Alberto Rosenblatt

Perfil androgênico em pacientes obesos graves do sexo masculino submetidos à cirurgia bariátrica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Joel Faintuch

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosenblatt, Alberto

Perfil androgênico em pacientes obesos graves do sexo masculino submetidos à
cirurgia bariátrica / Alberto Rosenblatt. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Joel Faintuch.

Descritores: 1.Obesidade 2.Cirurgia bariátrica 3.Andrógenos 4.Qualidade de
vida 5.Hormônios esteróides gonadais

USP/FM/DBD-350/12

Dedico esta tese a meus queridos pais, Mayer e Agostinha, que sempre fizeram tudo para que seus filhos pudessem receber uma boa educação, e que nunca deixaram de estar presentes e nos apoiar em todas as fases de nossas vidas.

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Professor Doutor Joel Faintuch** pela oportunidade, apoio e incentivo para realizar esta tese. Seu elevado espírito acadêmico instigou-me a prosseguir com meu aprendizado científico.

Às minhas colegas de pós-graduação, nutricionistas **Camila Michico Yamaguchi** e **Silvia Yoko Hayashi** pela ajuda incondicional e amizade durante estes anos que trabalhamos juntos.

Ao **Professor Doutor Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque**, coordenador do Programa de Pós-Graduação da área Ciências em Gastroenterologia e ao **Professor Doutor José Jukemura** por me proporcionarem a oportunidade de realizar esta tese de doutorado direto.

À **Vilma de Jesus**, secretária da Pós-Graduação da área Ciências em Gastroenterologia, pela paciência e ajuda para desvendar os meandros burocráticos de uma tese de pós-graduação.

E não poderia deixar de agradecer **a todos pacientes** que, humildemente e voluntariamente, se propuseram a dispor do seu precioso tempo para fazer parte deste estudo. Graças a eles, podemos aprender a nobre arte da Medicina, e também graças a eles que continuamos a nos aprimorar.

Muito obrigado a todos!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	
RESUMO	
SUMMARY	
1.INTRODUÇÃO.....	1
2.OBJETIVOS.....	3
3.REVISÃO DA LITERATURA.....	4
3.1 Fisiologia dos esteróides sexuais	4
3.2 Síndrome de Deficiência de Testosterona (SDT).....	5
3.3 Hormônios Sexuais e Obesidade.....	6
3.4 Teorias para explicar a presença de níveis reduzidos de hormônios sexuais em homens obesos	7
3.5 Redução de Peso e Melhora do Hipogonadismo.....	11
3.6 Perda de Peso Não-Cirúrgica e Hormônios Sexuais.....	12
3.7 Perda de Peso Cirúrgica (Cirurgia Bariátrica) e Hormônios Sexuais	13
3.8 Qualidade de vida sexual e obesidade.....	15
3.9 Associação entre perda de peso não-cirúrgica e melhora na qualidade de vida sexual	16
3.10 Associação entre perda de peso pós-cirurgia bariátrica e melhora na qualidade de vida sexual	17
4.MÉTODOS	19
4.1 Critérios de inclusão.....	19
4.2 Critérios de exclusão.....	19
4.3 Estratificação.....	20
4.4 Procedimento operatório	21
4.5 Entrevista clínica	21
4.6 Exame físico	21
4.7 Questionários.....	21
4.8 Dosagens bioquímicas e hormonais	22
5.ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
6.RESULTADOS	25
6.1 Parâmetros antropométricos e outras variáveis	25
6.2 Parâmetros hormonais	30

6.3 Parâmetros bioquímicos	34
6.4 Questionários.....	42
6.5 Regressão Linear	46
6.6 Correlações somente no grupo operado	56
7.DISSCUSSÃO.....	64
7.1 Mecanismos “benéficos” decorrentes da perda de peso cirúrgica e análise de dados bioquímicos e hormonais.....	64
7.2 Qualidade de vida sexual	69
8.CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
9.CONCLUSÕES.....	75
10.ANEXO A.....	76
QUESTIONÁRIO - THE AGING MALES` SYMPTOMS (AMS) SCALE	77
11.ANEXO B.....	79
QUESTIONÁRIO - ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIEF)	80
12.REFERÊNCIAS	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (“Acquired immunodeficiency syndrome”),

AMS – Sintomas de Homens Idosos (“Aging Males` Symptoms”)

ANOVA – Análise de variância

AVC – Acidente vascular cerebral

BAROS – Bariatric Analysis and Reporting Outcome System

BPD – Derivação biliopancreática (“biliopancreatic diversion”)

BSFI – Brief Male Sexual Function Inventory

DE – Disfunção erétil

DHEA – Dehidroepiandrosterona

DHT – Diidrotestosterona

DP – Desvio padrão

E2 – Estradiol

FSH – Hormônio folículo-estimulante

GGT – Gama-glutamilttransferase

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas

HbA1c – Hemoglobina glicada (A1c)

HHG – Eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal

HH – Hipogonadismo hipogonadotrófico

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IIEF – Índice Internacional de Função Erétil (“International Index of Erectile Function”)

IMC – Índice de massa corporal

IWQOL-Lite – Impacto do Peso na Qualidade de Vida - versão simplificada (“Impact of Weight on Quality of Life-Lite”)

LH – Hormônio luteinizante

LOH – Hipogonadismo de aparecimento tardio (“late onset hypogonadism”)

LSG – Gastrectomia laparoscópica vertical (“laparoscopic sleeve gastrectomy”)

NO – Óxido nítrico (“nitric oxide”)

NOS – Óxido nítrico-sintase (“nitric oxide synthase”)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C-reativa

PDE-5 – Inibidor da fosfodiesterase-5

REM – Movimentos rápidos dos olhos (“rapid eye movement”)

R SQ LINEAR – Coeficiente de determinação (r^2)

RYGB – Derivação gástrica em Y de Roux (“Roux–en–Y gastric bypass”)

S-DHEA – Sulfato de dehidroepiandrosterona

SDT – Síndrome de Deficiência de Testosterona

SHBG – Globulina ligadora dos hormônios sexuais (“sex hormone binding globulin”)

SHIM – Sexual Health Inventory for Men

SNC – Sistema nervoso central

T4 – Tiroxina

TFH – Testes de função hepática

TGO/ALT – Alanina aminotransferase

TGP/AST – Aspartato aminotransferase

TL – Testosterona livre

TSH – Hormônio tireoestimulante

TT – Testosterona total

US – Ultrassonografia

VBG – Gastroplastia vertical com bandagem (“vertical banded gastroplasty”)

VLCD – Dieta calórica muito reduzida (“very low calorie diet”)

VLED – Dieta muito baixa em energia (“very low energy diet”)

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 NÚMERO DE INDIVÍDUOS OBESOS NOS EUA (2009-2010) (FONTE-CDC/NCHS, 2009-2010).....	1
FIGURA 2 SÍNTESE DOS ESTERÓIDES SEXUAIS (ADAPTADO DE RAO ET AL. (18))	5
FIGURA 3 ESTRATIFICAÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO	20
FIGURA 4 IDADE MÉDIA NOS TRÊS GRUPOS	25
FIGURA 5 VARIAÇÃO DO IMC MÉDIO ANTES E APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA ($P<0.001$).....	25
FIGURA 6 VARIAÇÃO DO IMC ANTES E APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA (CASOS INDIVIDUAIS)	26
FIGURA 7 NÍVEIS DE GLICEMIA DE JEJUM E IMC NOS PACIENTES OPERADOS	28
FIGURA 8 ATIVIDADE FÍSICA NOS TRÊS GRUPOS ($P>0.05$).....	28
FIGURA 9 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PREVIAMENTE À CIRURGIA BARIÁTRICA	29
FIGURA 10 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA	29
FIGURA 11 USO DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS NOS TRÊS GRUPOS ($P<0.001$)	30
FIGURA 12 NÍVEIS MÉDIOS DE TESTOSTERONA TOTAL, LIVRE E SHBG	32
FIGURA 13 NÍVEIS MÉDIOS DE ESTRADIOL ($P=0.34$)	33
FIGURA 14 NÍVEIS MÉDIOS DE LH ($P>0.05$) E FSH ($P>0.05$)	34
FIGURA 15 NÍVEIS MÉDIOS DE ERITRÓCITOS	34
FIGURA 16 NÍVEIS MÉDIOS DE HEMOGLOBINA.....	35
FIGURA 17 NÍVEIS MÉDIOS DE HEMATÓCRITO	35
FIGURA 18 NÍVEIS MÉDIOS DE TGO/AST	37
FIGURA 19 NÍVEIS MÉDIOS DE TGP/ALT	37
FIGURA 20 NÍVEIS MÉDIOS DE GGT	37
FIGURA 21 NÍVEIS MÉDIOS DE INSULINA ($P<0.001$)	38
FIGURA 22 NÍVEIS MÉDIOS DE HDL-COLESTEROL.....	38
FIGURA 23 NÍVEIS MÉDIOS DE LDL-COLESTEROL	39
FIGURA 24 RELAÇÃO COLESTEROL TOTAL E HDL-COLESTEROL NO GRUPO OPERADO	39
FIGURA 25 RELAÇÃO COLESTEROL TOTAL E HDL-COLESTEROL NO GRUPO OBESO CONTROLE.....	40
FIGURA 26 RELAÇÃO COLESTEROL TOTAL E HDL-COLESTEROL NOS INDIVÍDUOS NÃO-OBESOS	40
FIGURA 27 NÍVEIS MÉDIOS DE PROTEINA C-REATIVA	41
FIGURA 28 NÍVEIS MÉDIOS DE LEUCÓCITOS.....	41
FIGURA 29 NÍVEIS MÉDIOS DE FIBRINOGÊNIO.....	42
FIGURA 30 PONTUAÇÃO MÉDIA DO QUESTIONÁRIO AMS	42
FIGURA 31 PONTUAÇÃO MÉDIA DO QUESTIONÁRIO IIEF ($P=0.029$)	43
FIGURA 32 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E FIBRINOGÊNIO COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2) [R SQ LINEAR].....	47
FIGURA 33 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E INSULINA COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	47
FIGURA 34 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E GLICEMIA COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	48
FIGURA 35 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E LEUCÓCITOS COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2).....	48
FIGURA 36 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E TT COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	49
FIGURA 37 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E SHBG COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	49

FIGURA 38 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E QUESTIONÁRIO IIEF COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	50
FIGURA 39 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E TGO/AST COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	50
FIGURA 40 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E INSULINA COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	51
FIGURA 41 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E GLICEMIA COM COEFICIENTE DE DETERMINAÇÃO (R^2)	51
FIGURA 42 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E FIBRINOGÊNIO COM R^2	52
FIGURA 43 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E LEUCÓCITOS COM R^2	52
FIGURA 44 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E TT COM R^2	53
FIGURA 45 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E SHBG COM R^2	53
FIGURA 46 CORRELAÇÃO ENTRE CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E QUESTIONÁRIO IIEF COM R^2	54
FIGURA 47 CORRELAÇÃO ENTRE IDADE E TT COM R^2	54
FIGURA 48 CORRELAÇÃO ENTRE IDADE E TL COM R^2	55
FIGURA 49 CORRELAÇÃO ENTRE INSULINA E TT COM R^2	55
FIGURA 50 CORRELAÇÃO ENTRE INSULINA E TL COM R^2	56
FIGURA 51 CORRELAÇÃO ENTRE INSULINA E SHBG COM R^2	56
FIGURA 52 CORRELAÇÃO ENTRE TT E IMC NO GRUPO OPERADO COM R^2	57
FIGURA 53 CORRELAÇÃO ENTRE TT E GLICEMIA DE JEJUM NO GRUPO OPERADO COM R^2	57
FIGURA 54 CORRELAÇÃO ENTRE TT E INSULINA NO GRUPO OPERADO COM R^2	58
FIGURA 55 CORRELAÇÃO ENTRE TT E LEPTINA NO GRUPO OPERADO COM R^2	58
FIGURA 56 CORRELAÇÃO ENTRE SHBG E IMC NO GRUPO OPERADO COM R^2	59
FIGURA 57 CORRELAÇÃO ENTRE SHBG E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL NO GRUPO OPERADO COM R^2	59
FIGURA 58 CORRELAÇÃO ENTRE SHBG E LEPTINA NO GRUPO OPERADO COM R^2	60
FIGURA 59 CORRELAÇÃO ENTRE TL E IDADE NO GRUPO OPERADO COM R^2	60
FIGURA 60 CORRELAÇÃO ENTRE TL E GLICEMIA DE JEJUM NO GRUPO OPERADO COM R^2	61
FIGURA 61 CORRELAÇÃO ENTRE TL E INSULINA NO GRUPO OPERADO COM R^2	61
FIGURA 62 CORRELAÇÃO ENTRE LEPTINA E IMC NO GRUPO OPERADO COM R^2	62
FIGURA 63 CORRELAÇÃO ENTRE LEPTINA E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL NO GRUPO OPERADO COM R^2	62
Tabela 1 Média e desvio padrão dos parâmetros antropométricos dos três grupos + P.....	27
Tabela 2 Média e desvio padrão dos parâmetros hormonais e bioquímicos dos três grupos + P.....	31
Tabela 3 Questionário IIEF -Domínio disfunção erétil - frequência nos três grupos.....	44
Tabela 4 Questionário IIEF - Domínio satisfação sexual de modo geral - frequência nos três grupos.....	44
Tabela 5 Questionário IIEF- Domínio disfunção do desejo sexual - frequência nos grupos.....	45
Tabela 6 Questionário IIEF - Domínio satisfação com relação sexual - frequência nos grupos.....	46

RESUMO

Rosenblatt, A. **Perfil androgênico em pacientes graves do sexo masculino submetidos à cirurgia bariátrica** [Tese]. São Paulo; “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

A obesidade está associada com um perfil hormonal reprodutivo alterado que afeta ambos os sexos. A perda de peso decorrente de intervenções cirúrgicas normaliza os níveis androgênicos nos indivíduos masculinos no curto prazo, porém nenhum estudo avaliou se estas alterações são duradouras, e se estão relacionadas a uma melhora da qualidade de vida sexual destes indivíduos. **Objetivos:** Avaliar o comportamento dos hormônios sexuais masculinos e a qualidade de vida sexual nos indivíduos obesos graves que perderam peso após a cirurgia bariátrica, em um seguimento pós-operatório $\geq$ cinco anos. **Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo prospectivo e observacional com 52 pacientes, que foram divididos em três grupos. O grupo operado compreendeu 23 indivíduos obesos graves que foram submetidos à cirurgia bariátrica há mais de cinco anos na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O grupo obeso controle era formado de 14 indivíduos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) atendidos no ambulatório da mesma instituição. O grupo controle não-obeso foi composto de 15 indivíduos com $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ selecionados de um ambulatório de urologia geral. Foram avaliados parâmetros antropométricos (índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, volume testicular, ginecomastia e pressão arterial), exames bioquímicos, análise hormonal (incluindo testosterona total (TT), testosterona livre (TL), globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), dehidroepiandrosterona (DHEA), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) e leptina), e questionários validados IIEF e AMS. O protocolo foi aplicado entre agosto de 2010 e janeiro de 2011. **Resultados:** A idade média (dp) dos participantes foi 47.6 ± 12.6 , 53.1 ± 8.7 e 51.4 ± 9.8 , respectivamente, o IMC nos pacientes operados reduziu de $59.8 \pm 12.1 \text{ kg/m}^2$ para $35.1 \pm 7.7 \text{ kg/m}^2$ ($P < 0.001$), e o percentual de perda do excesso de peso médio foi de 71%. Nos três grupos, respectivamente, foram encontrados os seguintes valores hormonais relevantes,

sendo que os demais hormônios não se mostraram diferentes (média $\pm$ dp): TT- 534.2 ± 231.4 , 297.0 ± 110.3 e 494.7 ± 143.3 ($P=0.001$); TL - 349.4 ± 169.2 , 243.3 ± 75 e 378.8 ± 147.6 ($P=0.03$); SHBG - 48.8 ± 23.8 , 23.5 ± 8.3 e 32.8 ± 15.7 ($P=0.001$); insulina - 7.9 ± 6.5 , 17.1 ± 6.9 e 5.7 ± 2.6 ($P<0.001$). No grupo operado, TT se correlacionou negativamente com IMC ($P<0.02$), circunferência abdominal ($P=0.009$), níveis de insulina ($P=0.004$), leptina ($P=0.001$) e glicemia ($P=0.002$). SHBG correlacionou-se negativamente com IMC ($P=0.002$), circunferência abdominal ($P=0.003$), triglicérides ($P=0.02$), e leptina ($P=0.01$). TL correlacionou-se negativamente com idade ($P=0.003$), glicemia ($P=0.01$) e insulina ($P=0.03$). Os exames de função hepática TGO/ALT, TGP/AST e GGT mostraram diferenças estatísticas significantes entre os grupos, assim como HDL e LDL - colesterol, PCR, leucócitos e fibrinogênio ($P<0.05$). No questionário IIEF, os índices médios globais do grupo obeso operado foram melhores do que os do grupo obeso controle (56.7 ± 14.5 , 49.1 ± 11.9 e 61.7 ± 7.5), embora sem significância estatística para qualquer das três populações. Na análise por domínios deste questionário, houve diferença estatística significativa relativa à função erétil ($P=0.01$) e satisfação sexual de modo geral ($p=0.04$), mas somente entre os grupos controles obesos e não- obesos. O questionário AMS mostrou que, embora sem significância estatística, os indivíduos do grupo operado apresentavam o mesmo padrão de respostas dos não-obesos controles (31.0 ± 9.4 , 37.4 ± 15.1 e 31.0 ± 8.8). **Conclusão:** Após cinco anos ou mais, os níveis de alguns hormônios sexuais e certos aspectos da qualidade de vida sexual mostraram-se melhores nos operados que em obesos controles, e compatíveis com os da população não obesa. Tal sucedeu a despeito da manutenção na categoria de obesos de quase $\frac{3}{4}$ dos indivíduos. Pode-se afirmar, portanto, que a cirurgia bariátrica, ainda sem reverter a totalidade das anormalidades androgênicas, revelou-se um método útil e vantajoso a longo prazo sob este prisma.

Descritores: 1. Obesidade 2. Cirurgia bariátrica 3. Andrógenos 4. Qualidade de vida sexual 5. Hormônios sexuais masculinos

SUMMARY

Rosenblatt, A. **Androgenic profile in severely obese male patients submitted to bariatric surgery** [Thesis]. São Paulo; "University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil"; 2012.

Obesity is associated with an altered reproductive hormonal profile that can affect both sexes. The weight loss caused by bariatric surgery normalizes male hormone levels in the short term. However, the outcome of the levels of these hormones in the long term, and whether they are related to an improved sexual quality of life has not been evaluated. **Objective:** Evaluate the outcome of sex hormones and sexual quality of life of male subjects who underwent bariatric surgery for morbid obesity over a long follow-up period (> 5 years). **Material and Methods:** This was a prospective, observational study. Male patients (N=52) were consecutively recruited and three groups were considered: I) Bariatric subjects who underwent Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) >5 years earlier (n=23) at the Division of Digestive Surgery, Department of Gastroenterology at the Faculty of Medicine, São Paulo University; II) Overweight and obese non-operated controls (n= 14) (IMC $\geq$ 30 kg/m²) recruited from the outpatient clinic of the same institution; III) Non-obese controls (n= 15) (IMC < 30 kg/m²) recruited from a urological outpatient clinic. Clinical, hormonal and biochemical parameters were evaluated, including retrospective information collected from hospital files. Variables analyzed were anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference, testicular volume, gynecomastia and blood pressure), inflammatory markers (C- reactive protein, fibrinogen), total testosterone (TT), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate (DHEA-S), estradiol (E2), prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4) and leptin, along with two validated questionnaires (International Index of Erectile Function (IIEF) and the Aging Males` Symptoms (AMS). The protocol was applied between August 2010 and January 2011. **Results:** Mean age (sd) of the subjects was 47.6 ± 12.6 , 53.1 ± 8.7 and 51.4 ± 9.8 , respectively, BMI of the operated patients decreased from 59.8 ± 12.1 kg/m² to 35.1 ± 7.7 kg/m² (P<0.001), and mean percentage weight loss was 71%. In the three groups, respectively, the following hormones showed significant

differences in mean levels (mean $\pm$ sd): TT- 534.2 ± 231.4 , 297.0 ± 110.3 and 494.7 ± 143.3 ($P=0.001$); FT- 349.4 ± 169.2 , 243.3 ± 75 and 378.8 ± 147.6 ($P=0.03$); SHBG - 48.8 ± 23.8 , 23.5 ± 8.3 and 32.8 ± 15.7 ($P=0.001$); insulin - 7.9 ± 6.5 , 17.1 ± 6.9 and 5.7 ± 2.6 ($P<0.001$). In the operated group, TT correlated negatively with BMI ($P<0.02$), waist circumference ($P=0.009$), insulin levels ($P=0.004$), leptin ($P=0.001$) and glucose ($P=0.002$). SHBG correlated negatively with IMC ($P=0.002$), waist circumference ($P=0.003$), triglycerides ($P=0.02$), and leptine ($P=0.01$). TL correlated negatively with age ($P=0.003$), glucose ($P=0.01$) and insulin ($P=0.03$). Liver function tests (LFT) TGO/ALT, TGP/AST and gamma-glutamyltransferase (GGT) showed statistically significant differences among the groups, as well as HDL and LDL cholesterol, CRP, leucocytes and fibrinogen ($P<0.05$). The operated group scored higher in the IIEF questionnaire than the obese controls (56.7 ± 14.5 , 49.1 ± 11.9 e 61.7 ± 7.5), but no significant differences among the three groups were found. Significant improvements in the IIEF domains erectile function ($P=0.01$) and overall sexual satisfaction ($p=0.04$) were found, but only between the obese controls and non-obese individuals. In the AMS questionnaire, operated patients and non-obese individuals showed the same pattern of responses, but no significant differences between these groups could be found (31.0 ± 9.4 , 37.4 ± 15.1 e 31.0 ± 8.8).

Conclusion: Despite almost $\frac{3}{4}$ of patients that were submitted to bariatric surgery 6-16 years earlier were still categorized in the obese category, these individuals have shown a healthier sex hormone profile than obese control individuals and, in some aspects, they behaved like non-obese individuals. Bariatric surgery proved to be a reliable method to improve both male androgens and sexual quality of life in the long-term, even when a complete resolution of the hormonal imbalance has not been achieved.

Descriptors: 1. Obesity 2. Bariatric surgery 3. Androgens 4. Sexual quality of life 5. Male sex hormones

1. INTRODUÇÃO

A sociedade moderna, favorecida por um acesso fácil a uma oferta abundante de alimentos industrializados e não saudáveis, e aliada a uma tecnologia que promove a indolência e a redução da atividade física, segue formando indivíduos obesos a um nível epidêmico.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que a nível global existam aproximadamente 400 milhões de indivíduos adultos obesos⁽¹⁾. Segundo um estudo recente realizado por Ogden et al.⁽²⁾, a prevalência de sobrepeso em crianças e adolescentes, e de obesidade em adultos do sexo masculino aumentou significativamente nos Estados Unidos durante os últimos 10 anos, enquanto que a prevalência em mulheres adultas permaneceu estável. Segundo a mais recente estimativa americana de obesidade, aproximadamente 78 milhões de Americanos adultos (35.7%) são obesos (IMC igual ou superior a 30.0 kg/m²), o que corresponde a 41 milhões de mulheres e 37 milhões de homens com idade igual ou superior a 20 anos⁽²⁾. (Figura 1)

Figura 1 Número de indivíduos obesos nos EUA (2009-2010) (Fonte-CDC/NCHS, 2009-2010)

Dados de prevalência de obesidade entre indivíduos do sexo masculinos no Brasil mostram um aumento de 4.1% ao ano, passando de 5.1% em 1989 para 8.8% em 2002/2003. Já em mulheres, houve um aumento de 0.4% ao ano, passando de 12.4% em 1989 para 13.0% em 2002/2003⁽³⁾. Projeções futuras de prevalência da

obesidade em adultos também não são animadoras. Wang et al.⁽⁴⁾ relataram que, caso esta progressão da obesidade a níveis epidêmicos persista inalterada, 86.3% dos adultos americanos estarão acima do peso ou serão obesos em 2030, e em 2048 a totalidade dos adultos americanos será obesa ou irá desenvolver sobrepeso. E, segundo o mesmo estudo, os gastos de saúde atribuíveis à obesidade e/ou sobrepeso serão responsáveis por 16-18% do custo total com cuidados relativos à saúde nos Estados Unidos.

Vários trabalhos mostram que indivíduos obesos apresentam um risco aumentado de morbidades e mortalidade⁽⁵⁻⁸⁾. Além disso, a obesidade está associada com um perfil hormonal reprodutivo alterado que afeta ambos os sexos. Porém, ao contrário das mulheres obesas que experimentam um excesso de andrógenos⁽⁹⁾, os homens obesos demonstram uma propensão a serem hipogonadais⁽¹⁰⁾.

A perda de peso decorrente de intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas normaliza, no curto prazo, os níveis de testosterona total (TT), testosterona livre (TL) e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) nos indivíduos do sexo masculino⁽¹¹⁻¹⁶⁾, porém a melhora do perfil hormonal androgênico observada com a perda de peso não cirúrgica pode não ser tão duradora e consistente quando comparada com a redução de peso resultante da cirurgia bariátrica⁽¹⁷⁾. A redução de peso pela cirurgia também provou ser mais eficaz na melhora da qualidade de vida sexual quando comparada com a perda de peso não cirúrgica⁽¹⁸⁾. Entretanto, devido ao tamanho reduzido das populações de indivíduos obesos operados nestes estudos como também pelos seguimentos pós-operatórios não prolongados (inferiores a 24 meses), investigações adicionais se fazem necessárias para melhor esclarecer o comportamento a longo prazo dos hormônios sexuais masculinos após a cirurgia bariátrica. Além disso, devido à constante possibilidade de ocorrer reganho de peso após a cirurgia⁽¹⁹⁾, são necessários estudos com um seguimento mais longo para verificar se a recidiva da obesidade está associada com piora do perfil hormonal sexual masculino, e/ou piora da qualidade de vida sexual anos após a cirurgia bariátrica.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar, nos indivíduos obesos graves tratados pela cirurgia bariátrica em um seguimento pós-operatório superior a cinco anos:

1. O comportamento dos hormônios sexuais masculinos e
2. A qualidade de vida sexual destes indivíduos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A obesidade é um fator independente de risco para várias doenças cardiovasculares, além de contribuir para um aumento da mortalidade. Também predispõe o indivíduo à distúrbios metabólicos, tais como intolerância à glicose e diabetes mellitus, patologias osteoarticulares (osteoartrite), distúrbios do sono (apnéia), anormalidades reprodutivas e distúrbios sexuais. Em indivíduos do sexo masculino, a disfunção sexual abrange não somente problemas relacionados à ereção, mas também distúrbios associados aos níveis diminuídos de hormônios masculinos tais como, redução da libido, redução de massa muscular e força muscular, diminuição de pêlos corporais, ginecomastia, redução da consistência e do volume testicular, infertilidade, distúrbios do sono, diminuição da capacidade de memorização e concentração, entre outros. Além de promover comorbidades que irão afetar adversamente a função sexual masculina, a obesidade mórbida (IMC superior a 40 kg/m^2), também pode atuar como um fator de risco independente devido a alterações endócrinas complexas que acarreta, ocasionando desequilíbrio de vários hormônios masculinos. Nestes casos, um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico pode se estabelecer^(20, 21).

Portanto, junto com o envelhecimento e as doenças crônicas, a obesidade é um fator importante que pode influenciar os níveis de testosterona no homem^(22, 23).

3.1 Fisiologia dos esteróides sexuais

Os hormônios sexuais esteróides são derivados do colesterol. A conversão de colesterol em pregnenolona é o passo limitante na síntese dos esteróides sexuais, sendo estimulado pelo hormônio luteinizante (LH). Dehidroepiandrosterona (DHEA) é produzida na adrenal e nos testículos a partir de pregnenolona, sendo a hidroxipregnenolona um produto intermediário deste processo. DHEA é convertida em androstenediona, o qual pode ser convertido em testosterona pela enzima 17beta-hidroxiesteróide desidrogenase. Androstenediona pode ser convertida para estrona, e a testosterona pode ser convertida para 17-estradiol por uma enzima microsomal que faz parte da superfamília do citocromo P450, chamada citocromo aromatase P450 (P450arom, produto do gene Cyp19)⁽²⁴⁾. A síntese do estradiol provém principalmente da aromatização periférica da testosterona circulante (ocorrendo em sua maioria na pele e no tecido adiposo, e neste último

preferencialmente no componente visceral)^(25, 26), enquanto que os testículos são responsáveis por aproximadamente 15% da secreção de E2⁽²⁶⁾. Testosterona pode também ser convertida em dihidrotestosterona (DHT), um andrógeno mais potente, pela enzima 5-alfa-redutase presente nos tecidos da glândula prostática e folículos pilosos. A síntese dos esteróides sexuais está detalhada na Figura 2.

Figura 2 Síntese dos esteróides sexuais (adaptado de Rao et al. ⁽¹⁷⁾)

3.2 Síndrome de Deficiência de Testosterona (SDT)

Indivíduos com baixos níveis séricos de andrógenos fisiologicamente importantes associados à presença de sintomas clínicos atribuídos aos níveis reduzidos de testosterona apresentam a Síndrome de Deficiência de Testosterona (SDT), designação empregada atualmente em substituição à andropausa ou hipogonadismo de aparecimento tardio⁽²⁷⁾.

Dentre os sintomas e sinais da SDT em adultos, queda da libido e redução da atividade sexual, perda de ereções espontâneas e disfunção erétil, calores e sudorese, redução de massa muscular e força muscular, aumento da adiposidade e IMC, diminuição de pêlos corporais, ginecomastia e redução da consistência e volume testicular (menor que 5 ml), além de infertilidade, são considerados os mais

específicos para a deficiência da testosterona. Além disso, estudos mostram que a incapacidade de responder com uma ereção firme a uma dose oral máxima de inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5) pode ser o primeiro sinal de insuficiência androgênica^(28, 29). Perda da memória e dificuldade para se concentrar, labilidade no humor e depressão, insônia, perda da energia e iniciativa são também sintomas observados, embora sejam menos específicos^(20, 21).

Segundo um grande estudo populacional que analisou vários perfis hormonais de indivíduos entre 39 e 70 anos, homens obesos apresentam níveis de testosterona total 25% inferiores aos indivíduos não-obesos⁽³⁰⁾. Consequentemente, a deficiência de testosterona em indivíduos do sexo masculino portadores de obesidade visceral gera um círculo vicioso perigoso, pois ocasiona uma taxa metabólica reduzida, uma diminuição da lipólise, aumento da deposição de gordura visceral e uma maior resistência à insulina.

3.3 Hormônios Sexuais e Obesidade

O IMC foi correlacionado negativamente com testosterona em vários estudos clínicos que avaliaram homens com peso normal e sobrepeso^(11, 12). Um ganho de peso de 4.5 kg foi associado com redução dos valores de TL e TT de 1.35 pg/mL e 11.79 ng/dL, respectivamente⁽¹¹⁾.

Hofstra et al.⁽³¹⁾ demonstraram que em homens obesos os níveis de testosterona estão frequentemente na faixa hipogonadal, caracterizando um hipogonadismo hipogonadotrófico (HH). Além disso, estes pesquisadores verificaram que a prevalência de HH aumenta linearmente com o índice de massa corporal (IMC), passando de 40% em indivíduos com IMC igual ou superior a 40 kg/m².

Mulligan et al.⁽³²⁾ relataram que pacientes com hipogonadismo apresentavam um IMC mais elevado (IMC médio = 31.5 kg/m²) quando comparado com homens eugonadaís (IMC médio = 28.5 kg/m²). O risco de apresentar hipogonadismo foi maior em pacientes com diabetes (razão de possibilidades ["odds ratio"] [OR] = 2.09), hipertensão (OR = 1.84), e hiperlipidemia (OR = 1.47).

Lima et al.⁽³³⁾ também observaram que homens obesos apresentam níveis de testosterona total sérica significativamente diminuídos, quando comparados com os níveis encontrados em homens normais e com idade similar.

Estudos mostram também que níveis reduzidos de TT (OR = 0.43), testosterona biodisponível (OR = 0.62) e sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHEA) (OR = 0.76) aumentam o risco de desenvolver síndrome metabólica^(34, 35).

3.4 Teorias para explicar a presença de níveis reduzidos de hormônios sexuais em homens obesos

1. Hormônios sexuais avaliados

A testosterona total (TT) representa a soma da testosterona livre (TL), da testosterona ligada às proteínas (albumina e globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG)), e está, portanto, sujeita a variações nas concentrações das proteínas ligadoras, ao contrário da TL que não sofre variação (quando avaliada por técnicas confiáveis). Além disso, somente a TL pode agir a nível intracelular, regulando a expressão dos genes. Em homens normais, 2% da testosterona encontra-se sob a forma livre, 30-60% está fortemente ligada à SHBG e o restante está ligado menos fortemente à albumina e a outras proteínas⁽³⁶⁾.

A SHBG é uma glicoproteína produzida em sua grande maioria pelo fígado, que se liga aos hormônios sexuais testosterona e estradiol. A SHBG tem maior afinidade pela testosterona do que pelo estradiol e, portanto, mudanças na SHBG podem influenciar os níveis de andrógenos. Níveis elevados de SHBG reduzem a testosterona livre⁽³⁷⁾, porém, em indivíduos obesos, a SHBG encontra-se diminuída a níveis importantes, levando a uma maior redução dos níveis de TT⁽²³⁾. A SHBG está reduzida tanto em obesidade severa como em indivíduos moderadamente obesos⁽³⁸⁾. A diminuição de SHBG pode aumentar a quantidade de testosterona circulando na forma livre, mas, alternativamente, também estimula o efeito de retroalimentação negativo (“feedback” negativo) causado pelos estrógenos.

Aumento do IMC é um determinante negativo importante do nível de SHBG, e foi demonstrado que o efeito negativo significativo do IMC nos níveis de testosterona sérica se faz principalmente através de seus efeitos nos níveis de SHBG^(39, 40).

A SHBG se correlaciona positivamente com sensibilidade à insulina⁽⁴¹⁾, envelhecimento e processos inflamatórios crônicos^(42, 43), e negativamente com níveis de glicose em jejum⁽⁴⁴⁾. Embora a correlação com este último persista após correção para gordura hepática, a correlação com sensibilidade à insulina deixa de existir. Portanto, a hepatoesteatose pode ser um fator de confusão na relação entre sensibilidade à insulina e SHBG. SHBG não se correlaciona com secreção de

insulina, e estudos sugerem que a SHBG pode exercer um efeito direto sobre a glicemia⁽⁴⁴⁾.

Nielsen et al.⁽⁴⁵⁾ recentemente demonstraram que a TT, testosterona biodisponível (que representa o somatório da testosterona livre com a fração ligada fracamente à albumina), TL, SHBG e a diidrotestosterona (DHT) reduzem linearmente com o aumento da massa adiposa central em indivíduos jovens, e que os tecidos adiposos viscerais são independentemente responsáveis pelo declínio da TL e testosterona biodisponível, enquanto que a redução da TT e da DHT ocorre pelo aumento do tecido adiposo subcutâneo, sendo secundária aos níveis reduzidos de SHBG.

2. Níveis de estrógenos

Homens obesos produzem níveis aumentados de estrógeno, resultado da conversão aumentada da testosterona em estradiol (E2) pela enzima citocromo aromatase P450, encontrada em níveis importantes nos adipócitos^(46, 47). Por sua vez, o aumento de E2 sérico exerce uma retroalimentação (“feedback”) negativa na secreção de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise^(48, 49) (levando a uma redução da síntese de testosterona), e aumenta a produção de SHBG pelo fígado, o que leva a uma redução da TL.

3. Leptina

O aumento da massa gordurosa na obesidade aumenta os níveis de leptina. Leptina, um hormônio que é secretado pelos adipócitos, exerce um papel importante na homeostasia do peso corporal através de efeitos centrais.

Este hormônio exerce, em homens obesos, efeitos negativos na esteroidogênese, que são mediados por receptores específicos nas células de Leydig⁽⁵⁰⁾.

Existe uma correlação negativa entre leptina e TL, TT e 17-hydroxyprogesterona. A massa gordurosa possui relação similar, e ainda se correlaciona negativamente com níveis de SHBG, devido provavelmente à níveis elevados de insulina associados⁽⁵⁰⁾. Em contraste, leptina parece potencializar a estimulação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pela insulina “in vitro”, porém a leptina isolada não exerce nenhum efeito⁽⁵¹⁾. Entretanto, Yuet al.⁽⁵²⁾ relataram um efeito estimulatório direto da leptina na secreção do hormônio liberador do LH no hipotálamo, e na secreção do LH na hipófise “in vitro”. Os autores também

relataram que estes efeitos foram mediados pelo óxido nítrico como um mensageiro secundário.

Em modelos animais e similarmente ao que acontece com a insulina, o transporte de leptina do sangue para o SNC também está diminuído na obesidade⁽⁵³⁾. Isto contribuiria para um menor efeito da leptina ao nível do SNC.

4. Hiperinsulinemia

A hiperinsulinemia, achado frequente em homens obesos, exerce um efeito inibitório na síntese de SHBG pelo fígado⁽⁵⁴⁾.

Simon et al.⁽⁵⁵⁾ demonstraram correlação inversa entre testosterona plasmática e níveis de insulina em homens diabéticos, a qual é independente de idade e obesidade⁽⁵⁵⁾. Este achado pode ser explicado pela resistência à insulina encontrado na obesidade e no diabetes mellitus tipo 2, o que levaria a um aumento nos níveis de insulina.

A insulina é transportada para o líquido cerebroespinal por um transportador saturável. A função deste transportador está diminuída na obesidade. Portanto, o aumento da insulina periférica encontrado na obesidade não se traduz em níveis aumentados de insulina no sistema nervoso central (SNC), conforme demonstrado em modelos animais⁽⁵⁶⁾. Este fato contribuiria para a resistência à insulina ao nível do SNC observada em pacientes obesos, e pode explicar a estimulação diminuída de GnRH causada por níveis diminuídos de insulina no SNC.

Pasquali et al.⁽⁵⁷⁾ usaram diazóxido para reduzir a secreção de insulina pelo pâncreas de homens obesos e controles com peso normal. Os autores relataram que níveis reduzidos de insulina aumentaram os níveis de SHBG em ambos os grupos, o que poderia explicar a redução dos níveis de SHBG em pacientes obesos / portadores de diabetes mellitus tipo 2 e que apresentam hiperinsulinemia associada.

Além disso, estudos mostram que a SHBG age ativando seus próprios receptores para aumentar os níveis da proteína quinase, a qual altera o estado de fosforilação de co-receptores que atuam ao nível dos receptores de andrógenos⁽⁵⁸⁾. Isto pode sugerir uma relação cruzada entre o receptor de SHBG e o receptor de andrógenos⁽⁵⁸⁾.

5. Apnéia do sono

A apnéia do sono, frequentemente observada em homens obesos, pode influenciar o eixo hipotálamo-hipofisário, levando a uma secreção noturna diminuída de LH com consequente redução da produção de testosterona⁽⁵⁹⁾.

6. Níveis de gonadotrofinas

A LH participa ativamente na patogênese do hipogonadismo da obesidade. A amplitude de pulso e a frequência da secreção de LH estão alteradas na obesidade⁽³⁸⁾. Vermeulen et al.⁽⁶⁰⁾ observaram que, embora a frequência de pulso de LH estivesse similar em pacientes obesos e indivíduos controles, níveis médios de LH diurno, média da amplitude de pulso de LH diurno, e a somatória das amplitudes de pulso de LH diurno e massas secretórias estavam significativamente mais reduzidas em pacientes obesos que em controles.

A inflamação hipotalâmica tem sido relacionada com secreção diminuída de GnRH e LH em vários estudos animais⁽⁶¹⁾. Além disso, o aumento da liberação de adipocinas pode causar um efeito tóxico no espermatozóide através da liberação de oxigênio reativo⁽⁶²⁾. Rodriguez-Pacheco et al.⁽⁶³⁾ demonstraram o efeito da adiponectina em culturas de células da hipófise de ratos. Os autores relataram que a adiponectina inibiu a secreção de LH e a secreção de LH estimulada pelo GnRH. A adiponectina também diminuiu os níveis de receptores de GnRH RNA mensageiros, e inibiu a secreção de GnRH dos neurônios. Devido a estes efeitos inibitórios no GnRH e na secreção de gonadotrofinas da hipófise, são necessários estudos adicionais para se confirmar estes dados, pois é conhecido que níveis de adiponectina aumentam com a perda de peso.

Os níveis de FSH na obesidade foram, ao contrário do esperado, descritos como “não elevados”⁽¹³⁾ em cinco de sete homens que apresentavam níveis de inibina B reduzidos (ver abaixo), provavelmente devido a um efeito direto da obesidade na função das células de Sertoli do testículo (causando os níveis reduzidos de inibina), ou devido a um efeito do aumento dos estrógenos na obesidade, sendo que a primeira explicação parece ser mais plausível.

7. Inibina B

O papel da inibina B no hipogonadismo hipogonadotrófico da obesidade é controverso. No homem adulto, a inibina B controla a secreção de hormônio foliculo-

estimulante (FSH) através de um mecanismo de retroalimentação (“feedback”) negativo, havendo portanto uma relação inversa entre inibina B sérica e níveis de FSH. A produção de inibina B depende do FSH e do status espermatogênico, porém o exato mecanismo pelo qual as células germinativas contribuem para a produção da inibina B ainda é desconhecido⁽⁶⁴⁾. Indivíduos obesos apresentam níveis reduzidos de inibina B, o qual juntamente com outras alterações (i.e., apnéia do sono, baixos níveis androgênicos, elevação do estradiol, elevação da temperatura escrotal pelo aumento do tecido adiposo da região perigenital) pode influenciar direta ou indiretamente nos efeitos da obesidade sobre a infertilidade masculina.

8. Níveis de glicemia

Experimentos animais demonstraram que hiperglicemia continuada por mais de seis meses pode resultar em função testicular diminuída e redução da fertilidade⁽⁶⁵⁾. Alterações na concentração e motilidade espermática, além de morfologia alterada e aumento de anormalidades no líquido seminal foram observadas em homens diabéticos. Dentre as prováveis causas que podem levar a estas alterações estão as mutações no DNA mitocondrial decorrentes do estresse oxidativo e dano tecidual causado pelo diabetes ⁽⁶⁶⁾.

3.5 Redução de Peso e Melhora do Hipogonadismo

A obesidade mórbida atinge 3% da população adulta masculina americana⁽⁶⁷⁾, e a associação de hipogonadismo com obesidade em ambos os sexos é bem conhecida. Estudos mostram que as intervenções para reduzir o peso podem reverter as manifestações clínicas e as alterações laboratoriais decorrentes do hipogonadismo masculino. Os métodos de perda de peso não cirúrgica incluem dieta, atividade física e tratamento medicamentoso. Entretanto, atualmente não existem medicamentos eficazes para o tratamento da obesidade grave⁽⁶⁸⁾.

A abordagem cirúrgica (cirurgia bariátrica) é um tratamento que promove redução de peso substancial⁽⁶⁹⁾, aumenta a expectativa de vida⁽⁷⁰⁾, e melhora as comorbidades da obesidade, tais como hipertensão arterial⁽⁷¹⁾, diabetes mellitus tipo 2⁽⁷²⁾ e apnéia do sono⁽⁷³⁾. A técnica de derivação gastro-jejunal em “Y-de-Roux” proporciona a resolução do diabetes em até 78% dos casos, além de perda de até 76% do excesso de peso corpóreo⁽⁷⁴⁾.

Vários estudos mostram uma melhora importante na psicopatologia dos indivíduos que foram submetidos à cirurgia bariátrica e que emagreceram⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Depressão, somatização, negação de estresse emocional, redução da auto-estima e relações interpessoais, além de atitudes indiferentes frente a certos aspectos do comportamento são frequentemente encontrados em testes psicométricos realizados em pacientes obesos. Estas alterações psicológicas são quase que totalmente revertidas após a redução de peso induzida pela cirurgia^(75, 76). Porém, apesar destes resultados, ainda não está claro se esta melhora é devida somente a perda do peso, ou se é secundária a significativa melhora dos níveis hormonais resultantes do emagrecimento. Além disso, poucos artigos na literatura avaliaram se as mudanças hormonais e a qualidade de vida sexual nos homens obesos graves (utilizando-se de questionários específicos) poderiam ser melhoradas após a cirurgia bariátrica^(11, 12, 15, 78, 79).

3.6 Perda de Peso Não-Cirúrgica e Hormônios Sexuais

Kaukua et al.⁽⁸⁰⁾ avaliaram o efeito da dieta muito baixa em energia (sigla em inglês, VLED) associada à programa de modificações comportamentais em um grupo de 19 homens (IMC médio = 39.3 kg/m²), comparado com um grupo controle (19 homens, IMC médio = 39.4 kg/m²) que não sofreu intervenção. Após oito meses, os autores observaram correlação importante entre níveis reduzidos de insulina associado com a perda de peso e aumento dos níveis de TT no grupo que sofreu intervenção. Neste estudo, também foi relatado aumento dos níveis de SHBG associado com a redução do peso.

Niskanen et al.⁽⁸¹⁾ relataram que, embora tenha sido observado reganho de peso em pacientes que utilizaram uma dieta calórica muito reduzida (sigla em inglês, VLCD), não houve redução nos níveis de TL após nove semanas do término da dieta. Além disso, os níveis de TL permaneceram elevados após seguimento total de 12 meses. Houve uma leve redução dos valores médios da SHBG nove semanas após o término da dieta VLCD, porém os níveis deste hormônio apresentavam-se ainda maiores que os valores basais.

Pasquali et al.⁽⁸²⁾ acompanharam um grupo de pacientes obesos submetidos a dieta de quase jejum ("semi-starvation diet") seguido por realimentação com uma dieta hipocalórica. Os autores relataram aumento significativo nos valores de TT, TL e S-DHEA, independente da ingestão alimentar.

Pritchard et al.⁽⁸³⁾ investigaram alterações hormonais masculinas após um esquema de exercícios padronizados em sete pares de homens monozigóticos e relataram aumento da testosterona e S-DHEA, com um maior aumento naqueles que apresentavam níveis de insulina de jejum mais reduzidos.

Håkonsen et al.⁽⁸⁴⁾ avaliaram a qualidade do sêmen e hormônios sexuais de 43 homens com IMC superior a 33 kg/m² que foram submetidos à programa de redução de peso por 14 semanas. A perda de peso foi associada com um aumento na contagem de espermatozoides ($P = 0.02$), volume do ejaculado ($P = 0.04$), TT ($P = 0.02$) e SHBG ($P = 0.03$).

Embora os estudos clínicos tenham demonstrado um aumento nos valores de TT e TL, as alterações nos valores de SHBG, estradiol e gonadotrofinas após a redução de peso não cirúrgica permanecem incertos. A melhora na qualidade de vida sexual após a perda de peso não cirúrgica também tem sido inconsistente, já que muitos indivíduos reganham peso após o termino da dieta⁽⁸⁵⁾. Portanto, as alterações nos níveis de hormônios sexuais em homens que obtiveram uma redução constante de peso após a cirurgia bariátrica pode oferecer respostas mais conclusivas.

3.7 Perda de Peso Cirúrgica (Cirurgia Bariátrica) e Hormônios Sexuais

Procedimentos cirúrgicos bariátricos são cada vez mais realizados para o tratamento da obesidade. Entretanto, indivíduos do sexo masculino representam somente 20% dos pacientes que são submetidos a estes procedimentos⁽⁷⁹⁾. Considerando-se que a disfunção sexual e o hipogonadismo são complicações da obesidade e de suas comorbidades, alguns autores analisaram se estas disfunções da esfera sexual masculina são potencialmente reversíveis com a cirurgia bariátrica.

Um aumento substancial nos níveis de TT foi encontrado após a cirurgia de gastroplastia vertical com bandagem (sigla em inglês, VBG)⁽⁷⁸⁾, derivação biliopancreática (BPD)⁽¹²⁾, derivação gástrica em Y de Roux (RYGB)⁽¹¹⁾, e gastrectomia laparoscópica vertical (“laparoscopic sleeve gastrectomy”- LSG)⁽¹⁴⁾.

Bastounis et al.⁽⁷⁸⁾ estudaram 57 pacientes obesos mórbidos (19 homens [IMC médio = 57.1 kg/m²] e 38 mulheres) que foram submetidos à gastroplastia vertical com bandagem, com um seguimento de 12 meses. Os autores relataram uma redução significativa dos níveis de estradiol associado com um aumento dos níveis de TT, SHBG e FSH nos pacientes do sexo masculino.

Segundo Alagna et al.⁽¹²⁾, que avaliaram os hormônios sexuais de 20 indivíduos obesos graves (IMC médio = 47.3 kg/m²) antes e 12 meses após serem submetidos à BPD, houve melhora significativa dos níveis de TT, 17-estradiol, LH, FSH e leptina após o procedimento. Os valores de testosterona sérica correlacionaram-se inversamente com IMC e massa gordurosa antes e após a BPD⁽¹²⁾, e pacientes submetidos a este procedimento obtiveram os maiores aumentos de TT (224%).

Em 2009, Hammoud et al.⁽¹¹⁾ estudaram 64 homens obesos mórbidos (22 pacientes [IMC médio = 44.9 kg/m²] submetidos à derivação gastrojejunal com Y de Roux e 42 controles [IMC médio = 48.9 kg/m²]). Após um seguimento de dois anos, o grupo operado apresentou uma diminuição importante do IMC e níveis de estradiol, e um aumento da TT e TL.

Omana et al.⁽¹⁴⁾ avaliaram níveis hormonais de um grupo de 10 homens (IMC médio = 48.3 kg/m²) que foram submetidos previamente à cirurgia bariátrica (RYGB e LSG). Após um período de 12 meses, os níveis de TT e SHBG mostraram aumento que foi estatisticamente significativo ($P < 0.001$ e $P < 0.01$, respectivamente),

Reis et al.⁽¹⁵⁾ recentemente realizaram um estudo prospectivo comparando dois grupos de 10 indivíduos obesos mórbidos por 24 meses. Um grupo (IMC médio = 55.7 kg/m²) foi submetido a um programa de quatro meses de exercícios físicos e dieta e posterior derivação gástrica, e o grupo controle (IMC médio = 54.0 kg/m²) foi orientado a respeito de mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida. Os investigadores relataram aumento nos níveis de TT, TL e FSH, e redução da prolactina no grupo que sofreu intervenção, porém os níveis hormonais não se modificaram após o período inicial de mudanças de hábitos alimentares e de atividade física.

Woodard et al.⁽⁸⁶⁾ avaliaram níveis de TT pré e pós-cirurgia bariátrica de 58 pacientes do sexo masculino (45 submetidos à derivação gástrica, sete à bandagem gástrica e cinco à gastrectomia vertical). Os autores relataram um aumento estatisticamente significativo dos níveis de TT até 12 meses após a cirurgia, que foi correlacionado com a redução do IMC.

Globerman et al.⁽¹³⁾ avaliaram níveis de inibina B e hormônios gonadais de 17 homens obesos (IMC médio = 44.3 kg/m²) antes e após a gastroplastia vertical com bandagem (VBG). Após a cirurgia, os níveis de inibina B normalizaram-se em três dos sete (43%) pacientes que apresentavam valores reduzidos no pré-operatório. E,

apesar da redução de peso, os níveis de FSH permaneceram inapropriadamente baixos em dois dos quatro pacientes cujos níveis de inibina B continuaram reduzidos. Além disso, embora os níveis de TT e TL tenham mostrado um aumento estatisticamente significativo, somente um paciente teve os níveis de TL normalizados.

3.8 Qualidade de vida sexual e obesidade

A ereção normal é um mecanismo complexo que se baseia na integridade dos componentes vasculares, endócrinos e neurológicos⁽⁸⁷⁾. A disfunção erétil (DE) é mais comum em pacientes obesos, e a deficiência de testosterona (i.e., hipogonadismo) associada à disfunção endotelial e a insuficiência vascular peniana (resultante da perda da expressão e atividade da enzima óxido nítrico-sintase (NOS)) é o principal mecanismo fisiopatológico e a conexão entre obesidade e DE⁽⁸⁸⁾.

A obesidade visceral e a resistência à insulina (um dos componentes da síndrome metabólica) estão associadas com respostas inflamatórias aumentadas⁽⁸⁹⁾. Estas respostas produzem alterações significativas no padrão estrutural e funcional das artérias de pequena resistência, além de uma diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), um vasodilatador derivado do endotélio⁽⁹⁰⁾, o que poderia explicar o maior risco de coronariopatia⁽⁹¹⁾, acidente vascular cerebral (AVC)⁽⁹²⁾, e DE encontrados em pacientes obesos⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

A qualidade de vida sexual é avaliada usando questionários específicos validados. Um questionário auto-aplicado comumente utilizado é o Índice Internacional de Função Erétil ("International Index of Erectile Function"- IIEF)⁽⁹⁶⁾, onde vários domínios relacionados à sexualidade são avaliados (i.e., função erétil, função orgásmica, desejo sexual, grau de satisfação com a relação sexual e grau de satisfação sexual de modo geral). Com relação à escala de valores, quanto maior a pontuação menor é a disfunção, sendo o máximo de 30 (i.e., ausência de disfunção) para a função erétil, máximo de 10 para a função orgásmica, desejo sexual e grau de satisfação geral, e máximo de 15 pontos para o grau de satisfação com a relação sexual. Outros questionários utilizados são o SHIM, uma versão resumida do IIEF⁽⁹⁷⁾, o IWQOL-Lite⁽⁹⁸⁾, e o Moorehead-Ardelt (o qual faz parte do "Bariatric Analysis and Reporting Outcome System"- BAROS)⁽⁹⁹⁾.

Já o questionário Sintomas de Homens Idosos (“The Aging Males’ Symptoms”- AMS)⁽¹⁰⁰⁾ avalia três domínios, entre eles o sexual. É um questionário bastante utilizado para se avaliar sintomas da andropausa, igualmente comuns em homens idosos e indivíduos obesos. Além disso, serve para avaliar alterações antes e após o tratamento com reposição androgênica. O questionário AMS é composto de 17 questões, onde são avaliados os domínios psicológicos, somáticos e sexuais do indivíduo. Diferentemente da escala de valores do questionário IIEF, quanto maior a pontuação maior é a disfunção (mínimo de 17 e máximo de 85), sendo que valores maiores que 50 são categorizados como severos.

A qualidade de vida sexual está diminuída em pacientes obesos. IMC elevado foi correlacionado com menor número de encontros sexuais e uma redução do desempenho sexual em ambos os sexos, segundo uma recente revisão da literatura sobre o assunto⁽¹⁸⁾.

De acordo com Hammoud et al.⁽¹¹⁾, a redução do desempenho sexual e libido sexual diminuído foram correlacionadas negativamente com níveis de TL ($r = -0.273$, $P = 0.038$ e $r = -0.267$, $P = 0.042$, respectivamente).

Heruti et al.⁽¹⁰¹⁾, usando o questionário Inventário de Saúde Sexual para Homens (“Sexual Health Inventory for Men” (SHIM)), relataram que, embora a DE estivesse presente em 22% dos indivíduos com IMC normal, 31% dos pacientes com IMC superior a 35 kg/m^2 apresentavam DE. Entretanto, segundo os mesmos autores, a correlação entre IMC e probabilidade de índices reduzidos de SHIM não foi estatisticamente significativa, quando analisado por um modelo de regressão linear geral.

3.9 Associação entre perda de peso não-cirúrgica e melhora na qualidade de vida sexual

A qualidade de vida sexual nos estudos de redução de peso não cirúrgica (ver acima) foi avaliada com questionários validados. Kaukua et al.⁽⁸⁰⁾ utilizaram os questionários IIEF e Escalas de Atividade Sexual (“Sexual Activity Scale”)⁽¹⁰²⁾, que compreende somente uma frase (*quantas vezes você e sua parceira mantiveram atividade sexual?*). Apesar das diferenças significantes observadas na perda de peso e níveis de TT no grupo que recebeu uma dieta muito baixa em energia (IMC médio = 39.3 kg/m^2) quando comparado com o grupo controle (IMC médio = 39.4 kg/m^2), os autores não observaram melhora nos índices de função sexual.

Espósito et al.⁽¹⁰³⁾ realizaram um estudo randomizado onde ministraram sessões de grupo e instruções detalhadas sobre ingestão calórica, automonitoramento, alcance de metas e atividade física a um grupo de 55 homens obesos (IMC = 37 kg/m²) com disfunção erétil, e informações gerais sobre alimentação saudável e atividade física a um grupo controle de 55 homens obesos (IMC = 36.4 kg/m²) sem DE. Após um seguimento de dois anos, o IMC reduziu no grupo que sofreu intervenção, e os índices de IIEF mostraram uma melhora significativa (de 13.9 para 17) ($P < 0.001$), enquanto que o grupo controle não modificou os índices do IIEF e teve menores alterações no IMC. Entretanto, houve normalização dos índices em somente 30% dos pacientes e, segundo os investigadores, a redução do IMC e o aumento da atividade física foram bons preditores de melhora nos índices do IIEF.

Wing et al.⁽¹⁰⁴⁾, em um estudo controlado e randomizado que comparou mudanças radicais no estilo de vida (grupo que sofreu intervenção) com atividades de suporte e educação (grupo controle) em homens com diabetes tipo 2 (IMC médio = 35.3 kg/m²), observou uma melhora discreta na função erétil com as intervenções para reduzir o peso. E, apesar das diferenças médias globais nos índices de IIEF entre os grupos após um seguimento de 12 meses, 8% e 22% dos homens no grupo de mudanças de estilo de vida relataram piora e melhora na função erétil, respectivamente, comparado com 20% e 23% dos homens no grupo controle, respectivamente.

3.10 Associação entre perda de peso pós-cirurgia bariátrica e melhora na qualidade de vida sexual

Hammoud et al.⁽¹¹⁾ avaliaram a qualidade de vida sexual de 64 homens obesos mórbidos (22 submetidos à derivação gástrica e 42 controles), utilizando o questionário Impacto do Peso na Qualidade de Vida - versão simplificada ("Impact of Weight on Quality of Life-Lite" [IWQOL-Lite])⁽⁹⁸⁾. Neste estudo não randomizado, após um seguimento de dois anos, os quatro parâmetros avaliados no domínio *qualidade de vida sexual* melhoraram significativamente quando comparados com os valores pré-operatórios e com os do grupo controle. A testosterona sérica também demonstrou exercer um efeito independente na qualidade de vida sexual (coeficiente padronizado = -0.299; $P < 0.048$).

Alagna et al.⁽¹²⁾, utilizando um questionário não específico para a função sexual (BAROS)⁽⁹⁹⁾, mostraram que o desempenho sexual após a cirurgia melhorou consideravelmente em 60% dos pacientes, havendo melhora moderada em 20%, e ausência de melhora nos indivíduos restantes (20%).

Araujo et al.⁽¹⁰⁵⁾ realizaram um estudo prospectivo com 21 indivíduos obesos graves submetidos à cirurgia de gastroplastia à Fobi-Capella onde, utilizando-se o questionário auto-aplicável IIEF para avaliação da função erétil, foi analisada a qualidade de vida sexual antes e seis meses após a realização da cirurgia. Os investigadores relataram que em 85.71% dos indivíduos houve uma melhora acentuada da libido e da atividade sexual, sugerindo que os resultados obtidos foram resultantes da perda de peso decorrente da cirurgia.

Dallal et al.⁽⁷⁹⁾ avaliaram a função sexual masculina em 97 pacientes obesos mórbidos (IMC médio de 51 kg/m²) antes e após a cirurgia bariátrica usando o questionário Brief Male Sexual Function Inventory (BSFI)⁽¹⁰⁶⁾. Após um seguimento pós-operatório médio de 19 meses, os investigadores relataram que a função sexual melhorou significativamente.

Reis et al.⁽¹⁵⁾, utilizando o questionário SHIM⁽⁹⁷⁾, relataram que os índices aumentaram significativamente após a cirurgia associado com modificações comportamentais. Segundo os autores, houve melhora da função erétil após a cirurgia bariátrica, porém a qualidade de vida sexual não se modificou após o período inicial de mudanças de hábitos alimentares e de atividade física. Além disso, o número de participantes em cada grupo (10) foi muito reduzido.

Ranasinghe et al.⁽¹⁰⁷⁾ estudaram retrospectivamente 653 mulheres e 145 homens (IMC médio = 47.3 kg/m²) que foram submetidos 10 anos antes à cirurgia de bandagem gástrica laparoscópica (LGB). Os autores relataram que 83.3% dos homens apresentavam certo grau de disfunção erétil previamente à cirurgia e, após aplicarem o questionário IIEF, houve melhora dos índices. Entretanto, quando ajustado por tempo, foi observada uma piora dos índices no domínio de disfunção erétil ($P= 0.005$) e função orgásmica ($P= 0.002$), apesar da grande redução de peso.

Omana et al.⁽¹⁴⁾ avaliaram a qualidade de vida sexual de um grupo de 10 homens que foram submetidos previamente à cirurgia bariátrica (RYGB e LSG). Após um período de 12 meses, os pacientes referiram uma melhora da função erétil, que foi evidenciada por um aumento nos índices do questionário SHIM.

4. MÉTODOS

Este foi um estudo clínico observacional prospectivo e controlado, onde foram selecionados três grupos de pacientes do sexo masculino conforme estratificados a seguir:

4.1 Critérios de inclusão

Pacientes masculinos com idade de 18-71 anos¹, índice de massa corporal conforme a estratificação, com parceira regular ou não (todavia relatando vida sexual ativa), e que concordaram com o estudo e assinaram o consentimento informado.

¹ A justificativa para se estender a faixa etária e incluir um paciente com idade de 71 anos no grupo operado deveu-se a grande dificuldade para se recrutar pacientes masculinos neste grupo. De um total de 38 homens que foram submetidos à cirurgia bariátrica e que preenchiam os critérios estabelecidos, somente 23 responderam e aceitaram participar do estudo. Este indivíduo, apesar da idade, era hígido, mantinha vida sexual ativa e não fazia uso de qualquer medicação rotineiramente.

4.2 Critérios de exclusão

Doenças crônicas consumptivas (câncer, falências orgânicas, tuberculose, infecção por HIV/AIDS), uso de hormônios (reposição de andrógenos, estrogoterapia por câncer de próstata), medicamentos que interferem com o eixo gonadal (corticosteróides, opiáceos, cetoconazol, leuprolide, risperidona, metoclopramida, opiáceos, espironolactona, cimetidina, esteróides anabolizantes), uso de inibidores da fosfodiesterase, disfunção/ ambigüidade sexual ou cirurgia peniana ou gonadal (hermafroditismo, intersexo, criptorquidia, epispádia, hipospádia, prostatectomia, orquiectomia), hipogonadotrofismo, hipotireoidismo ou doença hipofisária, neuromielopatias crônicas (trauma raquimedular, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla), transplante de órgãos, uso de quimio, radio ou imunoterapia, dependência química, deficit cognitivo de qualquer grau ou recusa em participar da pesquisa.

4.3 Estratificação

1. Grupo operado - composto de 23 pacientes consecutivos que foram submetidos à cirurgia de gastroplastia com reconstrução em Y de Roux devido à obesidade mórbida (IMC igual ou superior a 40 kg/m^2 sem comorbidades ou superior a 35 kg/m^2 na presença delas), entre os anos de 1995 e 2006, na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2. Grupo obeso controle - composto de 14 pacientes portadores de obesidade (IMC igual ou superior a 30 kg/m^2), recrutados no ambulatório da mesma instituição, e que nunca foram submetidos à cirurgia bariátrica.

3. Grupo controle não obeso - composto de 15 indivíduos não-obesos (IMC inferior a 30 kg/m^2) e sem patologia endócrina da função gonadal, selecionados de um ambulatório de urologia de Hospital geral (Figura 3). Estes indivíduos apresentavam queixas urológicas gerais, e não referiam queixas relacionadas com a função sexual.

Figura 3 Estratificação dos grupos de estudo

Todos pacientes foram informados do estudo proposto (protocolo de pesquisa número 1278/09) e assinaram o termo de consentimento.

4.4 Procedimento operatório

A cirurgia bariátrica consistiu na construção de reservatório gástrico vertical de 30-50 ml, uma alça jejunal em “Y de Roux” de 100 cm, e uma alça biliopancreática de 60-80 cm de extensão. É uma técnica classificada como “mista”, ou seja, com componentes restritivos e disabsortivos.

4.5 Entrevista clínica

Em todos pacientes foi realizada anamnese detalhada (história clínica e sintomas pregressos e atuais) obtida mediante entrevista, além de revisão de prontuários médicos com ênfase para os critérios de inclusão e exclusão. Foram assinaladas as comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono), os medicamentos de uso corrente, uso de álcool, substâncias ilícitas e tabagismo.

4.6 Exame físico

Todos pacientes foram submetidos a exame físico geral sistemático, que incluiu inspeção das mamas e da genitália, além de determinação da consistência e volume testicular usando aparelho específico (orquidômetro de Prader). A circunferência abdominal foi medida entre as cristas ilíacas e costelas inferiores durante expiração, com ponto de corte de 102 cm para definir obesidade. Para o índice de massa corporal (IMC) utilizou-se balança antropométrica de plataforma para indivíduos obesos e estadiômetro, com aplicativo online para calcular o IMC (<http://www.nhlbisupport.com/bmi/bmi-m.htm>). Para o cálculo do percentual de perda do excesso de peso (%PEP) médio foi utilizada a fórmula⁽¹⁰⁸⁾:

$$\%PEP = (PP/EP) \times 100$$

onde PP (peso perdido em Kg) = peso inicial – peso atual, e EP (excesso de peso em Kg) = peso inicial – peso ideal. Para o cálculo do peso ideal foi computado a altura² x 25.

4.7 Questionários

Adotaram-se os questionários de escalas Aging Males' Symptoms (AMS) versão em português, e o International Index of Erectile Function (IIEF) traduzido para o português (ver Anexo A, B). As perguntas de ambos os questionários foram respondidas pelo paciente sem interferência de terceiros ou do pesquisador.

O questionário AMS avalia 17 itens, e o método de pontuação é simples. A pontuação de cada item aumenta (em uma escala de 1 a 5) à medida que a severidade da queixa percebida pelo paciente se torne mais intensa. As queixas são então categorizadas como negligíveis (0-26 pontos), leves (27-36 pontos), moderadas (37-49 pontos) e severas (≥ 50 pontos).

O questionário IIEF, validado no Brasil em 1998⁽¹⁰⁹⁾, é composto por 15 questões. As questões estão divididas em cinco domínios de função sexual: função erétil (questões de 1 a 5 e 15), relação sexual (questões 6, 7 e 8), função orgásmica (questões 9 e 10), desejo sexual (questões 11 e 12), e satisfação sexual de modo geral (questões 13 e 14). Cada questão tem um valor que varia de 1 a 5, sendo que índices baixos de resposta são representativos de qualidade da vida sexual não satisfatória. Com base nos resultados relativos à função erétil, os graus de disfunção erétil são definidos como leve (pontuação entre 21 a 24), moderado (pontuação entre 16 a 20) e grave (pontuação inferior a 15).

4.8 Dosagens bioquímicas e hormonais

Após um jejum de 12 horas, foram colhidos entre 08:00 horas e 10:00 horas da manhã os seguintes exames, com os valores normais de referência para homens entre parênteses: testosterona total (TT)¹ (271-965 ng/dL), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG)¹ (12-75 nmol/L), testosterona livre (TL)¹ que foi calculada baseada em valores de TT e SHBG (131-640 pmol/L) usando equação específica⁽¹¹⁰⁾, sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) (valores de referência variam de acordo com idade), dehidroepiandrosterona (DHEA) (190-800 ng/dL), estradiol (E2)¹ (≤ 35 pg/mL), hormônio luteinizante (LH)¹ (1.0-8.4 IU/L), hormônio folículo-estimulante (FSH)¹ (2,9 a 7,8 IU/L), prolactina¹ (2.0-10.0 ng/mL), hormônio tireoestimulante (TSH)¹ (0.40-4.50 μ U/mL), tiroxina (T4)¹ (4.5-12 μ U/mL), insulina¹ (≤ 25.0 μ U/mL). Leptina foi avaliada por ensaio imunoenzimático com valores ajustados pelo IMC usando a fórmula $[(1.5 \times \text{IMC}) - 34]$ para obtenção dos valores corrigidos. Níveis séricos das enzimas de função hepática aspartato aminotransferase (AST) (< 37 U/L), alanina aminotransferase (ALT) (< 41 U/L) e gama-glutamilttransferase (GGT) (8-61 U/L) foram determinadas através de método cinético automatizado, e as bilirrubinas pelo método colorimétrico automatizado. Tempo de protrombina (TP) foi medida por método de Quick modificado (INR variando de 0.95-1.20), a concentração de fibrinogênio foi determinada pelo método de Clauss modificado

(150-400 mg/dL), a proteína C-reativa foi medida por método imunoturbidimétrico (<3.0 mg/L), o antígeno prostático específico (PSA) foi medido por quimioluminescência (<4.0 ng/mL), e a hemoglobina glicada (HbA1c) foi determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (4.1-6.0%). O colesterol total (<200 mg/dL), LDL-colesterol (<130 mg/dL), HDL-colesterol (>55 mg/dL), triglicérides (<150mg/dL), albumina (3.4-4.8 g/dL), glicemia de jejum (70-100 mg/dL) foram analisados pelo método enzimático colorimétrico, e o hemograma completo foi determinado por metodologia automatizada.

¹ Todos hormônios foram medidos pelo método de radioimunoensaio ou ensaios fluorométricos (Siemens Healthcare Diagnostics e Perkin Elmer, São Paulo, Brazil), exceto DHEA e S-DHEA que foram medidos por quimioluminescência (Roche Diagnósticos, São Paulo).

Os exames bioquímicos e as análises hormonais foram realizados no laboratório central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados neste estudo foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), e as frequências como valores absolutos e porcentagens.

As variáveis analisadas em nosso estudo incluíram todos os parâmetros antropométricos, os dois questionários, os hormônios sexuais (TT, TL, SHBG, DHEA, S-DHEA, estradiol, LH, FSH, prolactina), hormônios da tireóide (TSH e T4), leptina, além de exames bioquímicos, particularmente os testes de função hepática, glicemia, insulina, colesterol e frações e triglicérides. Os marcadores inflamatórios fibrinogênio, proteína C-reativa, e leucócitos também foram incluídos na análise estatística. As variáveis numéricas foram analisadas estatisticamente utilizando teste t-Student para amostras independentes e dependentes (no caso de análise de variáveis pré e pós-cirúrgica no grupo operado), e análise de variância (ANOVA), com testes post-hoc de Bonferroni e Tukey. No caso da violação do pressuposto de normalidade dos dados, foram usados o teste de Welch e teste post-hoc de T2 Tamhane.

As variáveis categóricas pareadas (dicotômicas) foram analisadas com teste de McNemar, e as variáveis não pareadas com teste do Chi quadrado.

Foram realizadas regressões lineares univariadas utilizando as grandezas que mostravam diferença estatística, construindo-se gráficos de dispersão e linha de tendência. Os coeficientes de correlação de Pearson (r) e coeficiente de determinação (r^2) foram obtidos para identificar as variáveis que mostravam significância estatística.

Regressão linear multivariada foi usada para examinar associações entre idade, tabagismo, alcoolismo, insulina, glicemia, marcadores inflamatórios e TT, SHBG e índices de IIEF. Os modelos de regressão foram ajustados para potenciais fatores de confusão, incluindo idade, alcoolismo, tabagismo e medicamentos.

Foi empregado o programa estatístico SPSS, versão 16.0.2 para Windows (SPSS, Chicago, IL), e as diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de P foi menor que 0.05.

6. RESULTADOS

Todos pacientes concordaram com o estudo e não houve exclusões.

A idade dos indivíduos do grupo operado, obeso controle e não-obeso controle variou de 26-71 anos, 40-64 anos e 33-67 anos, respectivamente, e não houve diferença estatística (Figura 4). O seguimento médio no grupo operado foi de 115.5 ± 35.6 meses (variação de 80-195 meses).

Figura 4 Idade média nos três grupos

6.1 Parâmetros antropométricos e outras variáveis

A cirurgia bariátrica foi efetiva em promover a redução de peso (59.8 ± 12.1 kg/m² para 35.1 ± 7.7 kg/m²; **P<0.001**) (Figura 5, 6).

Figura 5 Variação do IMC médio antes e após a cirurgia bariátrica (P<0.001)

Figura 6 Variação do IMC antes e após a cirurgia bariátrica (casos individuais)

Entretanto, 43.5% (10/23) dos pacientes ainda apresentavam níveis de IMC entre 30 e 40 kg/m², e 30.4% (7/23) ainda apresentavam níveis iguais ou superiores a 40 kg/m². Estes índices ainda elevados de IMC após a cirurgia bariátrica estão provavelmente relacionados aos graus severos de obesidade presentes nestes indivíduos antes do procedimento, porém o percentual de perda do excesso de peso médio foi de 71% (37-110%). Note-se que os obesos controles estavam adequadamente pareados para o IMC atual destes doentes bariátricos. Consequentemente, a diferença do IMC e da circunferência abdominal foi estatisticamente significante apenas entre os indivíduos operados e os do grupo não-obesos. Os resultados dos parâmetros antropométricos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Média e desvio padrão dos parâmetros antropométricos dos três grupos + P

	Grupos						P
Variáveis	Operados (N=23)		Obesos controles (N=14)		Não-obesos (N=15)		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Idade	47.7	12.6	53.1	8.7	51.4	9.8	0.30
IMC Pré-Cirurgia	59.8	12.2	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
IMC Atual (3 Grupos)	35.1	7.7	36.3	5.0	24.9	2.3	<.001
Circunferência Abdominal (3 Grupos)	115.5	20.0	122.6	11.8	91.7	6.2	<.001
Medida Orquidômetro	25.0	0.0	24.5	1.9	25.0	0.0	0.26
Questionário AMS (pontuação)	31.0	9.4	37.4	15.1	31.0	8.8	0.19
Questionário IIEF (pontuação)	56.7	14.5	49.1	11.9	61.7	7.5	0.02

n/a (não aplicável)

O volume testicular médio nos três grupos foi de 24.8 ml ($P>0.05$), e também não houve diferença com relação às variáveis ginecomastia e queixas urinárias.

Apnéia do sono foi relatada antes e após a cirurgia bariátrica em 69.6% (16/23) e 21.7% (5/23) dos pacientes do grupo operado, respectivamente ($P=0.001$), e em 28.6% (4/14) dos pacientes do grupo obeso.

No interrogatório clínico, os pacientes operados relataram diabetes mellitus e hipertensão antes da cirurgia em 26.1% (6/23) e 52.2% (12/23) dos casos, respectivamente, sendo que após a cirurgia a mesma porcentagem de pacientes (26.1%) apresentou níveis alterados de glicemia de jejum (Figura 7), e somente 17.4% (4/23) apresentaram pressão arterial alterada ao exame físico. Nenhum paciente com glicemia alterada apresentava sintomas de neuropatia periférica. Tabagismo pré e pós-cirurgia foi relatado em 43.5% (10/23) e 21.7% (5/23) ($P>0.05$) dos indivíduos operados, respectivamente. Ingestão moderada de álcool foi relatada pré e pós-cirurgia em 60.9% (14/23) e 54.5% (12/22) ($P>0.05$) dos indivíduos operados, respectivamente, e somente 34.8% (8/23) relataram praticar exercícios físicos regularmente após a cirurgia. Dos indivíduos controles obesos 35.7% (5/14) relataram realizar exercícios físicos e ingerir bebidas alcoólicas, e 21.4% (3/14) relataram ser tabagistas. Não houve diferença estatística significativa entre os três grupos com relação ao consumo de bebidas alcoólicas ($P=0.40$), exercícios físicos (Figura 8) e tabagismo.

Figura 7 Níveis de glicemia de jejum e IMC nos pacientes operados

Figura 8 Atividade física nos três grupos (P>0.05)

Medicamentos anti-hipertensivos e antidepressivos foram utilizados antes da cirurgia bariátrica por 30.4% (7/23) dos pacientes, e após a cirurgia por 4.3% (1/23) e 13% (3/23) dos indivíduos, respectivamente (Figura 9,10). Medicamentos hipoglicemiantes foram utilizados antes da cirurgia bariátrica por 13% (3/23) dos pacientes, sendo que após o procedimento nenhum deles os utilizava. Nos pacientes controles obesos, anti-hipertensivos e antidepressivos foram utilizados por

57.1% (8/14) e 7.1% (1/14), respectivamente. Houve diferença estatística significativa quanto ao uso de anti-hipertensivos entre os grupos de indivíduos operados e obesos controles ($P<0.001$) (Figura 11).

Figura 9 Medicamentos utilizados previamente à cirurgia bariátrica

Figura 10 Medicamentos utilizados pós-cirurgia bariátrica

Figura 11 Uso de medicamentos anti-hipertensivos nos três grupos ($P < 0.001$)

6.2 Parâmetros hormonais

O teste ANOVA mostrou diferença estatística significativa nos níveis de TT entre os grupos ($P=0.001$) (Figura 12). Testes post-hoc demonstraram significância estatística entre os grupos operados e obesos controles. Os resultados dos parâmetros hormonais encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 Média e desvio padrão dos parâmetros hormonais e bioquímicos dos três grupos + P¹

Grupos							P
Variáveis	Operados (N=23)		Obesos controles (N=14)		Não-obesos (N=15)		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
Testosterona Total (TT)	534.2	231.4	297.0	110.3	494.7	143.3	0.001
SHBG	48.8	23.8	23.5	8.3	32.8	15.7	0.001
Testosterona Livre (TL)	349.5	169.3	243.3	75.0	378.9	147.6	0.03 ^a
DHEA	3.4	2.2	4.7	2.5	5.0	2.8	0.25
S-DHEA	1898.2	1656.8	1269.6	881.1	1606.4	793.0	0.35
FSH	6.8	4.9	4.5	2.1	4.0	2.3	0.05
LH	5.3	3.0	3.4	1.5	4.3	2.2	0.07
Prolactina	7.7	9.2	7.6	2.7	7.7	3.9	0.99
Estradiol	39.0	12.5	35.5	11.0	42.9	16.7	0.34
TSH	2.7	2.3	1.9	0.7	2.2	1.4	0.44
T4	6.9	3.0	7.7	3.1	6.2	2.2	0.41
PSA Total	1.5	1.9	1.6	1.7	1.6	1.2	0.98
Amilase	72.5	22.6	64.4	32.4	63.1	25.1	0.48
TGO (AST)	23.7	6.8	30.3	9.6	32.7	5.3	0.001
TGP (ALT)	20.6	5.8	40.1	15.0	31.9	9.4	<.001
Gama GT	25.8	15.5	46.6	23.5	33.3	15.7	0.005
Bilirrubina Total	0.9	0.6	0.7	0.4	0.8	0.2	0.42
Bilirrubina Direta	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.72
Bilirrubina Indireta	0.6	0.4	0.5	0.3	0.6	0.1	0.79
Uréia	30.3	9.2	34.6	6.2	29.5	5.6	0.18
Creatinina	0.9	0.2	1.0	0.2	1.0	0.1	0.31
Ácido Úrico	5.8	1.0	6.6	1.2	4.7	1.2	<.001 ^b
Glicemia	95.9	21.9	113.3	33.1	94.9	9.9	0.05
Hb Glicada (HbA1c)	5.9	1.1	6.3	1.9	5.4	0.2	0.13
Insulina	7.9	6.5	17.1	6.9	5.7	2.6	<.001
Eritrócitos	4.9	0.6	5.3	0.3	5.1	0.3	0.01
Hb	13.8	1.8	15.3	1.1	15.1	0.7	0.004
Ht	40.6	7.3	45.8	3.2	45.9	2.3	0.004
Plaquetas	222.1	54.7	236.8	35.8	226.7	49.8	0.67
Sódio	142.2	4.1	142.0	2.6	133.6	35.9	0.38
Potassio	4.2	0.3	4.3	0.5	4.3	0.3	0.89
Colesterol	176.7	38.7	205.0	53.0	189.7	42.2	0.17
HDL	60.3	19.0	38.4	6.1	43.5	7.6	<.001
LDL	97.2	33.0	134.9	44.9	127.9	39.7	0.009

¹ Tabela 2 continua na próxima página

VLDL	19.4	5.7	30.9	11.0	18.4	8.7	0.002
Triglicérides	94.2	29.9	162.2	64.1	92.0	39.1	<.001
Proteínas Totais	7.3	0.5	7.2	0.2	7.0	0.5	0.41
Albumina	4.5	0.4	4.5	0.2	4.4	0.3	0.9
Globulinas	2.8	0.4	2.7	0.4	2.7	0.3	0.69
Proteína C-Reactiva	1.9	2.2	11.6	14.8	0.2	0.2	0.01 ^a
Fibrinogênio	378.3	96.4	431.9	46.8	289.6	85.3	0.01
Leucócitos	5.8	2.1	8.1	1.9	5.5	1.4	0.001
Leptina	16.8	14.0					

^a ≠ somente entre grupos controle obeso e não-obeso; ^b ≠ somente entre indivíduos com IMC alterados e não-obesos

Figura 12 Níveis médios de testosterona total, livre e SHBG

ANOVA mostrou diferença estatística significativa nos níveis de TL ($P=0.03$) (Figura 12), porém testes post-hoc demonstraram significância somente entre os grupos controles obesos e não-obesos.

Os níveis de SHBG mostraram diferença estatística significativa entre os três grupos do nosso estudo ($P=0.001$) (Figura 12).

Não houve diferença estatística nos níveis de estradiol ($P=0.34$), porém os valores deste hormônio encontravam-se mais elevados no grupo não-obeso (Figura 13). Tampouco foi evidenciado correlação entre estradiol e testes de função hepática neste grupo. Os níveis de S-DHEA e DHEA não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos.

Também não houve diferença estatística significativa nos níveis de LH ($P=0.07$) e FSH ($P= 0.05$) entre os grupos, mas os níveis médios de LH e FSH tenderam a ser mais elevados no grupo obeso operado do que em outros grupos (Figura 14), e apresentaram uma relação LH/FSH de 0.78 ± 0.41 .

Não houve diferença estatística nos níveis dos hormônios tireoideanos entre os três grupos, assim como também não houve diferença estatística significativa para valores de prolactina e PSA. Já o hormônio leptina foi somente dosado nos indivíduos operados.

Figura 13 Níveis médios de estradiol ($P=0.34$)

Figura 14 Níveis médios de LH ($P>0.05$) e FSH ($P>0.05$)

6.3 Parâmetros bioquímicos

Embora os pacientes operados não apresentassem anemia, os níveis de eritrócitos foram menores e apresentaram diferença estatística significante nestes indivíduos quando comparados com outros grupos, assim como os níveis de hemoglobina e hematócrito ($P= 0.004$) (Figura 15,16,17). Os resultados dos parâmetros bioquímicos encontram-se na Tabela 2.

Figura 15 Níveis médios de eritrócitos

Figura 16 Níveis médios de hemoglobina

Figura 17 Níveis médios de hematócrito

Os níveis de TGO/ALT e TGP/AST foram menores e apresentaram diferença estatística significativa nos indivíduos do grupo operado quando comparados com outros grupos ($P < 0.05$) (Figura 18,19), e os níveis de GGT nos indivíduos do grupo operado foram menores e apresentaram diferença estatística significativa quando comparado com grupo obeso controle ($P = 0.005$) (Figura 20). Não houve diferença estatística nos níveis médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) entre os 3 grupos, porém, os níveis de insulina foram menores e apresentaram diferença estatística significativa nos indivíduos do grupo operado quando

comparados com os do grupo obeso controle ($P<.001$) (Figura 21). Nos pacientes operados, a sensibilidade à insulina foi comparável à dos indivíduos não-obesos, e mostraram uma relação inversa com os níveis de SHBG. Os níveis de colesterol não apresentaram diferença estatística entre os três grupos, mas suas frações LDL e HDL mostraram diferenças. Os níveis de HDL e LDL foram menores e com significância estatística nos pacientes operados quando comparados com os outros dois grupos ($P<0.05$) (Figura 22, 23), e mostraram uma melhor relação colesterol total/HDL nestes indivíduos quando comparados com os controles obesos e não-obesos (2.9:1 x 5.3:1 x 4.3:1, respectivamente) (Figura 24, 25, 26). Os níveis de triglicérides dos indivíduos operados não mostraram diferença estatística quando comparados com os indivíduos não-obesos, porém foram significativamente menores e apresentaram diferença estatística quando comparados com os do grupo controle obeso. Já os níveis de ácido úrico foram normais nos três grupos, apesar de diferença estatística significativa ter ocorrido entre os indivíduos com IMC alterados e IMC normais ($P<.001$).

Os marcadores inflamatórios proteína C-reativa, leucócitos e fibrinogênio mostraram diferenças estatísticas significantes entre os grupos. Níveis de proteína C-reativa e leucócitos apresentavam-se mais reduzidos e com diferença estatística significativa entre os indivíduos do grupo operado e obesos controles ($P<0.05$) (Figura 27, 28), e fibrinogênio, embora estivesse mais baixo nos pacientes operados quando comparado com os obesos não operados, mostrou diferença estatística significativa somente entre os indivíduos dos grupos controle obesos e não-obesos ($P=0.01$) (Figura 29).

Não houve diferença estatística significativa nos níveis médios de amilase, bilirrubinas, uréia, creatinina, plaquetas, sódio, potássio, proteínas totais e frações.

Figura 18 Níveis médios de TGO/AST

Figura 19 Níveis médios de TGP/ALT

Figura 20 Níveis médios de GGT

Figura 21 Níveis médios de insulina (P<0.001)

Figura 22 Níveis médios de HDL-colesterol

Figura 23 Níveis médios de LDL-colesterol

Figura 24 Relação colesterol total e HDL-colesterol no grupo operado

Figura 25 Relação colesterol total e HDL-colesterol no grupo obeso controle

Figura 26 Relação colesterol total e HDL-colesterol nos indivíduos não-obesos

Figura 27 Níveis médios de proteína C-reativa

Figura 28 Níveis médios de leucócitos

Figura 29 Níveis médios de fibrinogênio

6.4 Questionários

As pontuações médias do questionário AMS não mostraram diferenças estatísticas significantes entre os grupos ($P>0.05$) (Figura 30), porém a pontuação do grupo operado foi semelhante ao do grupo não-obeso controle. Já o grupo obeso controle mostrou uma pior pontuação quando comparado com os pacientes operados e não-obesos.

Figura 30 Pontuação média do questionário AMS

A pontuação média do questionário IIEF nos três grupos foi de 56.7 ± 14.4 , 49 ± 11.9 e 61.71 ± 7.5 , respectivamente, e somente houve diferença estatística significativa nos índices entre os grupos obesos e não-obesos ($P=0.029$) (Figura 31).

De acordo com os domínios do questionário IIEF, houve diferença estatística significativa relativa à função erétil, onde 56.5% (13/23) dos pacientes operados não se queixavam de disfunção erétil, comparado com 35.7% (5/14) dos indivíduos do grupo obeso e 76.9% (10/13) dos não-obesos ($P=0.01$) (Tabela 3). Também houve diferença estatística significativa no domínio satisfação sexual de modo geral, onde 30.4% (7/23), 7.1% (1/14) e 46.2% (6/13) dos indivíduos dos grupos operados, obesos controles e não-obesos, respectivamente, relataram estar satisfeitos ($P=0.04$) (Tabela 4). Entretanto, nestes dois domínios, os testes post-hoc somente mostraram diferença estatística significativa entre os grupos controles obesos e não-obesos.

Figura 31 Pontuação média do questionário IIEF ($P=0.029$)

Tabela 3 Questionário IIEF - Domínio disfunção erétil - frequência nos três grupos

Questionário IIEF			Grupos		
			Operado	Obeso Controle	Não-Obeso
Disfunção Erétil	Sem disfunção	N	13	5	10
	P=0.01	%	56.5%	35.7%	76.9%
	Disfunção Leve	N	8	4	3
		%	34.8%	28.6%	23.1%
	Disfunção Leve/ Moderada	N	1	3	0
		%	4.3%	21.4%	0.0%
	Disfunção Moderada	N	1	2	0
		%	4.3%	14.3%	0.0%
Total		N	23	14	13
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Tabela 4 Questionário IIEF - Domínio satisfação sexual de modo geral - frequência nos três grupos

Questionário IIEF			Grupos		
			Operado	Obeso Controle	Não-Obeso
Satisfação Sexual de Modo Geral	Sem disfunção	N	7	1	6
	P=0.04	%	30.4%	7.1%	46.2%
	Disfunção Leve	N	10	6	6
		%	43.5%	42.9%	46.2%
	Disfunção Leve/ Moderada	N	1	4	1
		%	4.3%	28.6%	7.7%
	Disfunção Moderada	N	3	2	0
		%	13.0%	14.3%	0.0%
Total	Disfunção Severa	N	2	1	0
		%	8.7%	7.1%	0.0%
Total		N	23	14	13
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Embora sem apresentar diferença estatística, os pacientes operados relataram melhor nível de desejo sexual quando comparados com os dois grupos controles (39.1% x 28.6% x 30.8%, respectivamente) (Tabela 5). Com relação ao domínio satisfação com a relação sexual, 26.1% dos pacientes operados mostraram-se satisfeitos, comparados com apenas 7.1% dos indivíduos do grupo obeso e 23.1% dos indivíduos não-obesos, ainda que não se alcançasse diferença estatística ($P= 0.24$) (Tabela 6). O mesmo sucedeu com a função orgásmica, que se mostrou normal em 54.5% (12/22) dos pacientes operados, 78.6% (11/14) dos indivíduos do grupo obeso e 71.4% (10/14) dos indivíduos não-obesos.

Tabela 5 Questionário IIEF- Domínio disfunção do desejo sexual - frequência nos grupos

Questionário IIEF			Grupos		
			Operado	Obeso Controle	Não-Obeso
Disfunção Desejo Sexual	Sem disfunção	N	9	4	4
		%	39.1%	28.6%	30.8%
	Disfunção Leve	N	10	3	7
		%	43.5%	21.4%	53.8%
	Disfunção Leve/ Moderada	N	2	5	1
		%	8.7%	35.7%	7.7%
	Disfunção Moderada	N	1	2	1
		%	4.3%	14.3%	7.7%
	Disfunção Severa	N	1	0	0
		%	4.3%	0.0%	0.0%
Total	N	23	14	13	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabela 6 Questionário IIEF - Domínio satisfação com relação sexual - frequência nos grupos

Questionário IIEF			Grupos		
			Operado	Obeso Controle	Não-Obeso
Satisfação com Relação Sexual	Sem disfunção	N	6	1	3
		%	26.1%	7.1%	23.1%
	Disfunção Leve	N	9	4	6
		%	39.1%	28.6%	46.2%
	Disfunção Leve/ Moderada	N	4	8	4
		%	17.4%	57.1%	30.8%
	Disfunção Moderada	N	3	0	0
		%	13.0%	0.0%	0.0%
	Disfunção Severa	N	1	1	0
		%	4.3%	7.1%	0.0%
Total		N	23	14	13
		%	100,0%	100.0%	100.0%

6.5 Regressão Linear

Nos três grupos, IMC atual correlacionou-se positivamente com circunferência abdominal ($r=.913$) ($r^2=.833$) ($P<0.001$), fibrinogênio ($r=.551$) ($r^2=.303$) ($P<0.001$) (Figura 32), insulina ($r=.365$) ($r^2=.133$) ($P=0.02$) (Figura 33), glicemia ($r=.404$) ($r^2=.163$) $P<0.005$ (Figura 34), leucócitos ($r=.306$) ($r^2=.094$) ($P=0.03$) (Figura 35); e correlacionou-se negativamente com TT ($r=-.384$) ($r^2=.147$) ($P<0.005$) (Figura 36), SHBG ($r=-.289$) ($r^2=.083$) ($P=0.04$) (Figura 37), questionário IIEF ($r=-.354$) ($r^2=.125$) ($P=0.01$) (Figura 38) e TGO/AST ($r=-.390$) ($r^2=.152$) ($P<0.005$) (Figura 39).

Figura 32 Correlação entre IMC e fibrinogênio com coeficiente de determinação (r^2) [R Sq linear]

Figura 33 Correlação entre IMC e insulina com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 34 Correlação entre IMC e glicemia com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 35 Correlação entre IMC e leucócitos com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 36 Correlação entre IMC e TT com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 37 Correlação entre IMC e SHBG com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 38 Correlação entre IMC e questionário IIEF com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 39 Correlação entre IMC e TGO/AST com coeficiente de determinação (r^2)

Circunferência abdominal correlacionou-se positivamente com insulina ($r=.338$) ($r^2=.114$) ($P=0.03$) (Figura 40), glicemia ($r=.369$) ($r^2=.136$) ($P=0.008$) (Figura 41), fibrinogênio ($r=.567$) ($r^2=.321$) ($P<0.001$) (Figura 42), proteína C-reativa ($r=.406$) ($r^2=.165$) ($P=0.03$), leucócitos ($r=.344$) ($r^2=.119$) ($P=0.01$) (Figura 43); e

correlacionou-se negativamente com TT ($r=-.461$) ($r^2=.212$) ($P=0.001$) (Figura 44); SHBG ($r=-.309$) ($r^2=.095$) ($P=0.027$) (Figura 45), e questionário IIEF ($r=-.361$) ($r^2=.131$) ($P=0.009$) (Figura 46).

Figura 40 Correlação entre circunferência abdominal e insulina com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 41 Correlação entre circunferência abdominal e glicemia com coeficiente de determinação (r^2)

Figura 42 Correlação entre circunferência abdominal e fibrinogênio com r^2

Figura 43 Correlação entre circunferência abdominal e leucócitos com r^2

Figura 44 Correlação entre circunferência abdominal e TT com r^2

Figura 45 Correlação entre circunferência abdominal e SHBG com r^2

Figura 46 Correlação entre circunferência abdominal e questionário IIEF com r^2

Idade correlacionou-se negativamente com TT ($r=-.281$) ($r^2=.079$) ($P=0.04$) (Figura 47), e TL ($r=-.493$) ($r^2=.243$) ($P<0.001$) (Figura 48).

Figura 47 Correlação entre idade e TT com r^2

Figura 48 Correlação entre idade e TL com r^2

Insulina correlacionou-se negativamente com TT ($r=-.555$) ($r^2=.308$) ($P=<0.001$) (Figura 49), TL ($r=-.411$) ($r^2=.169$) ($P=0.009$) (Figura 50) e SHBG ($r=-.356$) ($r^2=.127$) ($P=0.02$) (Figura 51).

Figura 49 Correlação entre insulina e TT com r^2

Figura 50 Correlação entre insulina e TL com r2

Figura 51 Correlação entre insulina e SHBG com r2

6.6 Correlações somente no grupo operado

TT correlacionou-se negativamente com IMC ($r=-.478$) ($r^2=.228$) ($P=0.02$) (Figura 52), circunferência abdominal ($r=-.529$) ($r^2=.280$) ($P<0.009$), glicemia ($r=-.624$) ($r^2=.390$) ($P=0.002$) (Figura 53), insulina ($r=-.601$) ($r^2=.362$) ($P=0.004$) (Figura 54), e leptina ($r=-.662$) ($r^2=.439$) ($P=0.001$) (Figura 55).

SHBG correlacionou-se negativamente com IMC ($r=-.607$) ($r^2=.369$) ($P=0.002$) (Figura 56), circunferência abdominal ($r=-.585$) ($r^2=.342$) ($P=0.003$) (Figura 57), triglicérides ($r=-.477$) ($r^2=.228$) ($P=0.02$), e leptina ($r=-.546$) ($r^2=.298$) ($P=0.01$) (Figura 58).

TL correlacionou-se negativamente com idade ($r=-.587$) ($r^2=.345$) ($P=0.003$) (Figura 59), glicemia ($r=-.519$) ($r^2=.269$) ($P=0.01$) (Figura 60) e insulina ($r=-.474$) ($r^2=.225$) ($P=0.03$) (Figura 61).

Leptina correlacionou-se negativamente com TT ($r=-.662$) ($r^2=.439$) $P=0.001$, SHBG ($r=-.546$) ($r^2=.298$) ($P=0.01$), e positivamente com IMC ($r=.610$) ($r^2=.504$) ($P<0.001$) (Figura 62) e circunferência abdominal ($r=.779$) ($r^2=.607$) ($P<0.001$) (Figura 63).

Figura 52 Correlação entre TT e IMC no grupo operado com r^2

Figura 53 Correlação entre TT e glicemia de jejum no grupo operado com r^2

Figura 54 Correlação entre TT e insulina no grupo operado com r2

Figura 55 Correlação entre TT e leptina no grupo operado com r2

Figura 56 Correlação entre SHBG e IMC no grupo operado com r2

Figura 57 Correlação entre SHBG e circunferência abdominal no grupo operado com r2

SHBG X Leptina

Grupo Operado

Figura 58 Correlação entre SHBG e leptina no grupo operado com r2

Testosterona Livre X Idade

Grupo Operado

Figura 59 Correlação entre TL e idade no grupo operado com r2

Testosterona Livre X Glicemia de Jejum

Figura 60 Correlação entre TL e glicemia de jejum no grupo operado com r^2

Testosterona Livre X Insulina

Figura 61 Correlação entre TL e insulina no grupo operado com r^2

Figura 62 Correlação entre leptina e IMC no grupo operado com r^2

Figura 63 Correlação entre leptina e circunferência abdominal no grupo operado com r^2

Como síntese das correlações, foi possível afirmar que tanto na população total (três grupos) como especificamente nos enfermos operados, confirmaram-se as seguintes hipóteses:

1. A obesidade, traduzida pelo IMC, pela circunferência abdominal ou pelos valores de leptina, correlacionou-se negativamente com marcadores metabólicos gerais assim como com índices androgênicos e questionário de função sexual;
2. A idade, tal como esperado, também exerceu um impacto negativo sobre algumas destas variáveis;
3. Ainda o diabetes e/ou disfunção da homeostase glicídica, refletidos pela concentração de glicose e de insulina, foram desvantajosos para a saúde sexual desta população.

7. DISCUSSÃO

As concentrações de hormônios variam consideravelmente em cada indivíduo e também entre a população em geral. Os níveis hormonais são dependentes de vários fatores, tais como sexo, idade, condição nutricional, drogas, doenças não endócrinas, tabagismo⁽¹¹¹⁾, ingestão excessiva de álcool⁽¹¹²⁾, além de padrões diurnos. Estes fatores podem influenciar e confundir a interpretação analítica dos exames hormonais na avaliação de doenças endócrinas.

Hipogonadismo é definido quando existe uma insuficiência dos testículos em produzir níveis fisiológicos de testosterona total (TT) e quantidades normais de espermatozóides, devido a alterações em um ou mais níveis do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (HHG). A condição atinge 4 a 5% da população masculina geral. O método laboratorial mais comumente utilizado para o diagnóstico de hipogonadismo é a dosagem matinal (entre 8:00 horas e 10:00 horas) da TT, onde níveis inferiores a 300 ng/dL (<10.4 nmol/L) são estabelecidos como limite para hipogonadismo. A Sociedade Americana de Endocrinologia ("The Endocrine Society") recomenda dosar os níveis de TT plasmática em homens com sintomas sugestivos de deficiência androgênica, ou condições clínicas frequentemente associadas com hipogonadismo, tais como obesidade e diabetes⁽¹⁰⁾. Wu et al.⁽¹¹³⁾, usando sintomas clínicos e níveis de TT para definir hipogonadismo masculino tardio, observou que ereção matinal ruim, disfunção erétil e diminuição da libido apresentavam uma associação sindrômica com níveis diminuídos de TT em homens entre 40-79 anos. Portanto, os sintomas acima associados à níveis plasmáticos reduzidos de TT(<11 nmol/L) e TL (<220 pmol/L) foram propostos para se definir o hipogonadismo masculino tardio. Entretanto, a importância relativa da TT em relação à TL e a testosterona biodisponível no diagnóstico desta condição clínica é ainda assunto de investigação.

7.1 Mecanismos "benéficos" decorrentes da perda de peso cirúrgica e análise de dados bioquímicos e hormonais

Similarmente a outros estudos que relataram perda de peso efetiva e duradoura após a cirurgia bariátrica⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾, a derivação gástrica foi efetiva em reduzir o IMC dos nossos pacientes. Porém, devido aos índices pré-operatórios muito elevados apresentados por alguns indivíduos, o IMC ainda se manteve na categoria

de obesos ou obesos mórbidos em quase $\frac{3}{4}$ destes. Mesmo assim, a perda de peso nestes homens mostrou-se benéfica, já que os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica mostraram-se metabolicamente bem mais saudáveis que os do grupo controle obesos e, em alguns parâmetros analisados, melhores que os indivíduos não-obesos (ver Tabela 2).

Vários estudos relataram que a diabetes desapareceu ou melhorou em até 86% dos pacientes após a cirurgia bariátrica^(68, 118). Em nosso estudo, apesar dos pacientes terem relatado que deixaram de utilizar hipoglicemiantes orais e/ou insulina após a cirurgia, um pouco mais de $\frac{1}{4}$ destes ainda apresentavam níveis alterados de glicemia de jejum, porém cursando com níveis normais de HbA1c. Nossos achados com relação à glicemia foram semelhantes aos resultados de DiGiorgi et al.⁽¹¹⁹⁾, que também relataram que 24% dos pacientes tiveram um reganho de peso e recidiva do diabetes três anos após serem submetidos à derivação gástrica. Entretanto, apesar do IMC elevado encontrado nos pacientes operados do nosso estudo, os níveis de insulina encontravam-se reduzidos (inclusive mais baixos que nos pacientes não-obesos), sugerindo uma melhora da sensibilidade à insulina, o que está de acordo com outros estudos^(120, 121).

A obesidade está associada com um estado inflamatório crônico⁽¹²²⁾ e, segundo vários estudos⁽¹²³⁻¹²⁵⁾, os níveis de marcadores inflamatórios diminuem e os mediadores antiinflamatórios da obesidade aumentam após a cirurgia bariátrica. Entretanto, alguns investigadores relataram que o grau de perda de peso não se correlacionou com a redução dos marcadores inflamatórios em pacientes submetidos à RYGB, sugerindo que vários fatores estariam implicados nestas alterações⁽¹²⁴⁾. Em nosso estudo, houve uma redução estatística significativa dos níveis de proteína C-reativa e leucócitos. O fibrinogênio estava mais reduzido nos pacientes operados quando comparado com o grupo obeso controle, mas não foi encontrada diferença estatística significativa entre estes grupos.

A apnéia do sono, comum nos obesos, está associada com níveis de testosterona matinais diminuídos. Além disso, estudo recente realizado por Andersen et al.⁽¹²⁶⁾ mostrou que tanto um tempo de sono REM reduzido e um sono fragmentado tiveram efeitos significantes como fatores de risco para a disfunção erétil. Ainda segundo alguns autores^(73, 127), a redução da massa gorda resultante da perda de peso melhora a apnéia do sono em aproximadamente 85% dos pacientes, e a reversão do quadro respiratório já pode ser sentida a partir do primeiro mês após

a cirurgia⁽¹²⁸⁾. Em nossos pacientes, houve uma redução estatística significativa da apnéia do sono após o procedimento, e esta melhora se manteve mesmo com índices de massa corporal elevados.

A perda de peso e de massa gorda subcutânea e visceral após a cirurgia aumenta os níveis de SHBG⁽¹²⁹⁾ e reduz a secreção de estradiol em homens. Isto é resultante da inibição da conversão de testosterona em E2 pela enzima aromatase, que ocorre no tecido adiposo (especialmente tecido adiposo visceral). A redução de estradiol também remove a inibição retroativa (“feedback inhibition”) na secreção de LH, o que por sua vez influencia positivamente na secreção de testosterona pelos testículos. A redução dos níveis de E2 associada com a perda de peso assume importância adicional na secreção de testosterona, tendo em vista que o estradiol exerce um efeito inibitório direto na função testicular de modelos animais⁽¹³⁰⁾. Além disso, a redução da massa gorda associado à redução de peso também reduz o depósito de gordura no abdômen, coxas e bolsa escrotal, o que reduziria a temperatura testicular e facilitaria a espermatogênese.

O aumento nos níveis de TT encontrados em nosso estudo está em concordância com os resultados de vários autores^(11-16, 78) que notaram um aumento nos níveis de TT após a redução de peso decorrente da cirurgia bariátrica. No nosso estudo, apesar do IMC ainda estar elevado nos pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica há cinco anos ou mais, os valores da TT aproximam-se dos valores dos indivíduos com IMC normal. Similarmente aos resultados encontrados na literatura, a TT do grupo operado também se correlacionou negativamente com IMC^(11, 12), circunferência abdominal, níveis de insulina^(55, 80), glicose e leptina, e todas as correlações apresentaram significância estatística.

No nosso estudo, os níveis de TL no grupo submetido a cirurgia se mostraram bem mais elevados que no grupo obeso. Entretanto, ao contrário de outros estudos que relataram um aumento estatisticamente significativo nos níveis deste hormônio^(11, 13, 14), o mesmo não ocorreu com relação aos valores de TL entre os três grupos. Globerman et al.⁽¹³⁾, e Bastounis et al.⁽⁷⁸⁾ relataram aumento de TL após VBG, porém somente no primeiro estudo este aumento foi significativo. Neste, os valores de TL foram normalizados em somente um paciente e, curiosamente, outro paciente teve redução da TL no pós-operatório, embora apresentasse níveis normais no pré-operatório. No nosso estudo, TL correlacionou-se negativamente e

apresentou significância estatística com glicemia e, acompanhando os achados na literatura, com insulina⁽⁵⁵⁾ e idade^(40, 131).

Os níveis de SHBG também aumentaram nos nossos pacientes operados, em concordância com os resultados de Hammoud et al.⁽¹¹⁾, e Reis et al.⁽¹⁵⁾, que relataram um aumento significativo dos níveis de SHBG após cirurgia bariátrica. Também seguindo a literatura, os níveis de SHBG neste grupo correlacionaram-se negativamente e com significância estatística com IMC, circunferência abdominal, além de triglicérides e leptina. Entretanto, em contraste com outros investigadores^(57, 132, 133), não houve correlação com insulina, glicemia ou marcadores inflamatórios.

Os níveis de LH e FSH, apesar de estarem mais elevados nos indivíduos operados, não mostraram significância estatística, e estão de acordo com os estudos de Alagna et al.⁽¹²⁾. Dois estudos relataram um aumento significativo nos níveis de LH em homens após cirurgia^(11, 78), porém Globerman et al.⁽¹³⁾ relataram que, apesar da redução de peso, os níveis de LH permaneceram reduzidos em quatro pacientes nos quais os valores de TL também tenderam para a sub-normalidade.

Contrário aos relatos de Hammoud et al.⁽¹¹⁾, Alagna et al.⁽¹²⁾ e Bastounis et al.⁽⁷⁸⁾, que relataram uma diminuição significativa dos níveis de estradiol após cirurgia bariátrica, a diferença dos níveis deste hormônio não foi estatisticamente significativa entre os grupos do nosso estudo. Seria de se esperar que os níveis de estradiol diminuíssem após a cirurgia bariátrica devido à diminuição da massa gorda. Entretanto, os valores ainda elevados de E2 observados nos pacientes operados não se correlacionaram significativamente com o IMC ($P < 0.05$), insulina, leptina ou com marcadores inflamatórios.

Sparrows et al.⁽¹³⁴⁾ relataram que níveis de testosterona sérica não são usualmente afetados pelo consumo moderado de álcool. Por outro lado, consumo excessivo de álcool está associado com aumento da atividade da aromatase hepática⁽¹³⁵⁾ e níveis aumentados de estradiol, mesmo na ausência de cirrose hepática⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾. Além disso, os indivíduos operados do nosso estudo apresentavam, no último seguimento, vários parâmetros de função hepática normais.

Curiosamente no nosso estudo, os níveis de E2 mostraram-se mais elevados no grupo não obeso do que nos outros grupos. Neste grupo, 60% (9/15) dos indivíduos relataram ingerir bebidas alcoólicas regularmente, e os níveis de TGP/AST e GGT encontravam-se alterados em 13% e 6.6% dos pacientes, respectivamente. Além disso, a média de LDL-colesterol neste grupo encontrava-se

alterada. Pode-se sugerir que a causa da alteração do E2 nestes indivíduos seja devido a uma disfunção hepática e/ou metabólica, mas não foi encontrada correlação significativa do estradiol com as variáveis acima relatadas ou com idade neste grupo.

Bastounis et al.⁽⁷⁸⁾ e Omana et al.⁽¹⁴⁾ notaram uma diminuição nos valores de S-DHEA. Entretanto, em nosso estudo, não houve diferença nos níveis deste hormônio entre os grupos, e o mesmo se repetiu com os hormônios DHEA, e prolactina. Com relação a este último hormônio, Reis et al.⁽¹⁵⁾ notaram, após 24 meses, um aumento estatisticamente significativo no grupo que sofreu intervenção. Entretanto, outros investigadores⁽¹³⁹⁾ não encontraram diferenças em um estudo que comparou os níveis basais de prolactina de 38 indivíduos obesos mórbidos (14 homens e 24 mulheres), com os valores encontrados 12 meses após a derivação gástrica.

Os níveis de leptina no grupo de indivíduos operados correlacionaram-se negativamente e apresentaram significância estatística com TT e SHBG, e positivamente com IMC e circunferência abdominal, o que é explicado pelo IMC elevado encontrado nestes pacientes. Não houve correlação estatística significativa com TL, LH e insulina.

A obesidade é um fator de risco para câncer de próstata, porém não houve alteração nos níveis de PSA nos grupos de indivíduos obesos do nosso estudo. Entretanto, Woodard et al.⁽¹⁶⁾, estudando 64 pacientes que foram submetidos à derivação gástrica em Y de Roux, notaram um aumento dos níveis deste hormônio até 12 meses após a cirurgia. Os autores postularam que, em homens obesos, os níveis circulantes baixos de PSA poderiam ser resultantes da hemodiluição encontrada nestes indivíduos, e sugeriram que o limiar de valores alterados de PSA em homens obesos fosse reduzido para 2.76 ng/ml, ou seja, 31% mais baixo do que o limite normal de 4.00 ng/ml⁽¹⁶⁾.

A obesidade afeta adversamente a fertilidade masculina, porém os efeitos da cirurgia bariátrica na qualidade do esperma foram pouco estudados. Em um estudo recente, Reis et al.⁽¹⁴⁰⁾ não observaram alteração da qualidade do esperma em indivíduos obesos mórbidos que perderam peso após a cirurgia bariátrica. Já Sermondade et al.⁽¹⁴¹⁾ relataram piora dos parâmetros seminais (i.e., oligoastenoteratozoospermia) após a cirurgia em três indivíduos, sendo que em somente um deles houve reversão destas alterações 24 meses após o procedimento.

bariátrico. Dentre as prováveis causas para os efeitos negativos da cirurgia na qualidade do sêmen foram citados o impacto negativo das deficiências nutricionais e a liberação de substâncias tóxicas para o espermatozóide⁽¹⁴¹⁾. Portanto, o impacto da cirurgia bariátrica na fertilidade masculina ainda não foi esclarecido e outros estudos se fazem necessários.

O aumento nos níveis de TT encontrados nos nossos pacientes operados está relacionado com os seguintes fatores: 1. Aumento dos níveis de gonadotrofinas (i.e., LH, FSH) que, mesmo sem apresentar diferença estatística significativa no nosso estudo, mostrou estar mais elevado no grupo operado do que nos outros grupos; 2. Aumento dos níveis de SHBG, além de um aumento na capacidade ligadora deste hormônio; 3. Melhora dos parâmetros metabólicos (i.e diabetes, resistência a insulina, marcadores inflamatórios, apnéia do sono). Estes achados isolados ou em associação podem ter contribuído para o aumento da secreção de TT pelos testículos demonstrando, portanto, que o aumento dos níveis de TT observado após a redução de peso decorrente da cirurgia bariátrica é multifatorial.

7.2 Qualidade de vida sexual

A sexualidade humana é uma expressão complexa que depende não somente da integridade anatômica e funcional dos órgãos genitais e do trato espinhal, mas também dos centros de excitação que estão localizados no cérebro (i.e., sistema límbico). Além disso, o sistema límbico sofre influências de fatores externos, tais como estímulos sensoriais, que são dependentes de fatores ambientais e socioculturais. Além da excitação sexual, a função sexual masculina normal envolve vários processos fisiológicos interligados, que são: a obtenção e manutenção da ereção peniana, a emissão do líquido seminal, a ejaculação anterógrada, e a percepção cortical cerebral do processo finalizado que é o orgasmo.

A função sexual é um aspecto importante da qualidade de vida, e homens obesos podem ter a qualidade de vida sexual afetada por disfunções em um ou mais dos processos citados acima. Além disso, patologias como DM tipo 2, hipertensão arterial, e os hábitos de vida associados com a obesidade e que são também considerados fatores de risco para a DE podem influenciar negativamente na função sexual masculina.

A hipertensão arterial, fator de risco comprovado para DE⁽¹⁴²⁾, melhorou após o procedimento. Porém, além da diminuição dos marcadores inflamatórios e da melhora da sensibilidade à insulina, não houve diferença estatística significativa nos resultados encontrados no pré e pós-operatório dos nossos pacientes com relação às seguintes variáveis, que também são consideradas fatores de risco para doenças cardiovasculares e DE: tabagismo, ingestão de álcool moderada e sedentarismo.

Vários medicamentos podem influenciar negativamente na função sexual, entre eles as drogas anti-hipertensivas⁽¹⁴³⁾ e os antidepressivos⁽¹⁴⁴⁾. A disfunção sexual é um sintoma freqüente tanto em homens depressivos não tratados e em tratamento, e as drogas antidepressivas podem causar DE, disfunção ejaculatória e/ou alteração do desejo sexual em até 90% dos pacientes⁽¹⁴⁴⁾. Os indivíduos obesos, por pertencerem a um grupo estigmatizado pela sociedade, são mais susceptíveis a problemas de ansiedade e depressão. Ainda, estudo recente⁽¹⁴⁵⁾ mostrou que nos indivíduos obesos que emagreceram os estereótipos negativos ainda persistem, apesar da alteração da imagem corporal. Nestes indivíduos, além dos problemas psicológicos citados acima está presente uma maior tendência ao suicídio⁽¹⁴⁵⁾. Em nosso estudo, a necessidade de se utilizar drogas anti-hipertensivas foi significativamente menor nos indivíduos operados do que entre os indivíduos obesos controles, porém não houve diferença quanto ao uso de antidepressivos entre estes grupos. Também não se pode afastar a possibilidade que o uso de drogas anti-hipertensivas nos indivíduos obesos controles tenha influenciado negativamente na qualidade de vida sexual destes indivíduos, porém os medicamentos anti-hipertensivos e antidepressivos não foram associados com alterações nos índices do questionário IIEF.

A severidade das queixas relacionadas às manifestações de âmbito psíquico, somato-vegetativo e sexual avaliadas pelo questionário AMS mostraram que os indivíduos do grupo operado estavam no mesmo nível que os indivíduos não-obesos, e apresentavam menos queixas que os do grupo obeso controle. Isto comprova que, além da redução dos níveis de andrógenos, os fatores psicológicos relacionados à obesidade exercem forte influência na qualidade de vida destes indivíduos.

Com relação à avaliação da qualidade de vida sexual avaliada pelo questionário IIEF, os índices médios do grupo obeso operado foram melhores do que os do grupo obeso controle, embora sem apresentar significância estatística.

Com relação aos domínios do questionário IIEF, houve diferença estatística significativa relativa à função erétil e satisfação sexual de modo geral, mas somente entre os grupos controles obesos e não-obesos. Isto demonstra que, nestes dois domínios de função sexual, os indivíduos operados se comportavam sexualmente como indivíduos com IMC normal. As diferenças não significantes relativas aos domínios orgasmo e desejo sexual ratificam o conceito psicológico desses domínios da função sexual. Porém, é importante notar que os pacientes operados relataram melhor nível de desejo sexual quando comparados com os dois grupos controles. Isto poderia ser explicado pelos níveis bem mais elevados de TT encontrados nestes indivíduos. Entretanto, na análise das respostas ao interrogatório clínico no ato da entrevista, não foi observado diferença estatística significativa na libido pré e pós-cirurgia. Isto demonstra que, embora o hipoandrogenismo nos pacientes obesos seja bem documentado, sua significância clínica pode ser menos importante que os achados laboratoriais.

Embora sem apresentar significância estatística, os indivíduos operados apresentavam-se mais satisfeitos com a relação sexual que os indivíduos controles. Isto evidencia que a cirurgia bariátrica pode influenciar positivamente na qualidade de vida sexual dos homens, mesmo com a manutenção de uma vida sedentária, como demonstrado pelos nossos pacientes. Entretanto, a melhora na função sexual pode não ocorrer, e não deve ser um fator que influencie na tomada de decisão para o tratamento cirúrgico.

Os resultados do nosso trabalho são consistentes com os estudos publicados a respeito da qualidade de vida sexual após cirurgia bariátrica, e que utilizaram instrumentos de avaliação diversos. Porém, diferente do nosso estudo, a maioria destes trabalhos teve um período de seguimento pós-operatório mais curto, a exceção de Ranasinghe et al.⁽¹⁰⁷⁾ que, utilizando o questionário IIEF antes e até 10 anos após a cirurgia de bandagem gástrica laparoscópica, observaram melhora da pontuação após o procedimento. Entretanto, os autores relataram piora dos índices no domínio de DE ($P= 0.005$) e função orgásmica ($P= 0.002$) quando ajustado por tempo, apesar da grande redução de peso.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns homens podem desenvolver uma condição de supressão dos níveis de testosterona plasmáticos, o qual pode estar associado com sintomas psicológicos, físicos e sexuais. Esta condição, conhecida como hipogonadismo de aparecimento tardio (sigla em inglês, LOH)⁽¹⁴⁶⁾, comumente acomete homens idosos (20% dos indivíduos com mais de 70 anos), e o diagnóstico é feito pelo achado de baixos níveis de TT em dosagens repetidas (mínimo de duas), associado com alterações na função sexual (particularmente, DE, frequência diminuída de pensamentos relacionados ao sexo, e redução das ereções matinais)⁽¹¹³⁾. Usando estes critérios, somente 2% dos homens na faixa de 40-80 anos apresentam LOH⁽¹⁴⁷⁾. Entretanto, várias condições clínicas tais como obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, e outras que possam causar debilidade física intensa estão muito mais envolvidas com a redução dos hormônios sexuais masculinos que idade avançada. A obesidade, e principalmente a sua forma grave, está associada com hipogonadismo e, conforme discutido neste estudo, o hipogonadismo hipogonadotrófico do obeso está relacionado com inúmeros fatores. A cirurgia bariátrica, reduzindo efetivamente o IMC dos homens obesos, pode reverter a baixa dos hormônios masculinos e, ao mesmo tempo, melhorar a qualidade de vida sexual destes indivíduos. Alguns poucos estudos na literatura médica nacional e internacional avaliaram os efeitos da cirurgia de derivação gástrica em um ou ambos os parâmetros mencionados acima, porém a maioria destes estudos teve seguimento pós-operatório curto, além de amostras populacionais reduzidas. Sendo assim, os resultados obtidos nestes estudos falharam em comprovar os efeitos da cirurgia à longo prazo, isto é, manutenção do equilíbrio fisiológico dos andrógenos, e a manutenção do funcionamento sexual. Neste estudo inédito, pudemos investigar vários parâmetros de três grupos de indivíduos com IMC distintos, e a análise abrangente dos dados permitiu obter algumas respostas esclarecedoras a respeito dos efeitos tardios (i.e., superior a cinco anos) da cirurgia bariátrica nos hormônios e na função sexual masculina como um todo, e não somente na DE. Além disso, este estudo permitiu avaliar algumas outras variáveis importantes, tais como os efeitos do IMC elevado nos parâmetros bioquímicos (incluindo níveis de glicemia, provas de função hepática e perfil inflamatório) e hormonais em um longo seguimento pós-cirurgia bariátrica.

Nosso estudo teve inúmeros pontos fortes, incluindo uma avaliação antropométrica detalhada, um interrogatório clínico abrangente e que incluiu variáveis importantes que podem afetar tanto hormônios sexuais masculinos como função sexual (i.e., álcool, tabagismo, exercícios físicos, medicamentos em uso), presença de dois grupos controles (obesos e não-obesos), dosagem bioquímica (incluindo marcadores inflamatórios) e hormonal, utilização de dois questionários auto-aplicáveis de avaliação da qualidade de vida sexual (com investigação de outros domínios da esfera sexual, além da DE), e, principalmente, acompanhamento por mais de cinco anos. Este foi, segundo nosso conhecimento, o primeiro estudo na literatura médica nacional e internacional a avaliar os hormônios sexuais masculinos cinco anos após a cirurgia bariátrica, e foi o primeiro a comprovar os benefícios *duradouros* da cirurgia bariátrica em melhorar os níveis de andrógenos (TT e SHBG).

As análises de correlação também evidenciaram a provável influência da idade e do diabetes na disfunção sexual dos enfermos. Tais achados eram esperados e não invalidam as observações anteriores. A idade dos três grupos era semelhante, e as variáveis de homeostase glicídica não exibiram diferenças com os controles não-obesos, apenas com os obesos não operados. Portanto, continua lícito atribuir primordialmente à obesidade as influências negativas reveladas pelos testes de correlação.

Apesar dos pontos positivos descritos acima, nosso estudo teve também algumas limitações, que são listadas a seguir: 1. Por razões técnicas, DHT e leptina não puderam ser analisadas em todos os grupos. Leptina foi dosada em todos pacientes operados, e foi incluída na nossa análise. Já DHT foi dosada somente em alguns indivíduos dos grupos controles e, portanto, não foi incluída no nosso estudo. A análise de DHT poderia ter contribuído para uma melhor compreensão dos efeitos da perda de peso decorrente da cirurgia neste hormônio; 2. Uma única amostra de sangue foi coletada dos pacientes. Segundo orientação da Sociedade Americana de Endocrinologia ("The Endocrine Society"), pelo menos duas coletas matinais da TT devem ser realizadas na investigação de pacientes com suspeita de hipoandrogenismo⁽¹⁴⁸⁾, com o objetivo de se minimizar eventuais erros laboratoriais, e afastar variações fisiológicas que podem ocorrer nos indivíduos; 3. Utilização de equações para o cálculo da TL⁽¹¹⁰⁾, que pode acarretar variações na sua determinação. Embora as equações atualmente utilizadas possibilitem obter

resultados de TL bem próximos daqueles obtidos com a dosagem direta pelo método de diálise de equilíbrio⁽¹⁴⁹⁾, alguns autores^(150, 151) relataram que as medidas indiretas da TL podem sofrer limitações técnicas. Ainda, segundo Morris et al.⁽¹⁵¹⁾, nenhuma fórmula atualmente disponível para a determinação de TL é totalmente precisa e confiável, e para estes autores, a dosagem direta de TT seria o método mais efetivo para se avaliar o estado androgênico do indivíduo; 4. Em nosso estudo, apesar da inclusão de populações cuidadosamente pareadas, os grupos não foram randomizados. Não se trata, portanto, de uma investigação longitudinal, mas da comparação de três populações devidamente pareadas. Sob este prisma, os achados hormonais pré-operatórios não puderam ser diretamente cotejados com os atuais, por não se encontrarem disponíveis nos registros hospitalares.

Mesmo reconhecendo que estes fatores poderiam ter causado certo viés nos nossos resultados, nosso estudo contribuiu com subsídios sistematicamente coletados e não previamente existentes, em um longo seguimento, para o comportamento dos hormônios sexuais masculinos em pacientes obesos graves que foram submetidos à gastroplastia com derivação em Y de Roux.

9. CONCLUSÕES

A cirurgia bariátrica, em um seguimento pós-operatório superior a cinco anos, se mostrou compatível com:

1. Níveis de diversos hormônios sexuais satisfatórios e melhores que os de obesos controles

2. Algumas variáveis de qualidade de vida sexual equivalentes aos de homens não-obesos, e melhores que os de obesos controles.

E, associado ao nível adequado de testosterona e outros hormônios, a melhora nos parâmetros funcionais e metabólicos gerais pode ter colaborado para um efeito positivo concernente a alguns parâmetros da disfunção erétil e da satisfação sexual. Neste sentido, denotou-se um provável papel da idade e do diabetes na disfunção sexual, mas que não se dissociava da obesidade subjacente. Coletivamente, estes achados reafirmam a vinculação entre gravidade da obesidade, níveis de hormônios sexuais e desempenho sexual, no pós-operatório tardio de gastroplastia com reconstrução em Y de Roux.

10.ANEXO A**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA SEXUAL
AGING MALES' SYMPTOMS (AMS)**

QUESTIONÁRIO - THE AGING MALES' SYMPTOMS (AMS) SCALE

PRONTUÁRIO NÚMERO 2 2 2 2 2 2 2

NOME

DATA DE NASCIMENTO 2 2 2 2 IDADE 2 2

ENDEREÇO

E-MAIL.....

TELEFONE

Quais dos seguintes sintomas se aplicam neste momento ao seu caso pessoal? Por favor, assinale o quadrado apropriado para cada sintoma, fazendo um X no quadrado correspondente → ☒ X

Para os sintomas que não se aplicam ao seu caso, por favor assinale o quadrado "nenhum".

Sintomas:	nenhum	ligeiro	moderado	grave	<u>multíssimo</u> grave
Pontuação =	1	2	3	4	5
1. Declínio da sua sensação de bem estar geral (estado geral de saúde, sensação subjetiva).....	☐	☐	☐	☐	☐
2. Dores nas articulações e dores musculares , (dor na base das costas, dor nas articulações, dor em um membro, dores nas costas em geral).....	☐	☐	☐	☐	☐
3. Transpiração excessiva (episódios inesperados/súbitos de transpiração, sensação de ondas de calor independentes de esforço)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Problemas de sono (dificuldades em adormecer, dificuldades em dormir toda a noite, acordar cedo e sentir-se cansado, sono agitado, insônia).....	☐	☐	☐	☐	☐
5. Aumento da necessidade de dormir, sentir-se frequentemente cansado	☐	☐	☐	☐	☐
6. Irritabilidade (sentir-se agressivo, facilmente perturbado com pequenas coisas, com humor instável).....	☐	☐	☐	☐	☐
7. Nervosismo (tensão interior, agitação, sentir-se inquieto)	☐	☐	☐	☐	☐
8. Ansiedade (sentimento de pânico).....	☐	☐	☐	☐	☐

(Continua na próxima página)

9. Exaustão física/ Falta de vitalidade (diminuição geral de performance, atividade reduzida, falta de interesse em atividades de lazer, sensação de produzir menos, de alcançar menos, de ter de se esforçar para empreender atividades).....	☐	☐	☐	☐	☐
10. Diminuição da força muscular (sensação de fraqueza).....	☐	☐	☐	☐	☐
11. Estado de espírito depressivo (sentir-se em baixo, triste, à beira do choro, com falta de energia, alterações de humor, sensação de que nada vale a pena).....	☐	☐	☐	☐	☐
12. Sensação de que já passou o seu ponto máximo	☐	☐	☐	☐	☐
13. Sentir-se esgotado/sentir que chegou ao ponto mais baixo	☐	☐	☐	☐	☐
14. Diminuição do crescimento da barba	☐	☐	☐	☐	☐
15. Diminuição da capacidade/ frequência do desempenho sexual	☐	☐	☐	☐	☐
16. Diminuição do número de ereções matinais	☐	☐	☐	☐	☐
17. Diminuição do desejo sexual/ do libido (ausência de prazer no sexo, ausência de vontade de ter relações sexuais).....	☐	☐	☐	☐	☐
Tem mais alguns sintomas importantes?	Sim..... ☐		Não..... ☐		
Se sim, por favor descreva-os:					
<hr/>					
<hr/>					
Muito obrigado pela sua colaboração.					

11. ANEXO B**QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA SEXUAL
ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIEF)**

QUESTIONÁRIO - ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIEF)

PRONTUÁRIO NÚMERO _____
NOME
DATA DE NASCIMENTO __/__/____ IDADE__
ENDEREÇO
E-MAIL.....
TELEFONE

Perguntas referentes à ereção

1. Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?

- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempe

2. Quando você tem ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?

- 0 - Nenhuma atividade sexual
- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempe

3. Quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?

- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempe

4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?

- 0 - Não tentei ter relação sexual
- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempe

5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?

- 0 - Não tentei ter relação sexual
- 1 - Extremamente difícil
- 2 - Muito difícil
- 3 - Difícil
- 4 - Um pouco difícil
- 5 - Não é difícil

Perguntas referentes à satisfação com a relação sexual

6. Quantas vezes você tentou ter relação sexual?

- 0 - Não tentei
- 1 - Uma a duas tentativas
- 2 - Três a quatro tentativas
- 3 - Cinco a seis tentativas
- 4 - Sete a dez tentativas
- 5 - Onze ou mais tentativas

7. Quando você tentou ter relações sexuais, com que frequência foi satisfatória para você?

- 0 - Não tentei ter relação sexual
- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempre

8. Qual o seu grau de prazer na relação sexual?

- 0 - Nenhuma atividade sexual
- 1 - Nenhum prazer
- 2 - Não muito prazerosa
- 3 - Razoavelmente prazerosa
- 4 - Muito prazerosa
- 5 - Extremamente prazerosa

Perguntas referentes à ejaculação

9. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência ejaculou?

- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempre

10. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência você teve a sensação de orgasmo ou clímax?

- 0 - Sem estimulação sexual
- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempre

Perguntas referentes ao desejo sexual

11. Com que frequência você sentiu desejo sexual?

- 1 - Quase nunca/nunca
- 2 - Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 - Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 - Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 - Quase sempre/sempre

12. Como você classificaria seu nível de desejo sexual?

- 1 - Muito baixo/nenhum
- 2 - Baixo
- 3 - Moderado
- 4 - Alto
- 5 - Muito alto

Perguntas referentes à satisfação sexual de modo geral

13. Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?

- 1 - Muito baixo
- 2 - Baixo
- 3 - Moderado
- 4 - Alto
- 5 - Muito alto

14. Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com sua companheira?

- 1 - Muito insatisfeito
- 2 - Moderadamente insatisfeito
- 3 - Nem satisfeito, nem insatisfeito
- 4 - Moderadamente satisfeito
- 5 - Muito satisfeito

15. Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir e manter uma ereção?

- 1 - Muito baixo
- 2 - Baixo
- 3 - Moderado
- 4 - Alto
- 5 - Muito alto

12. REFERÊNCIAS

1. Obesity and overweight. What are overweight and obesity? [database on the Internet]. World Health Organization. 2006 [cited 10/06/2009]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):483-90.
3. IBGE. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. In: Estatística FIBdGe, editor. Rio de Janeiro, Brazil; 2004. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2002analise/>
4. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(10):2323-30.
5. Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):733-51.
6. Korner J, Woods SC, Woodworth KA. Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. *Am J Med*. 2009;122(4 Suppl 1):S12-8.
7. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective Study of BMI and the Risk of Pulmonary Embolism in Women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 ;17(11):2040-6.
8. Gelber RP, Kurth T, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Body mass index and mortality in men: evaluating the shape of the association. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(8):1240-7.
9. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Adrenal and gonadal function in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10):893-8.
10. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2643-51.

11. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1329-32.
12. Alagna S, Cossu ML, Gallo Pet al. Biliopancreatic diversion: long-term effects on gonadal function in severely obese men. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(2):82-6.
13. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res*. 2005;31(1):17-26.
14. Omana JJ, Tamler R, Strohmayer E, Herron D, S K. Sex hormones levels in men undergoing bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2009;209(3 Suppl):S22-S3.
15. Reis L, WJ F, GC Bet al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *International Journal of Andrology*. 2009;33(5):736-44.
16. Woodard G, Ahmed S, Podelski Vet al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on testosterone and prostate-specific antigen. *Br J Surg*. 2012;99(5):693-8.
17. Rao SR, Kini S, Tamler R. Sex hormones and bariatric surgery in men. *Gend Med*. 2011;8(5):300-11.
18. Kolotkin RL, Zunker C, Ostbye T. Sexual Functioning and Obesity: A Review. *Obesity (Silver Spring)*. 2012. (In press)
19. Odom J, Zalesin KC, Washington TLet al. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(3):349-56.
20. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(6):1211-9.
21. Zumoff B, Strain GW, Miller LKet al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):929-31.
22. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex

hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1310-6.

23. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6.

24. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(6):905-16.

25. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev.* 1994;15(3):342-55.

26. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(3):476-9.

27. Morales A, Schulman CC, Tostain J, F CWW. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately--the importance of accurate terminology. *Eur Urol.* 2006;50(3):407-9.

28. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I et al. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005;2(4):559-64.

29. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(5):632-8.

30. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(5):1016-25.

31. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B et al. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med.* 2008;66(3):103-9.

32. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):762-9.

33. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1433-7.
34. Goncharov NP, Katsya GV, Chagina NA, Gooren LJ. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. *Andrologia*. 2009;41(2):76-83.
35. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2618-23.
36. Lepage R. Measurement of testosterone and its sub-fractions in Canada. *Clin Biochem*. 2006;39(2):97-108.
37. Morales A, Buvat J, Gooren LJ et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *J Sex Med*. 2004;1(1):69-81.
38. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):997-1000.
39. Demoor P, Goossens J. An inverse correlation between body weight and the activity of the steroid binding globulin in human plasma. *Steroidologia* 1970;1(3):129-36.
40. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):443-52.
41. Birkeland KI, Hanssen KF, Torjesen PA, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):275-8.
42. Leifke E, Gorenai V, Wichers C et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(6):689-95.
43. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-98.

44. Peter A, Kantartzis K, Machann J et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes*. 2010;59(12):3167-73.
45. Nielsen TL, Hagen C, Wraae K et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2696-705.
46. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(4):633-8.
47. Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):11-23.
48. Santen RJ. Feedback control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by testosterone and estradiol in men: physiological and clinical implications. *Clin Biochem*. 1981;14(5):243-51.
49. Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley WF, Jr. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(3):621-8.
50. Isidori AM, Caprio M, Strollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3673-80.
51. Burcelin R, Thorens B, Glauser M, Gaillard RC, Pralong FP. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology*. 2003;144(10):4484-91.
52. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology*. 1997;138(11):5055-8.
53. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999;20(11):1341-5.

54. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):460-4.
55. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia.* 1992;35(2):173-7.
56. Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes.* 2000;49(9):1525-33.
57. Pasquali R, Casimirri F, De lasio R et al. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):654-8.
58. Heinlein CA, Chang C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol.* 2002;16(10):2181-7.
59. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3394-8.
60. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1140-6.
61. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005;146(10):4192-9.
62. Fraczek M, Kurpisz M. Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *J Androl.* 2007;28(2):325-33.
63. Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology.* 2007;148(1):401-10.
64. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(5):561-71.

65. Cameron DF, Rountree J, Schultz RE, Repetta D, Murray FT. Sustained hyperglycemia results in testicular dysfunction and reduced fertility potential in BBWOR diabetic rats. *Am J Physiol.* 1990;259(6 Pt 1):E881-9.
66. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr Diabetes Rev.* 2008;4(1):46-54.
67. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295(13):1549-55.
68. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37.
69. Pajacki D, Dalcanalle L, Souza de Oliveira CP et al. Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively. *Obes Surg.* 2007;17(5):601-7.
70. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg.* 2001;234(3):279-89; discussion 89-91.
71. Fernstrom JD, Courcoulas AP, Houck PR, Fernstrom MH. Long-term changes in blood pressure in extremely obese patients who have undergone bariatric surgery. *Arch Surg.* 2006;141(3):276-83.
72. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467-84; discussion 84-5.
73. Kushner RF, Noble CA. Long-term outcome of bariatric surgery: an interim analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10 Suppl):S46-51.
74. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med.* 2008;121(10):885-93.
75. van Gemert WG, Severeijns RM, Greve JW, Groenman N, Soeters PB. Psychological functioning of morbidly obese patients after surgical treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(5):393-8.

76. Vallis TM, Butler GS, Perey Bet al. The role of psychological functioning in morbid obesity and its treatment with gastroplasty. *Obes Surg.* 2001;11(6):716-25.
77. Guisado JA, Vaz FJ, Alarcon Jet al. Psychopathological status and interpersonal functioning following weight loss in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(6):835-40.
78. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos Ket al. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res.* 1998;30(1):43-7.
79. Dallal RM, Chernoff A, O'Leary MPet al. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery. *J Am Coll Surg.* 2008;207(6):859-64.
80. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res.* 2003;11(6):689-94.
81. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen Ket al. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(3):208-15.
82. Pasquali R, Casimirri F, Melchionda Net al. Weight loss and sex steroid metabolism in massively obese man. *J Endocrinol Invest.* 1988;11(3):205-10.
83. Pritchard J, Despres JP, Gagnon Jet al. Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids following long-term exercise-induced negative energy balance in identical twins. *Metabolism.* 1999;48(9):1120-7.
84. Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm ASet al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health.* 2011;8:24.
85. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(8):1283-93.
86. Woodard GA, Banka G, JM M. Bariatric surgery improves male endocrine function. *J Am Coll Surg.* 2009;209:S21.

87. Giuliano F. New horizons in erectile and endothelial dysfunction research and therapies. *Int J Impot Res.* 2008;20 Suppl 2:S2-8.
88. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J.* 2009;276(20):5755-67.
89. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(5):228-32.
90. Grassi G, Seravalle G, Brambilla Get al. Impact of the metabolic syndrome on subcutaneous microcirculation in obese patients. *J Hypertens.* 2010;28(8):1708-14
91. Iribarren C, Go AS, Husson Get al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1800-7.
92. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Weight of the Obesity Epidemic. Rising Stroke Rates Among Middle-Aged Women in the United States. *Stroke.* 2010;41(7):1371-5.
93. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2009;21(2):89-98.
94. Muller A, Mulhall JP. Cardiovascular disease, metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2006;16(6):435-43.
95. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart.* 2003;89(3):251-3.
96. Rosen RC, Riley A, Wagner Get al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-30.
97. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-26.
98. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res.* 2001;9(2):102-11.

99. Oria HE, Moorehead MK. Updated Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(1):60-6.
100. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann Tet al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:15.
101. Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D, Ashkenazi I, Justo D. Prevalence of erectile dysfunction among young adults: results of a large-scale survey. *J Sex Med*. 2004;1(3):284-91.
102. Kreuter M, Sullivan M, Siosteen A. Sexual adjustment and quality of relationship in spinal paraplegia: a controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(6):541-8.
103. Esposito K, Giugliano F, Di Palo Cet al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(24):2978-84.
104. Wing RR, Rosen RC, Fava JLet al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 1):156-65.
105. Araújo A, Brito A, Ferreira M, Petribú K, Mariano M. Modificações da qualidade de vida sexual de obesos submetidos à cirurgia de Fobi-Capella. *Rev Col Bras Cir*. 2009;36(1):42-8.
106. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WRet al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*. 1995;46(5):697-706.
107. Ranasinghe WK, Wright T, Attia Jet al. Effects of bariatric surgery on urinary and sexual function. *BJU Int*. 2011;107(1):88-94.
108. Greenstein R. Reporting weight loss. *Obes Surg*. 2007;17(9):1275; author reply 6.
109. Ferraz M, Ciconelli M. Tradução e adaptação cultural do índice internacional de função erétil para a língua portuguesa. *Rev Bras Med*. 1998;55(1):35-40.

110. Sodergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem.* 1982;16(6):801-10.
111. English KM, Pugh PJ, Parry Het al. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci (Lond).* 2001;100(6):661-5.
112. Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(3):195-201.
113. Wu FC, Tajar A, Beynon JMet al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-35.
114. Karlsson J, Taft C, Ryden A, Sjostrom L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(8):1248-61.
115. Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S93-7.
116. Attiah MA, Halpern CH, Balmuri Uet al. Durability of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Meta-Regression Study. *Ann Surg.* 2011.
117. Edholm D, Svensson F, Naslund let al. Long-term results 11 years after primary gastric bypass in 384 patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2012.
118. Buggs C, Weinberg F, Kim Eet al. Insulin augments GnRH-stimulated LHbeta gene expression by Egr-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;249(1-2):99-106.
119. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJet al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):249-53.
120. Pontiroli AE, Gniuli D, Mingrone G. Early effects of gastric banding (LGB) and of biliopancreatic diversion (BPD) on insulin sensitivity and on glucose and insulin response after OGTT. *Obes Surg.* 2010;20(4):474-9.
121. Handisurya A, Riedl M, Vila Get al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg.* 2009;20(2):198-203.

122. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg.* 2004;14(5):589-600.
123. Joao Cabrera E, Valezi AC, Delfino VD, Lavado EL, Barbosa DS. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20(1):42-9.
124. Miller GD, Nicklas BJ, Fernandez A. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):618-24.
125. Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D et al. Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg.* 2010;20(9):1236-44.
126. Andersen ML, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Prevalence of erectile dysfunction complaints associated with sleep disturbances in Sao Paulo, Brazil: a population-based survey. *Sleep Med.* 2010;11(10):1019-24.
127. Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF et al. Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obes Surg.* 2003;13(1):58-61.
128. Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Resolution of obstructive sleep apnea after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2007;17(10):1279-82.
129. Kopp HP, Krzyzanowska K, Schernthaner GH, Kriwanek S, Schernthaner G. Relationship of androgens to insulin resistance and chronic inflammation in morbidly obese premenopausal women: studies before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2006;16(9):1214-20.
130. Kula K, Walczak-Jedzejowska R, Slowikowska-Hilczer J, Oszukowska E. Estradiol enhances the stimulatory effect of FSH on testicular maturation and contributes to precocious initiation of spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;178(1-2):89-97.
131. Facchiano E, Scaringi S, Veltri M et al. Age as a Predictive Factor of Testosterone Improvement in Male Patients After Bariatric Surgery: Preliminary Results of a Monocentric Prospective Study. *Obes Surg.* 2012. (In press)

132. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril*. 1989;52(1):69-72.
133. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism*. 1988;37(7):683-8.
134. Sparrow D, Bosse R, Rowe JW. The influence of age, alcohol consumption, and body build on gonadal function in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51(3):508-12.
135. Gordon GG, Southren AL, Vittek J, Lieber CS. The effect of alcohol ingestion on hepatic aromatase activity and plasma steroid hormones in the rat. *Metabolism*. 1979;28(1):20-4.
136. Cicero TJ. Alcohol-induced deficits in the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis in the male. *Alcohol Clin Exp Res*. 1982;6(2):207-15.
137. Irwin M, Dreyfus E, Baird S, Smith TL, Schuckit M. Testosterone in chronic alcoholic men. *Br J Addict*. 1988;83(8):949-53.
138. Ida Y, Tsujimaru S, Nakamaura K et al. Effects of acute and repeated alcohol ingestion on hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal functioning in normal males. *Drug Alcohol Depend*. 1992;31(1):57-64.
139. Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Basal serum prolactin levels in obesity--unrelated to parameters of the metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obes Surg*. 2009;19(8):1159-62.
140. Reis LO, Zani EL, Saad RD et al. Bariatric Surgery Does not Interfere With Sperm Quality--A Preliminary Long-Term Study. *Reprod Sci*. 2012;19(10):1057-62.
141. Sermondade N, Massin N, Boitrelle F et al. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(2):206-10.
142. Garcia-Cruz E, Piqueras M, Gosalbez D et al. Erectile Dysfunction and Its Severity Are Related to the Number of Cardiovascular Risk Factors. *Actas Urol Esp*. 2010;36(5):291-5.
143. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs*. 2005;65(6):773-86.

144. Rosen RC, Marin H. Prevalence of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 10:5-10.
145. Levy BR, Pilver CE. Residual stigma: Psychological distress among the formerly overweight. *Soc Sci Med*. 2012.
146. Schubert M, Jockenhovel F. Late-onset hypogonadism in the aging male (LOH): definition, diagnostic and clinical aspects. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 Suppl):23-7.
147. Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol*. 2011;8(6):335-44.
148. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):1995-2010.
149. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-72.
150. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405-13.
151. Morris PD, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. A mathematical comparison of techniques to predict biologically available testosterone in a cohort of 1072 men. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(2):241-9.