesse grupo, enquanto que no grupo 2, o quadro de deficiência de ferro inicial, na admissão das pacientes, manteve-se com a suplementação de 1 RDA após a cirurgia. Com a redução do número de pacientes com deficiência de ferro indicada pelo IST, redução das medianas de TIBC e de transferrina após a suplementação pré-operatória de 1 RDA no grupo 1, fica caracterizada a presença de deficiência de ferro real antes da cirurgia, com resposta positiva frente à essa suplementação, já que ao ingresso na cirurgia o grupo 1 apresentava melhor estado do ferro perante esses marcadores, comparado ao grupo 2. A suplementação de 2 RDA no pós-operatório foi suficiente para manter a melhora de TIBC e transferrina, e induzir o aumento da saturação da transferrina.

A redução dos valores de hemoglobina, ferritina e desenvolvimento da anemia é um desfecho esperado nas cirurgias disabsortivas, porém constantemente surgem recomendações específicas para prevenir tal desfecho (SALTZMAN; KARL, 2013). Aills et al. (2008) indicaram nas cirurgias com componente disabsortivo a recomendação de 2 RDA para vitaminas e minerais no pós-operatório, sendo que para mulheres adultas, 36 mg de ferro ao dia, e mais recentemente doses maiores de ferro (45-60 mg, diariamente), têm sido sugeridas na prevenção de anemia (MECHANICK et al., 2013).

Os resultados desta pesquisa evidenciaram que embora tenha ocorrido melhora do estado do ferro no grupo 1, a quantidade de ferro fornecida não foi suficiente para manter a eritropoiese nos 2 esquemas de suplementação, pois após 6 meses de cirurgia foi identificada a anemia em 3 pacientes do grupo 1 e 1 do grupo 2. A redução da ferritina ocorrida nos 2 grupos retrata a redução da inflamação, mas também o início de um processo de depleção de ferro que se instala após a cirurgia. Não está estabelecido dentro dos critérios pré-cirúrgicos um valor mínimo para a ferritina sérica que contraindica a cirurgia, contribuindo para submissão de pacientes à cirurgia bariátrica com baixo estoque de ferro orgânico (MECHANICK et al., 2009, 2013). A baixa reserva de ferro, às vezes não percebida devido às alterações da inflamação, associada ao aumento das demandas após a cirurgia culminam no surgimento da anemia precocemente, nos primeiros 6 meses após a cirurgia. Sendo assim, coloca-se a necessidade

da avaliação criteriosa do estado do ferro e inflamatório antes da cirurgia, e na deficiência real e depleção dos estoques orgânicos de ferro, a prescrição no pré-operatório de uma suplementação por maior tempo e com maiores quantidades de micronutrientes, especialmente de ferro, e aumento do aporte de ferro no pós-operatório.

A hepcidina tem papel central na regulação da homeostasia do ferro, atuando como regulador negativo da absorção intestinal do ferro e estimulando a retenção do ferro em macrófagos na elevação sistêmica, como na inflamação (GANZ; NEMETH, 2012). O aumento do ferro sérico no grupo 2, mesmo com a suplementação pós-operatória de 1 RDA, mostrou o efeito do emagrecimento na melhora funcional do estado do ferro, e o papel da hepcidina nesse processo. Esse grupo apresentou maior deficiência de ferro após 6 meses de cirurgia, provavelmente pela menor oferta de ferro dietético, constatado pelo menor IST e pela maior TIBC comparado ao grupo 1, e teve uma percentagem de redução da hepcidina de 28%, comparado a 2,5% no grupo 1. A redução da hepcidina ocorre na deficiência de ferro para proporcionar uma maior absorção de ferro intestinal e por consequência libera o ferro retido no sistema reticuloendotelial, elevando o ferro sérico, e não alterando os demais marcadores. Desta forma, a hepcidina teve menor percentual de redução no grupo 1 pela maior oferta de ferro intestinal via suplementação dietética.

Este foi um estudo prospectivo que elucidou uma pequena parte dos eventos metabólicos e inflamatórios envolvendo a obesidade no contexto da cirurgia bariátrica e do estado do ferro. Outros estudos prospectivos e controlados, com diferentes esquemas de suplementação complementarão esses resultados. Coloca-se como limitação do estudo o número de pacientes, principalmente no menor grupo, tendo sido esta uma amostra de conveniência.

Conclusão

A cirurgia da obesidade promoveu melhora do estado do ferro em mulheres após 6 meses, porém predispôs à anemia, sendo que a suplementação de 1 RDA pré-operatória e 2 RDA pós-operatória resultou em melhores marcadores do estado do ferro.

Referências

- AARTS, E. O. et al. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. **J. Obes.** 2012. doi: 10.1155/2012/193705.
- AILLS, L. et al. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the surgical weight loss patient. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 4, n. 5 (Suppl), p. 73-108, 2008.
- ANDREWS, M.; ARREDONDO, M. Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. **Biol. Trace Elem. Res.**, v. 1499, n. 1, p. 1-4, 2012.
- AUSK, K. J.; IOANNOU, G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2356-61, 2008.
- BEKRI, S. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. **Gastroenterology**, v. 131, p. 788-96, 2006.
- BROLIN, R. E. et al. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. **J. Gastrointest. Surg.**, v. 6, p. 195-203, 2002.
- CHENG, H. L. et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. **Obes. Rev.**, v. 13, n. 2, p. 150-61, 2012.
- DAO, M.C.; MEYDAN, S. iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. American Society for Nutrition. **Adv. Nutr.**, v. 4, p. 602–617, 2013.
- DRYGALSKI, A. V. et al. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. **Surg. Obes. Relat. Dis.** v. 7, n. 2, p. 151-6, 2011.
- GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. **Annu Rev Med.**, v. 62, p. 347-60, 2011.
- GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1823, p. 1434-43, 2012.
- GIBSON, R. S. **Principles of nutritional assessment**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2005.
- INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary References Intakes. 2002. Disponível em: <http://www.iom.edu/>. Acesso em: 16 nov, 2010.
- KATSUKI, A., SUMIDA, Y., GABAZZA, E.C. et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, p. 362–365, 2001.

LACUBE, A. et al. Iron deficiency in obese postmenopausal women. **Obesity** (Silver Spring), v. 14, p. 1724–30, 2006.

MALINOWSKI, S. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. **Am. J. M. Sci.**, v. 331, p. 219-25, 2006.

MARTINEZ-GARCIA, M. A. et al. Body iron stores and glucose intolerance in premenopausal women. **Diabetes Care**, v. 32, p. 1525-30, 2009.

MCCLUNG JP, KARL JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. **Nutr. Rev.**, v. 67, p. 100-4, 2009.

MECHANICK, J. I. et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013. Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. **Endocr. Pract.**, v. 19, n. 2, p. 1-35, 2013.

MECHANICK, J. I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. **Obesity**, v.17 (Supplement 1), 2009.

MILLER, G. D. et al. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 7, n.5, p. 618-24, 2011.

NEMETH, E. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**, v. 306, p. 2090-3, 2004a

NEMETH, E. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J. Clin. Invest.**, v. 113, p. 1271-6, 2004b.

SALTZMAN, E.; KARL, J.P. Nutrient deficiencies after gastric bypass surgery. **Ann. Rev. Nutr.**, v. 33, p. 183-203, 2013.

TUSSING-HUMPHREYS, L.M. et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. **Obesity**, v. 18, n.10, p. 2010-16, 2010a.

TUSSING-HUMPHREYS, L. M. et al. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. **Obesity**, v. 18, n.7, p.1449-56, 2010b.

VANARSA, K. et al. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE. **Arthritis Res. Ther.**, v. 14, R182, p. 1-9, 2012.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of chronic disease. **N. Engl. J. Med.** v. 352, n. 10, p. 1011-23, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001.

3. CONCLUSÕES FINAIS

A análise retrospectiva permitiu afirmar que após a cirurgia de DGYR a redução da ferritina sérica nas mulheres com comorbidades da obesidade é determinada pela presença de HAS e DM2 no pré-operatório, vinculando a redução da ferritina à melhora do estado inflamatório consequente ao resultado da cirurgia.

Com base no estudo clínico constatou-se que a cirurgia de DGYR promoveu a redução da inflamação, e a suplementação de micronutrientes, especificamente de 1 RDA antes e 2 RDA após a cirurgia, a melhora do estado nutricional do ferro, mas não preveniu a anemia ferropênica após 6 meses de cirurgia; e que a suplementação pré-operatória de vitaminas e minerais proporcionou a redução da deficiência de ferro no ingresso à cirurgia, verificando a deficiência real do mineral. Salienta-se que o monitoramento do estado inflamatório e da deficiência do ferro se faz necessário no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica, com vistas aos ajustes na suplementação de micronutrientes para a prevenção da anemia.

ANEXO A



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 25 de outubro de 2013

Of. 168/2013-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a. Maria Rita Marques de Oliveira
Departamento de Educação do Instituto de Biociências do
Campus de Botucatu.

Cara Prof^a. Maria Rita,

Informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3303-2009) **"Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: Fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos"**, aprovado por este CEP em 05/10/2009, conta com os sub-projetos a saber:

Sub-Projeto I: (Protocolo CEP 3303-2009-A) "Subnotificação do consumo alimentar em mulheres obesas mórbidas" aprovado em 01/02/2010 que será conduzido por Karina Rodrigues Quesada, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de **Dissertação de Mestrado**.

Sub-Projeto II: (Protocolo CEP 3303-2009-B) "Polimorfismos genéticos e balanço energético em mulheres da fila de espera para a cirurgia bariátrica pelo Sistema Único de Saúde", aprovado em 31/03/2010 que será conduzido por Noa Pereira Prada de Souza, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de defesa de **Tese de Doutorado**.

Sub-Projeto III: (Protocolo CEP 3303-2009-C) "Gravidez após a cirurgia bariátrica do tipo Capella", aprovado em 15/06/2010, que será conduzido por Natália Reis Furtado, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Iniciação Científica**.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Sub-Projeto IV: (Protocolo CEP 3303-2009-D) "Interação entre polimorfismos genéticos e dieta na concentração de lipídeos séricos de mulheres obesas mórbidas" aprovado em 21/03/2012, que será conduzido por Lívia Aparecida Pereira de Lima, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de defesa de **Tese de Doutorado**.

Sub-Projeto V: (Protocolo CEP 3303-2009-E) "Influência da subnotificação da ingestão sobre o padrão alimentar de mulheres obesas mórbidas" aprovado em 22/08/2012, que será conduzido por Michele Novaes Ravelli, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Dissertação de Mestrado**.

Sub-Projeto VI: (Protocolo CEP 3303-2009-F) "Suplementação de micronutrientes e cirurgia da obesidade como moduladores da homeostase do ferro" aprovado em 13 de setembro de 2013, que será conduzido por Flávia Andréia Marin, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Tese de Doutorado**.

Sub-Projeto VII: (Protocolo CEP 3303-2009-G) "Investigação da associação entre o polimorfismos nos genes UCP2, UCP3, LEPR, GHRL, GHSR, 5HT2C e os resultados da cirurgia bariátrica quanto ao consumo alimentar e o peso corporal até 1 ano após o procedimento cirúrgico" aprovado em 25/09/2013, que será conduzido por Patrícia Fátima Sousa Novais, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Tese de Doutorado**.

Alertamos a Senhora Coordenadora deste Estudo que deverá ser apresentado ao CEP "Relatório Final de Atividades **individual** dos Estudos de **A a G**", bem como Relatório Final **Global** do Estudo "Maior"

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Terminologia obrigatório em atendimento a Resolução 196/96 –CNS-MS)

Título da Pesquisa: “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”

Eu _____, RG _____,
Estado Civil _____, Idade _____ anos. e-mail: _____
Endereço: _____, n° _____,
Complemento _____, Bairro _____,
Cidade _____, Telefone (____) _____,

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar os resultados da cirurgia bariátrica de mulheres desde a fila de espera para a cirurgia até a manutenção do peso corporal, levando em conta: 1) a herança genética; 2) o consumo de alimentos; 3) os gastos de caloria em repouso e em atividade física; 4) o colesterol e as gorduras do sangue; 5) as defesas contra as substâncias agressoras do ambiente; 6) os hormônios ligados à obesidade; 7) a saúde dos ossos e; 8) as reservas de ferro no sangue.
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para esclarecer os resultados da cirurgia sobre o estado nutricional, doenças associadas e qualidade de vida de indivíduos após a cirurgia bariátrica.
3. Para a realização dessa pesquisa, autorizo a consulta de todos os meus dados registrados na Clínica Bariátrica e no Hospital das Clínicas de Botucatu, autorizo ainda a retirada de uma amostra da gordura da parede abdominal durante a cirurgia, bem como me disponibilizo a responder questionários sobre meus hábitos de vida e de consumo de alimentos, os quais terão duração de cerca de 40 minutos, e ainda me comprometo a realizar:
 - avaliação da composição corporal, em gordura e outros componentes, por meio da verificação do peso, altura, dobra de gordura e circunferências. Esta avaliação tem a duração média de 20 minutos;
 - medida da pressão arterial;
 - coleta de sangue.
4. A minha participação como voluntário deverá ter a duração de dois anos com entrevista para avaliação nutricional (aplicação dos questionários sobre hábitos de vida e de consumo de alimentos e realização da avaliação da composição corporal), coleta de sangue para exames e o teste de gasto calórico, os quais serão realizados

antes da cirurgia, 1 (um), 3 (três), 6 (seis), 12 (doze) e 24 (vinte e quatro) meses após a cirurgia, em datas previamente agendadas pela clínica ou pelo hospital, de forma a coincidir com o meu acompanhamento de rotina.

5. A coleta dos dados não será desconfortável, sendo que terei a liberdade de responder ou não qualquer pergunta e me recusar à realização dos exames.
6. O sangue que será coletado para este estudo será congelado para a realização de futuras pesquisas, cujos projetos serão apresentados a um Comitê de Ética em Pesquisa quando forem ocorrer. Serei avisado(a) do desenvolvimento das mesmas devendo, se desejar, assinar um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
7. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado sobre os resultados dessa pesquisa.
8. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização dessa pesquisa, sem nenhum prejuízo ou penalização, isto é, sem interrupção do meu tratamento.
9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica pelo telefone Maria Rita Marques de Oliveira, (14) 3811-6232 Ramal 219, ou Clínica Bariátrica, (19) 3421-9100.
10. Para notificação de qualquer situação, relacionada com a ética, que não puder ser resolvida pelos pesquisadores deverei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo telefone (0XX14) 3811-6143.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar, como voluntária(o), do estudo “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”

Piracicaba/Botucatu, ____/____/____

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisador