MOHAMED HASSAN SALEH

O impacto da cirurgia bariátrica na função endotelial, variáveis ecocardiográficas e perfil inflamatório

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Dr. Marcelo Chiara Bertolami

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Saleh, Mohamed Hassan,
O impacto da cirurgia bariátrica na função endotelial, variáveis ecocardiográficas e perfil inflamatório. / **Mohamed Hassan Saleh**. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Dr. Marcelo Chiara Bertolami

Descritores: 1. CIRURGIA BARIÁTRICA. 2. ENDOTÉLIO/ultrassonografia. 3. ECOCARDIOGRAFIA. 4. PROTEÍNA C/uso diagnóstico.

USP/IDPC/Biblioteca/004/11

Dedicatória

À minha especial e querida esposa, Patrícia Hayek Saleh, e aos meus amados filhos, Nader Mohamed Saleh e Nur Mohamed Saleh, que com amor, paciência, incentivo, inclusive nas madrugadas de estudo souberam entender e apoiar na busca do conhecimento.

Aos meus pais Hassan Mohamad Saleh e Leila Saleh, pelo eterno incentivo na escolha da carrreira, e na formação do caráter desde os primeiros dias da minha vida.

E aos meus avós Naffisse e Ahmed Hayek, pela formação e sedimentação do conceito de família e formação religiosa.

E aos demais membros da família, pelo apoio durante o estudo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami, orientador desta tese, perfeccionista incansável na busca do conhecimento e aperfeiçoamento científico, amigo, com quem o convívio aumentou e muito nossa amizade, pelo qual tenho um enorme respeito, admiração e gratidão.

Ao Dr. Jorge Eduardo Assef, chefe da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação, constante apoio em meu aprimoramento científico e grande amizade ao longo desses anos. Ao eterno irmão, obrigado pelas sugestões na banca de qualificação e co-orientação (embora não oficial) para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Cunha Pontes Jr., expoente em Ecocardiografia nacional, responsável pelos primeiros ensinamentos nessa área e pela brilhante ideia e incentivo na área de atuação sobre reatividade braquial, e pela nossa grande amizade.

Ao Dr. Mohamed Ali Ibrahim Taha, médico da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, primo irmão, responsável pelo encaminhamento de boa parte dos pacientes para o estudo, pelo apoio e agradável convívio familiar de muitos anos.

Ao Dr. Wilson de Freitas Júnior pela enorme colaboração no encaminhamento do retorno dos pacientes operados.

Ao Dr. David Costa Le Bihan pela amizade sincera ao longo destes anos, aquele que jamais diz não a um amigo, e sempre pronto quando solicitado.

À Dra. Ana Cláudia Gomes Petisco, pela amizade e convívio agradável no dia a dia na Seção de Ecocardiografia, e incentivo para a realização deste estudo.

Ao Dr. José Eduardo Martins Barbosa, pela boa convivência e compreensão na seção enquanto preparava a tese.

Ao grande amigo de longa data Dr. Rodrigo Bellio Barreto, que sempre esteve disposto a ajudar no que foi preciso para elaboração do estudo, desde o projeto até a defesa.

À estatística Roberta de Souza, que com grande competência teve papel fundamental na análise dos dados colhidos, meu reconhecimento pelas sugestões para a formatação deste estudo.

Aos demais amigos médicos do setor, Mercedes Del Rosário Maldonado, Carlos Alberto de Jesus, Andréa de Andrade Vilela, Lucas Arraes de França, Marcelo Ricardo de Andrade Sartori, Leonardo Mello Guimarães de Toledo, Walter Antonio Melchior, Eufrosino Veras Filho, Simone Rolim Fernandes Pedra e à Dra. Vera Márcia Lopes Gimenes, pelo agradável convívio e trocas de ideias ao longo dos anos.

Aos colegas de turma da pós-graduação Daladie Rodrigues Parreira, Dimytrie Alexandre de Alvim Siqueira, Giuseppe Sebastiano Dioguardi, Gustavo Bernardes de Figueiredo de Oliveira, Hélio Penna Guimarães, José de Ribamar Costa Junior, Manoel Ângelo Gomes Palacio, Ricardo Alves da Costa e Rodolfo Staico pelo agradável convívio durante os créditos e pela amizade ao longo dos anos.

Ao Dr. Álvaro Avezum, cardiologista renomado, pela nossa grande amizade e suas sugestões na banca de qualificação.

Aos funcionários do laboratório do Instituto, Eduardo, Thaís e Cristiane, pela enorme colaboração na coleta e análise dos exames.

Aos funcionários do setor de Ecocardiografia Marta Kimura e Rosângela, minha gratidão pelo atendimento aos pacientes, o encaminhamento ao laboratório e o agendamento dos mesmos.

Ás funcionárias da pós-graduação Janeide Alves dos Santos e Valquiria Cristina dos Santos Dias pelo agradável convívio e informações necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas IV

Lista de tabelas e gráficos VI

RESUMO IX

SUMMARY XI

1. INTRODUÇÃO 1

1.1 Considerações gerais 2

1.2 Incidência 4

1.3 Etiologia da obesidade 5

1.4 Classificação da obesidade 6

1.4.1 Exógena 6

1.4.1.1 Alimentação 6

1.4.1.2 Estresse emocional 7

1.4.1.3 Sedentarismo 7

1.4.2 Endógena 8

1.4.2.1 Genética 8

1.4.2.2 Endócrina 8

1.4.2.2.1 Quantitativa 8

1.4.2.2.2 Qualitativa 9

1.5 Doenças associadas à obesidade 11

1.6 Obesidade, doenças cardiovasculares e hipertensão 12

1.7 Efeitos diretos da obesidade sobre o coração 13

1.8 Efeitos indiretos da obesidade que predispõem ao aumento do risco cardiovascular 14
1.8.1 Adiposidade abdominal, resistência à insulina e intolerância à glicose 14
1.8.2 Taxas lipídicas, aterosclerose, e cardiopatia isquêmica
1.9 Endotélio 16
1.9.1 Principais funções do endotélio podem ser classificadas em: 16
1.9.1.1 Detecção de distúrbios hemodinâmicos 17
1.9.1.2 Secreção de fatores vasoativos 18
1.9.1.3 Atividade proliferativa e antiproliferativa 18
1.10 Disfunção endotelial e obesidade 19
1.11 Tratamento cirúrgico da obesidade grave 21
1.12 Hipótese 24
1.13 Objetivos 24
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS 26
2.1 Casuística 27
2.1.1 Critérios de inclusão 27
2.1.2 Critérios de exclusão 28
2.1.3 Critérios de interrupção do estudo 28
2.1.4 Estimativa do tamanho da amostra 28
2.2. Métodos 29
2.2.1 Medidas bioquímicas 29

2.2.2 Avaliação da função endotelial 29

2.2.3 Scan dúplex de carótidas 31

2.2.4 Exames ecocardiográficos 32

2.2.5 Métodos estatísticos 34

3. RESULTADOS 38

3.1 Gerais 39

3.2 Ocorrências após a cirurgia 40

3.3 Dados antropométricos 41

3.4 Frequência cardíaca e dados pressóricos 42

3.5 Exames laboratoriais e perfil bioquímico 43

3.6 Função endotelial, espessamento médio-intimal e PCR-us 44

3.7 Variáveis ecocardiográficas 49

3.8 Diferenças relativas (Δ (%)) das medidas de função endotelial, espessamento médio-intimal e PCR-us 53

3.9 Fatores e covariáveis de efeito nas medidas de função endotelial, espessamento médio intimal e PCR-us 57

4. DISCUSSÃO 63

5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS 75

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 78

7. CONCLUSÕES 80

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 82

9. ANEXOS 95

LISTA DE ABREVIATURAS

Bcarotesp	Espessura médio-intimal
CI	Intervalo de confiança
Δ%	Diferença relativa
DAE	Diâmetro do átrio esquerdo
DAO	Diâmetro da raiz de aorta
DDGI	Disfunção diastólica grau I
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ET	Endotelina
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de densidade alta
IIQ	Intervalo interquartílico
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de densidade baixa
MAX	Máximo
MIN	Mínimo
NO	Óxido nítrico
NOSe	Óxido nítrico sintetase endotelial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica

PCRus	Proteína C reativa ultrassensível
PER	Percentil
PGI2	Prostaciclina
REL ESP	Relação espessura
SUS	Sistema Único de Saúde
TVP	Trombose venosa profunda
VDF	Volume diastólico final
VFM	Vasodilatação fluxo-mediada
VSF	Volume sistólico final

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. De acordo com IMC, são estabelecidos critérios de normalidade, sobrepeso e obesidade

Tabela 2. Classificação dos diferentes tipos de hipertrofia

Tabela 3. Distribuição de frequências dos fatores avaliados nos 47 pacientes que foram à cirurgia

Tabela 4. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as variáveis antropométricas nos tempos pré e pós-cirurgia

Tabela 5. Diferença relativa das variáveis antropométricas

Tabela 6. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas de frequência cardíaca e pressóricas, no tempo pós e pré-cirurgia

Tabela 7. Diferença relativa das medidas de frequência cardíaca e pressóricas

Tabela 8. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas de exames laboratoriais, no tempo pós e pré-cirurgia

Tabela 9. Diferença relativa das medidas de exames laboratoriais

Tabela 10. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas da função endotelial, no tempo pré e pós-cirurgia (testes t-pareado ou de Wilcoxon).

Tabela 11. Diferença relativa das medidas da função endotelial

Tabela 12. Correlação entre medidas de função endotelial

Tabela 13. Distribuição de frequências do padrão diastólico antes e após a cirurgia

Tabela 14. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas ecocardiográficas, no tempo pré e pós-cirurgia

Tabela 15. Diferença relativa das medidas ecocardiográficas

Tabela 16. Valores de p dos testes de comparação e correlação das medidas $\Delta\%$ de função endotelial e história prévia

Tabela 17. Correlação entre as $\Delta\%$ das medidas de função endotelial e medidas antropométricas, de frequência cardíaca e dados pressóricos, de exames laboratoriais e ecocardiográficos

Tabela 18. Resultados da avaliação da comparação (valor de p) e correlação de Spearman (r e valor de p) entre as medidas de função endotelial e demais covariáveis avaliadas antes e após a cirurgia

Tabela 19. Resultados do Modelo Final para % VFM após a cirurgia

Tabela 20. Resultados do Modelo Final para PCR após a cirurgia

Tabela 21. Resultados do Modelo Final para Bcarotesp após a cirurgia

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Ocorrências pós-cirurgia

Gráfico 2 - Índice de massa corpórea (IMC) antes e depois da cirurgia

Gráfico 3 - Porcentagem de vasodilatação fluxo mediada

Gráfico 4 - Percentual de dilatação pós-nitrato antes e depois da cirurgia

Gráfico 5 - Taxas de PCR-us antes e depois da cirurgia

Gráfico 6 - Espessura médio intimal carotídea antes e depois da cirurgia (mm)

Gráfico 7 - Número de pacientes conforme a massa do ventrículo esquerdo pré-cirurgia, indexada pela superfície corpórea antes da cirurgia

Gráfico 8 - Número de pacientes conforme a massa do ventrículo esquerdo pré-cirurgia, indexada pela altura ao quadrado antes da cirurgia

RESUMO

SALEH, MH. O impacto da Cirurgia Bariátrica na Funcão Endotelial, Variáveis Ecocardiográficas e Perfil Inflamatório. São Paulo, 2011.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introdução: A Obesidade está relacionada ao risco aumentado de numerosas doenças, que podem levar à alteracão da função endotelial, do perfil inflamatório e de aspectos estruturais do coração. O tratamento cirúrgico tem sido a única alternativa para muitos pacientes obesos.

Objetivo: Determinar o impacto da perda de peso observada após a cirurgia bariátrica na função endotelial, perfil inflamatório e variáveis ecocardiográficas.

Métodos: Estudamos a função endotelial por meio da ultrassonografia de alta resolução, o perfil inflamatório mensurado pela PCR-us e alterações cardíacas avaliadas pelo ecocardiograma com Doppler em 47 pacientes antes e depois de serem submetidos à cirurgia bariátrica.

Resultados: O grupo foi contituído por 93,8% de mulheres, com média de 41 anos. O tempo entre a cirurgia e o retorno para reavaliação foi de 10 meses, com perda de 33% de peso neste período ($p<0,001$). O índice de massa corpórea mediano era de 46,87 e passou para 31,6 ($p<0,001$).

A vasodilatação endotélio-dependente avaliada por meio do ultrassom de alta resolução, mostrou melhora significativa após a cirurgia em população de não diabéticos e sem distúrbios hormonais, que apresentavam valores de média de 7,4% antes da cirurgia, para 18% após o procedimento ($p<0,001$), com

diferença absoluta de 11,4%, mostrando a importância da perda de peso de forma rápida após a cirurgia bariátrica.

Houve melhora da função diastólica avaliada pela ecocardiografia em 18 pacientes (72%) que apresentavam disfunção diastólica grau I antes da cirurgia, passaram a ter função diastólica normal no pós-operatório. Ocorreu redução da mediana no espessamento médio-intimal das artérias carótidas de 0,8mm para 0,5mm ($p<0,001$) após a cirurgia, e também das taxas séricas de PCR-us que passaram da mediana de 0,83mg/dL para 0,18mg/dL ($p<0,001$).

SUMMARY

SALEH, MH. **The Impact of the Bariatric Surgery on the Endothelial Function, Echocardiography Parameters, and Inflammatory Profile.** São Paulo, 2011. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introduction: Obesity is related to a high risk of several diseases, which might lead to endothelial dysfunction, inflammatory profile dysfunction as well as structural heart alterations. Surgery has been the only treatment for such patients.

Aims: To determine the impact of weight loss after bariatric surgery over the endothelium function, inflammatory profile, and echocardiography parameters.

Methods: Endothelial function was assessed by high-resolution ultrasound, inflammatory profile was measured by PCR-us, and heart changes were assessed by Doppler echocardiography in 47 patients before and after bariatric surgery.

Results: Forty-seven obese adults were examined before and 10 months after bariatric surgery having lost 33% of their original weight ($p<0.001$). The BMI (body mass index) was 46.87 (kg/m^2) and turned to 31.6 (kg/m^2) ($p<0.001$). Median age of the study population was 41 years old, most of which were women (93%). The flow-mediated dilation assessed by high-resolution ultrasound showed significant improvement after surgery in this non-diabetic population. Measures of FMD (flow-mediated dilation) changed from 7.4% to 18% ($p<0.001$)

after bariatric surgery. The diastolic function was improved in 18 patients (72%), who had level I diastolic dysfunction, as assessed by Doppler echocardiography. There was regression of CIMT (carotid artery intima-media thickness) from 0.8 mm to 0.5mm ($p<0.001$).

The PCR-us rate changed from 0.83mg/dL to 0.18mg/dL ($p<0.001$).

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A obesidade é uma doença multifatorial de incidência crescente e que vem adquirindo proporções alarmantes, sendo um grande problema de saúde para a sociedade e aos órgãos governamentais (1;2). A incidência da obesidade está aumentando no mundo desenvolvido, em especial nos Estados Unidos e na Europa, e é caracterizada como o registro de um índice de massa corpórea maior ou igual a 30kg/m^2. Em alguns países, está presente em mais de 30% da população adulta, com crescimento nas populações adolescente e infantil (3). Com o aumento da taxa de obesidade, em especial da obesidade central, houve aumento dos problemas a ela relacionados: resistência à insulina, diabete melito, doenças cardiovasculares, complicações vasculares e morte, entre outros (4;6).

A maioria dos estudos epidemiológicos mostra que a obesidade está associada ao aumento da mortalidade. A expectativa de vida das pessoas com obesidade grave é reduzida entre 5 e 20 anos (7).

Em todo o mundo, um em cada quatro indivíduos apresenta sobrepeso ou obesidade, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde estima-se que 1,6 bilhão de adultos apresentam sobrepeso e 400 milhões de pessoas são obesas (8;9). Nos Estados Unidos, entre 1980 e 1990, houve aumento de 50% na prevalência de obesos, e 70% dos adultos são classificados como portadores de sobrepeso ou obesos, ao passo que quarenta anos atrás essa taxa era de 25% (9;11).

Existem desde fatores comportamentais e de estilo de vida a aspectos fisiológicos envolvidos no desenvolvimento e na manutenção da obesidade (12;15). Na sociedade atual, as mudanças de hábitos alimentares que levam à nutrição excessiva, resultam em balanço energético positivo e a uma vida sedentária, características principais do estilo de vida atual, estão dentre as causas da obesidade (15;16). Muitas doenças aumentam sua incidência ou pioram em decorrência da obesidade, tais como diabete melito, doenças cardiovasculares (particularmente, o infarto agudo do miocárdio), doença cerebrovascular (principalmente o acidente vascular cerebral), alterações da coagulação, doenças articulares degenerativas, neoplasias estrogênio-dependente, neoplasias da vesícula biliar, apneia do sono, entre outras (17;21).

A correlação entre comer, regulação de peso e bem estar físico e emocional tem sido um dos temas mais frequentes do comportamento humano, e o interesse neste assunto atingiu seu apogeu nos últimos trinta anos, período em que os transtornos alimentares e a obesidade vêm atingindo grandes proporções na população mundial (2;3).

Muitos pacientes obesos apresentam transtornos psicossociais causados pela discriminação que sofrem, podendo mesmo chegar a um quadro depressivo acentuado (22). Contudo, alguns quadros psiquiátricos podem estar envolvidos na gênese de ganho de peso e alterações metabólicas, ainda que a regra seja o oposto: a obesidade facilitaria o surgimento de quadros psiquiátricos, como a depressão e distorção da imagem corporal. Como já citado, pessoas obesas são alvo de preconceito e discriminação, por meio de programas humorísticos,

revistas, jornais e até em reuniões de empresas. São pessoas com menor chance de serem aceitas em escolas e bons empregos, consequentemente conseguindo apenas salários mais baixos, além de apresentar enorme dificuldade em relacionamentos afetivos estáveis (23).

1.2 INCIDÊNCIA

Atualmente, observa-se aumento na incidência da obesidade na população mais jovem, em especial na infantil (24). Em geral, a obesidade apresenta-se em maior número em países ricos ou em desenvolvimento, enquanto nos países mais pobres a incidência é menor (24;25). No Brasil, a incidência aumentou nos últimos anos, em especial no sexo feminino (24). Nos últimos 35 anos, o Brasil passou por grande transformação. Completou a transição de país rural para sociedade urbana e industrial, deixou para trás índices vergonhosos de mortalidade infantil e analfabetismo e, depois que conseguiu superar a inflação, nos anos 1990, consolidou aumento substancial da renda da população. Esse conjunto de fatores permitiu reduzir drasticamente o histórico problema da desnutrição no Brasil, o que resultou em impressionante mudança no padrão físico do brasileiro. Desde 1974, quando foi feita a primeira pesquisa familiar que registrou peso e altura dos entrevistados, a média da altura da população aumentou. O déficit de altura entre crianças declinou da faixa dos 30% para menos de 10%. Nesse mesmo período, o brasileiro ganhou peso. É justamente aí que a boa notícia começa a dar lugar à preocupação. O déficit de peso atinge hoje menos de 5% da população, o que é um indicador social positivo da maior relevância. Mas, o excesso (ou sobrepeso) e a

obesidade explodiram. A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostra que em todas as regiões do país, em todas as faixas etárias e em todas as faixas de renda aumentou contínua e substancialmente o percentual de pessoas com excesso de peso e obesas. O sobrepeso atinge mais de 30% das crianças entre 5 e 9 anos de idade, cerca de 20% da população entre 10 e 19 anos e nada menos que 48% das mulheres e 50,1% dos homens acima de 20 anos. Entre os 20% mais ricos, o excesso de peso chega a 61,8% na população de mais de 20 anos. Também nesse grupo concentra-se o maior percentual de obesos, em torno de 16,9% (9).

Houve aumento importante na prevalência do sobrepeso e obesidade na última década, em comparação às anteriores, e por essa razão tem havido maior interesse nos fatores que levaram à elevada incidência de excesso de peso (9). Ocorreu aumento de 4% na incidência da obesidade em crianças entre 6 e 11 anos entre os anos de 1963 a 1965, para 13% em 1999, na população mundial (9;26). Entre adolescentes de 12 a 19 anos, ocorreu aumento de 5% entre 1966 a 1970, para 14% em 1999 (9;26).

1.3 ETIOLOGIA DA OBESIDADE

A grande dificuldade em identificar a etiologia da obesidade é o fato desta ser caracterizada como doença multifatorial. São várias as controvérsias em relação à etiologia da obesidade: alguns autores acreditam que ela seja causada por desequilíbrios hormonais resultantes da falha de uma ou mais glândulas

endócrinas ao regular adequadamente o peso corporal, enquanto outros pensam que a alta ingestão calórica seja a principal causa (12;13;27;28).

Dessa maneira, se houver excesso na ingestão de energia em relação à quantidade gasta pelo organismo para suprir as necessidades metabólicas basais haverá consequente aumento de peso (28).

1.4 CLASSIFICAÇÕES DA OBESIDADE

Existem diferentes classificações da obesidade, levando-se em conta variados aspectos.

A obesidade pode ser classificada do ponto de vista etiológico em exógena e endógena.

A primeira é influenciada por fatores externos de origem comportamental, dietética e/ou ambiental, enquanto a última está ligada a componentes genéticos, neuropsicológicos, endócrinos e metabólicos (29;30).

1.4.1 Exógena: entre os fatores exógenos podemos citar a alimentação, o estresse emocional e o sedentarismo.

1.4.1.1 Alimentação: a alimentação é de fundamental importância no controle e na preservação do sobrepeso e da obesidade. Por esse motivo, o primeiro parâmetro e conduta na investigação sobre a obesidade é questionar sobre a qualidade e principalmente a quantidade alimentar ingerida. Na grande maioria dos pacientes obesos, o excesso alimentar pode ocorrer de forma consciente e até em caráter compulsivo (31;33). Alguns pacientes adquirem hábitos alimentares irregulares, com ingestão de maior quantidade de alimentos ou por meio de ingestões esporádicas ou repetitivas distribuídas de maneira

completamente irregular. Sabe-se que a ingestão de gorduras na dieta pode acarretar aumento do índice de massa corporal, principalmente em mulheres, devido ao aumento total de tecido adiposo (34;36). Atualmente, um dos fatores que não pode ser deixado de lado é o fato de as pessoas recorrerem frequentemente ao *fast-food*, pela falta de tempo e pela comodidade (o que atinge também os mais jovens). Esta forma prática de se alimentar, na verdade, é altamente rica em calorias, contribuindo muito para o aumento de peso (37).

1.4.1.2 Estresse emocional: é comum a obesidade estar ligada a algum fator de estresse, o que pode contribuir para maior ingestão alimentar. Entre as causas do estresse que acometem o indivíduo obeso podemos citar (38):

a - choques emocionais, tensão nervosa;

b - não adaptação ao meio social e/ou familiar, frustrações emocionais;

c - mudança comportamental decorrente de aspectos repressivos, intimidação ou superproteção;

d - traumatismos, cirurgias e doenças agudas.

1.4.1.3 Sedentarismo: o aumento na prevalência de casos de sobrepeso e obesidade tem ocorrido principalmente devido ao menor gasto de energia no trabalho e nas atividades profissionais. Nos dias atuais, houve grande redução nas atividades físicas cotidianas em relação ao passado, recorre-se ao automóvel ao invés de caminhar até o destino, que muitas vezes não chega a estar a uma distância tão grande (14;39). Com as novas tecnologias e a progressiva diminuição dos espaços livres nos centros urbanos, está ocorrendo grande diminuição de áreas de lazer, facilitando o sedentarismo; os adultos

passaram a ficar mais tempo em frente a televisão e as crianças, diante de videogames, reduzindo cada vez mais a atividade física (40).

1.4.2 Origem Endógena

1.4.2.1 Genética: alguns estudos demonstram que a chance de um indivíduo ser obeso quando um dos pais apresenta obesidade chega a 40%, e quando ambos os pais são obesos essa porcentagem pode chegar a 80% (41). Pesquisas demonstram que a herança da obesidade não está relacionada a um único gene, podendo envolver fatores poligênicos e multifatoriais, tornando difícil localizar com precisão o agrupamento exato de genes (27;42).

1.4.2.2 Endócrina: a grande maioria dos pacientes obesos não apresenta desordens endócrinas. Entretanto, existem algumas doenças que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da obesidade, entre elas a obesidade hipotalâmica, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, síndrome dos ovários policísticos e deficiência de hormônio do crescimento (12;43;44)**.**

A obesidade pode ser ainda classificada em:

1.4.2.2.1 Quantitativa: que se refere à massa corpórea.

1.4.2.2.2 Qualitativa: que se refere à distribuição de gordura corporal e/ou à adiposidade visceral.

1.4.2.2.1 Avaliação quantitativa da obesidade

De maneira prática, a obesidade pode ser caracterizada de acordo com o IMC (índice de massa corpórea), definido pela relação entre o peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em m^2). De acordo com o IMC são

estabelecidos critérios de normalidade, sobrepeso e obesidade, conforme a tabela 1 (45).

Tabela 1. Classificação de acordo com o IMC (índice de massa corpórea)

	IMC(kg/m^2)	Risco de doença
Subpeso	<18,5	Aumentado
Normal	18,5 - 24,9	Normal
Sobrepeso	25,0 - 29,9	Aumentado
Obesidade Classe I	30,0 - 34,9	Alto
Obesidade Classe II	35,0 - 39,9	Muito alto
Obesidade Classe III	≥40,0	Extremamente alto

O índice de massa corpórea pode superestimar o grau de obesidade em alguns indivíduos, principalmente, os musculosos, pois não distingue gordura central de gordura periférica, além de não diferenciar massa gordurosa de massa magra (46)**.**

1.4.2.2.2 Avaliação qualitativa da obesidade: do ponto de vista qualitativo destacam-se principalmente as obesidades androide e ginoide.

Obesidade androide: mais frequente em homens. O excesso de gordura localiza-se mais na região abdominal. Apresenta maior correlação com complicações cardiovasculares e metabólicas (47).

Obesidade ginoide: mais frequente em mulheres. O excesso de gordura localiza-se mais na região dos quadris. Tem maior correlação com doenças vasculares periféricas e problemas ortopédicos e estéticos (48).

Para a definição desses dois tipos de obesidade observa-se a relação cintura-quadril, definida pela divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris ao nível dos trocânteres femorais, com o indivíduo em pé. Índices superiores a 0,8 em mulheres e 0,9 em homens caracterizam distribuição central de gordura e têm correlação com maior quantidade de gordura visceral. A medida da circunferência da cintura tem mostrado ser útil para estabelecer o risco cardiovascular. Entretanto, não há consenso sobre quais os valores a serem adotados, uma vez que os mesmos variam de acordo com a etnia. Assim, o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP) que é baseado na população americana, estabelece como limites 102cm para homens e 88cm para mulheres (49). De acordo com a IDF (Federação Internacional de Diabetes), os valores a serem considerados para as populações sul-americanas, até que estejam disponíveis referências específicas devem ser semelhantes aos do sul-asiáticos (abaixo de 90cm para homens e de 80cm para mulheres) (50).

1.5 DOENÇAS ASSOCIADAS À OBESIDADE

A obesidade está intimamente correlacionada com diversas outras doenças, entre as quais podemos citar :

- Doenças cardiovasculares: presença de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica.

- Dislipidemias: aumento do colesterol total, aumento de LDL-colesterol, redução do HDL-colesterol e aumento de triglicérides.

- Diabete Melito ou intolerância à glicose e hiperinsulinemia.

- Distúrbios de coagulação.

- Hiperuricemia com ou sem gota.

As doenças acima citadas podem levar às doenças aterotrombótica e coronária (20;51). Além destas, outras doenças são mais frequentes nos obesos, como as doenças digestivas (colelitíase e esteatose hepática), aumento do risco de neoplasias, principalmente de mama, do endométrio e da vesícula biliar (9;51). Mulheres obesas têm maior chance de apresentar infertilidade, doenças hipertensiva e tromboembólica durante a gestação e diabetes gestacional (7;8;18).

Indivíduos obesos podem apresentar redução da função pulmonar, com diminuição dos volumes pulmonares, podem apresentar também as síndromes da apneia e da hipopneia obstrutivas do sono, que são fatores de risco para a doença cardiovascular (7;19).

1.6 OBESIDADE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES E HIPERTENSÃO

- Epidemiologia da Obesidade Associada às Doenças Cardiovasculares

Sem dúvida, a obesidade é uma das doenças nutricionais mais importantes do mundo moderno, principalmente em sua forma abdominal, onde o tecido adiposo implica em maior risco cardiovascular. O tecido adiposo é reconhecido, atualmente, pela sua capacidade de secretar grande variedade de peptídeos bioativos, as adipocitocinas, que apresentam ações autócrinas e parácrinas *in loco* e ação sistêmica, responsáveis por fenômenos inflamatórios (52).

Para cada quilograma de peso adquirido, a pressão arterial sistólica eleva-se em 1mmHg e o excesso de peso em apenas 20% acima do ideal, aumenta em oito vezes a incidência de hipertensão arterial (30).

No clássico estudo de Framingham (20), foi demonstrada a relação entre o índice de massa corpórea e o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares entre indivíduos de 35 a 75 anos. Os resultados destacaram que o sobrepeso apresenta alto risco para o desenvolvimento da hipertensão e em menor escala, para hipercolesterolemia e diabetes (20).

Em nosso país, entre as causas mais comuns relacionadas à morte estão as doenças cardiovasculares derivadas da obesidade, da hipertensão, do diabete melito e do tabagismo (9). Estudos mostram que a insuficiência cardíaca é uma das complicações mais comuns em obesos mórbidos (53;54).

1.7 EFEITOS DIRETOS DA OBESIDADE SOBRE O CORAÇÃO

Os primeiros estudos foram realizados em 1933 por Smith e Willius (55), através de necropsias, em que os autores observaram aumento da massa cardíaca em corações de obesos, além de hipertrofia miocárdica e aumento da gordura epicárdica.

Nos pacientes hipertensos e que não são obesos, quando ocorre a hipertrofia, ela é do tipo concêntrica, resultante da elevação da resistência vascular periférica, enquanto os pacientes hipertensos obesos apresentam hipertrofia excêntrica resultante do maior volume intravascular, com maior retenção de sódio e água (56).

Para evitar que ocorram discordâncias nas medidas ecocardiográficas, quando se calcula a hipertrofia ventricular pela massa do ventrículo esquerdo, utiliza-se a indexação pela superfície corpórea (56).

Outro estudo mostrou que, em indivíduos obesos após perda de peso, ocorre diminuição da massa do ventrículo esquerdo, com melhora das funções sistólica e diastólica (57).

A função ventricular direita também pode se apresentar deteriorada nos indivíduos obesos, com dilatação e hipertrofia, respostas adaptativas decorrentes da apneia do sono, estado que leva à hipoventilação, com aumento na pressão capilar pulmonar. Podem ocorrer arritmias devido à hipóxia, hipercapnia, distúrbios hidroeletrolíticos, hiperestímulo do sistema nervoso simpático e infiltração de tecido gorduroso no sistema de condução (58).

Em outro estudo publicado recentemente, foram avaliadas medidas da massa do ventrículo esquerdo e direito, função diastólica do ventrículo esquerdo e distensibilidade da aorta em indivíduos submetidos à redução de peso por meio de dieta e cirurgia bariátrica, no período de um ano. Os resultados mostraram diminuição da massa dos ventrículos, volume diastólico final do ventrículo, melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo e aumento da distensibilidade da aorta. Esse estudo sugere como principais causas para hipertrofia ventricular esquerda e direita, as alterações hormonais incluindo hiperleptinemia, hiperinsulinemia e a ativação do sistema renina-angiotensina (59).

1.8 EFEITOS INDIRETOS DA OBESIDADE QUE PREDISPÕEM AO AUMENTO DO RISCO CARDIOVASCULAR

1.8.1 Adiposidade Abdominal, Resistência à Insulina e Intolerância à Glicose

O excesso de insulina aumenta a pressão tecidual renal, com aumento na reabsorção renal de sódio, favorecendo a elevação da pressão arterial (60). A adiposidade abdominal, a resistência à insulina e a intolerância à glicose são fatores coadjuvantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares em obesos, e os fatores ocasionados pelo excesso de gordura localizada contribuem para melhor compreensão da associação de doenças como obesidade, hipertensão e aterosclerose (61). A adiposidade abdominal, denominada gordura visceral ou androide, mostra-se sensível à ação das catecolaminas, que são lipolíticas. Os ácidos graxos livres resultantes da lipólise

diminuem a captação de glicose induzida pela insulina, favorecendo o aumento dos níveis glicêmicos e estimulando a produção de insulina, o que aumenta a descarga adrenérgica por ativação do sistema nervoso central, e promove vasoconstrição. De acordo com dados do estudo de Framingham (20), a obesidade constitui um fator de risco independente para doença arterial coronária. Ela é, também, o principal fator determinante da chamada síndrome metabólica, que se apresenta ainda com hipertensão arterial, intolerância à glicose e dislipidemia. A obesidade abdominal predispõe à calcificação nas artérias coronárias e à disfunção endotelial em pessoas com insulino-resistência, independentemente da pressão arterial, da glicemia e das taxas de HDL-colesterol (62-64).

1.8.2 Taxas Lipídicas, Aterosclerose e Cardiopatia Isquêmica

Sabe-se que indivíduos obesos geralmente apresentam aumento das taxas séricas de colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicérides e diminuição do HDL-colesterol, e que as altas concentrações de LDL podem facilitar sua penetração no endotélio, resultando na formação de placas de ateroma e o surgimento de doenças cardiovasculares (65).

O endotélio vascular, quando lesado por um fator de risco, pode evoluir para disfunção endotelial, gerando a formação de moléculas de adesão, entrada na íntima-arterial de monócitos e lipoproteínas modificadas, principalmente LDL oxidadas, com liberação de mediadores químicos, inflamatórios, formando a placa aterosclerótica (66;68).

1.9 ENDOTÉLIO

O endotélio vascular desempenha diversas funções fisiológicas na manutenção da integridade da parede vascular, constituindo uma barreira permeável pela qual ocorre difusão e troca de diversas substâncias. As células endoteliais atuam na manutenção do tônus vascular por meio da liberação de óxido nítrico (NO), fator hiperpolarizante derivado do endotélio, prostaciclina (PGI2) e endotelina (ET), ainda produzem e secretam fatores de crescimento e citocinas (64;66-68). O endotélio vascular pode ser considerado como o maior órgão do nosso corpo. Ele representa uma interface estratégica entre o sangue e os tecidos, desempenhando numerosas funções regulatórias essenciais à fisiologia vascular, modulando o tônus muscular liso e mediando a homeostase e a proliferação das células que participam dos mecanismos imunes e inflamatórios da parede vascular. Ao receber os estímulos resultantes das mudanças do meio ambiente, o endotélio responde produzindo substâncias biologicamente ativas (68).

Em 1980, Furchgott e Zawadzki foram os primeiros a demonstrar a necessidade do endotélio íntegro para o efeito vasodilatador da acetilcolina. Observaram que ela, nos receptores muscarínicos, estimulava a liberação de um potente vasodilatador inicialmente denominado fator relaxante derivado do endotélio, que mais tarde foi identificado como óxido nítrico (69) **.**

1.9.1 As principais funções do endotélio podem ser classificadas em (69)**:**

- Detecção de distúrbios hemodinâmicos

- Secreção de fatores vasoativos

- Atividade proliferativa e antiproliferativa

1.9.1.1 – Detecção de Distúrbios hemodinâmicos: o endotélio pode agir como sensor hemodinâmico de velocidade do fluxo e da pressão intravascular, mediando efeitos opostos dessas forças hemodinâmicas sobre o tônus vascular. Dos distúrbios hemodinâmicos, podemos citar três estímulos mecânicos, considerados importantes na ativação das células endoteliais:

a - Pressão intravascular: originada da força causada pela pressão hidrostática no interior do vaso.

b - Tensão circunferencial: resultante do estiramento das junções intercelulares exercidas sobre as células endoteliais (mecanismo miogênico). Dessa forma, a vasoconstrição induzida por distensão e pressão, via ativação das células do músculo liso vascular, pode ser modulada pelo endotélio por meio da liberação de óxido nítrico ou de fator hiperpolarizante (68;70).

c - Estresse de cisalhamento: força criada pelo atrito da coluna sanguínea sobre a superfície endotelial. É o mais importante mecanismo hemodinâmico, por estimular a liberação de substâncias vasoativas e promover alterações de expressão de genes envolvidos no metabolismo celular e nas alterações morfológicas. A força de cisalhamento é o mais potente estímulo fisiológico para a produção de NO pela célula endotelial (68;71). A vasodilatação mediada por essa força mecânica pode ser induzida por meio da hiperemia ativa após a descompressão vascular, onde ocorre aumento do fluxo, com aumento do estresse de cisalhamento na parede vascular detectada por mecanismos

receptores, gerando no endotélio a produção de substâncias vasodilatadoras, como o NO (72;73). Como consequência do aumento de fluxo pós-hiperemia reativa, ocorre dilatação do vaso. Um exemplo é a artéria braquial, na qual podemos estudar a função endotelial por meio da análise da variação do diâmetro do vaso em relação ao basal, expressa em valores percentuais, denominada vasodilatação endotélio-dependente (68;74).

1.9.1.2 Secreção de fatores vasoativos: podem ser separados em fatores vasodilatadores e vasoconstritores.

a - vasodilatadores: óxido nítrico, prostaciclina, bradicinina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio.

b - vasoconstritores: endotelina, tromboxane A, prostaglandina E2, ânion superóxido, componentes do sistema renina-angiotensina.

1.9.1.3 Atividade proliferativa e antiproliferativa (remodelamento vascular): o termo é usado para descrever mudanças na estrutura da parede do vaso e em seu diâmetro. Nas artérias normais, o processo de remodelamento arterial ocorre por resposta homeostática à mudança no fluxo sanguíneo e ao estiramento circunferencial para manter o estresse de cisalhamento e a tensão da parede (75;76). Quando acontece aumento do diâmetro do vaso, o mesmo ocorre em resposta ao aumento do fluxo, dependente da produção do óxido nítrico (NO) pelo endotélio, em resposta ao estresse de cisalhamento (76). As células endoteliais sentem esse estresse de cisalhamento aumentando e ativando vários mecanismos, entre eles os canais de potássio, que levam à hiperpolarizacão do endotélio com aumento da entrada de cálcio intracelular. O

aumento de cálcio intracelular ativa a óxido nítrico sintetase endotelial (NOSe), que libera óxido nítrico (NO) e leva ao relaxamento do músculo liso vascular subjacente, resultando em vasodilatação com aumento do diâmetro arterial (77;78).

1.10 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E OBESIDADE

A disfunção endotelial está relacionada a diversas situações, entre elas, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, dislipidemias, hiper-homocisteinemia, idade avançada, história familiar de doença coronária, processo aterosclerótico e obesidade. Diversos estudos demonstram a disfunção endotelial associada à obesidade, e que seu início pode acontecer na infância, como demonstrado por Tounian e col. (79) em 2001. Esses autores realizaram estudo comparativo na França entre 48 crianças obesas e 27 grupos controle, com média de idade de 12 anos. Avaliaram a espessura médio-intimal da carótida comum e os diâmetros sistólicos e diastólicos da mesma. Observaram que a complacência e a distensibilidade da parede arterial eram menores nas crianças obesas. Nesse estudo, foi feita avaliação da função endotelial pela análise da artéria braquial utilizando-se o ultrassom de alta frequência. O resultado mostrou que tanto a vasodilatação endotélio-dependente como a independente eram menores nas crianças obesas, em comparação com crianças sem obesidade. Esses dados demonstram que a função endotelial pode se apresentar comprometida em fase precoce, quando existe um fator predisponente como, por exemplo, a obesidade, que constitui fator de risco para doença cardiovascular (77;79).

Outro estudo realizado em Dublin, na Irlanda, mostrou que o aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida esteve relacionado à obesidade central independentemente de outros fatores de risco, entre eles hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, onde a espessura médio-intimal se apresentava elevada em indivíduos obesos, mesmo quando eram assintomáticos e com exames laboratoriais normais (80).

Em estudo canadense realizado em 2001 por Lemieux e col. (81), mostrou-se que a proteína C reativa elevada estava associada à obesidade abdominal e à síndrome de resistência à insulina. Atualmente, índices elevados de proteína C reativa têm sido utilizados como marcadores de risco para doença coronária (82;84). Nesse estudo (81), os autores demonstraram que os níveis plasmáticos de proteína C reativa estavam intimamente relacionados aos índices de adiposidade, como índice de massa corpórea, massa adiposa corpórea total, circunferência abdominal, tecido adiposo subcutâneo e visceral. Os autores chamaram a atenção para o achado da diferença importante entre os níveis de proteína C reativa e o grau de obesidade, em que os indivíduos com obesidade grau III apresentavam valores superiores de proteína C reativa, ou seja, com maior risco cardiovascular.

Em outro estudo realizado em 2008 (85), que procurou demonstrar a importância da obesidade no processo inflamatório e sua relação com o processo aterosclerótico, estudou-se a gordura abdominal e a função endotelial em 77 pacientes com IMC g/m^2 em média entre 44 ± 8 e a cintura abdominal de 110 ± 14cm. Como resultado, observou-se que houve aumento da infiltração de

monócitos em 50 pacientes, e que nos outros 27 pacientes não houve infiltração. Nos indivíduos obesos em que houve a entrada de futuros macrófagos na íntima arterial, a vasodilatação endotélio-dependente foi de 8,5 ± 4% em comparação com o grupo em que não houve infiltração, no qual a vasodilatação endotélio-dependente foi de 10,8 ± 3,8%, com $p<0,05$. Nesse estudo, foi demonstrado que a obesidade está relacionada a processo inflamatório caracterizado por infiltração de macrófagos, o que acarreta resistência à insulina e disfunção endotelial, com aumento nos níveis de PCR.

1.11 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE GRAVE

Os tratamentos convencionais que utilizam dieta, exercício, estilo de vida e terapia comportamental têm-se mostrado ineficazes no tratamento da obesidade e nos fatores de risco para doenças cardiovasculares, especialmente quando feitos isoladamente (86).

Principalmente em relação aos indivíduos com obesidade mórbida (IMC>40Kg/m^2), esses métodos não são eficazes, levando ao surgimento de terapias cirúrgicas para o tratamento da obesidade e de suas comorbidades, como a cirurgia bariátrica.

O termo cirurgia bariátrica se refere a todos os procedimentos cirúrgicos utilizados para redução de excesso de peso. A cirurgia bariátrica demonstra os resultados mais encorajadores para rápida perda de peso e subsequente melhora da morbidade geral e expectativa de vida nos indivíduos obesos.

Em longo prazo, demonstra redução significativa na mortalidade por doença cardíaca, diabetes e câncer. Isso significa diminuição em torno de 40%

na mortalidade geral e redução de custo em longo prazo para as instituições de saúde (87;88).

Recente metanálise (89) mostrou que em 361 estudos realizados entre 1990 e 2006, envolvendo 85.048 pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia bariátrica, a mortalidade perioperatória foi de 0,28% (95% CI, 0,22-0,34), e a mortalidade pós-operatória no período de dois anos, de 0,33% (95% CI, 0,12-0,58).

A cirurgia pode levar o indivíduo a perder cerca de 40% de seu peso, resultando em melhora no controle da hipertensão em 61,7% dos pacientes, 70% em relação à dislipidemia, e de 86% nos diabéticos (86;89;92).

O tratamento cirúrgico da obesidade existe desde a década de 50. Atualmente, as técnicas foram aperfeiçoadas, nos Estados Unidos e em outros países foram elaborados critérios de aplicação do tratamento cirúrgico que incluem (93):

- grau de obesidade avançado;
- resistência ao tratamento clínico;
- presença de doenças associadas;
- risco cirúrgico aceitável;
- compreensão e aceitação por parte do paciente das implicações cirúrgicas;
- índice de massa corpórea maior que 40kg/m^2;

- índice de massa corpórea maior que 35kg/m^2 com comorbidade de repercussão clínica associada.

No Brasil, a partir de 1999, o Ministério da Saúde, juntamente com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, incluiu a gastroplastia entre os procedimentos a serem cobertos pelo Sistema Único de Saúde [SUS], cujos critérios estabelecidos são (94):

- portadores de obesidade de grande proporção com duração superior a dois anos, com índice de massa corpórea maior que 40kg/m^2 e resistentes aos tratamentos convencionais.
- obesos com índice de massa corpórea superior a 35kg/m^2, portadores de doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial, apneia do sono ou artropatias).

É importante salientar que o indivíduo deve ser capaz de se cuidar ou dispor de pessoas que o ajudem em seu acompanhamento, principalmente no pós-operatório, quando necessitará de ajuda. Outro fator de grande importância é que a indicação cirúrgica seja feita sempre após diálogo franco com o paciente e seus familiares, para que os aspectos positivos e principalmente os negativos sejam esclarecidos.

Em relação às técnicas cirúrgicas hoje utilizadas, é de grande importância a de Fobi (95), que em 1986, propôs o *bypass* gástrico com anel de silicone sem secção do estômago, utilizando o anel de silicone como elemento de limitação da distensão da bolsa. Outra técnica de suma importância foi idealizada por Capella (96) em 1990, que propôs cirurgia similar à de Fobi, porém com

diâmetros menores do reservatório criado no estômago**.** As cirurgias de *bypass* gástrico propostas por Fobi e Capella são hoje o "padrão ouro" da cirurgia bariátrica, sendo as técnicas mais utilizadas para tratamento da obesidade.

Na época em que foi iniciado este estudo não foram encontradas na literatura referências a trabalhos que abordassem o tema proposto.

1.12 HIPÓTESE

Este estudo se baseia na hipótese de que a importante perda de peso observada após a cirurgia bariátrica levará a melhora significativa da função endotelial.

1.13 OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

- Determinar o impacto da cirurgia de redução gástrica na função endotelial (vasodilatação endotélio-dependente) em indivíduos com obesidade grau III (mórbida).

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o impacto da cirurgia bariátrica sobre:

  - perfis glicêmico, lipídico e inflamatório;

  - variáveis ecocardiográficas (diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro da raiz de aorta, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, medida da espessura do septo ventricular, da parede posterior do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo, relação da espessura pelo diâmetro do

ventrículo esquerdo, índice de massa do ventrículo esquerdo (massa pela superfície corpórea);

- medidas da espessura médio-intimal das artérias carótidas.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

O estudo foi um estudo transversal com coletas de dados prospectivos submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os pacientes foram avaliados e triados no ambulatório de cirurgia bariátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e encaminhados para o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes tiveram suas medidas antropométricas determinadas, como peso, altura, cintura abdominal, circunferência do pescoço e foram coletadas as amostras de sangue. Posteriormente, foram submetidos à análise da função endotelial pelo ultrassom da artéria braquial, avaliação da espessura médio-intimal pelo ultrassom da artéria carotídea e ecocardiograma bidimensional com Doppler colorido.

Os pacientes, após as primeiras análises realizadas no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, retornaram para o serviço da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo onde foram submetidos à cirurgia no período de 20 a 60 dias. Transcorrido o período de 06 – 12 meses após a cirurgia, foram chamados novamente para serem submetidos à mesma bateria de medidas antropométricas, exames laboratoriais e de imagens realizadas na avaliação pré-operatória.

2.1.1.Critérios de inclusão

Pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, com obesidade grau III (mórbida), sem distinção de etnia, que aguardavam tratamento de cirurgia bariátrica.

2.1.2 Critérios de exclusão

- Presença de diabete melito.
- Distúrbios hormonais como causa da obesidade.
- Presença e/ou antecedentes de aterosclerose em qualquer território, detectada na história clínica.
- Portadores de disfunção ventricular esquerda sistólica, avaliada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
- Portadores de fibrilação atrial.

2.1.3 Critérios de interrupção do estudo

- Pacientes que após a cirurgia não desejavam mais participar do estudo.
- Pacientes que não foram submetidos à cirurgia bariátrica após a realização dos exames laboratoriais e de imagens, por desistência ou outras causas.

2.1.4 Estimativa do tamanho da amostra

Quando surgiu a idéia do estudo não havia dados na literatura que nos auxiliassem a estimar o tamanho da amostra, então nos baseamos no *Guidelines for the Ultrasound Assement of Endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the braquial artery (97),* que sugere 40 a 60 pacientes para o estudo com melhora de 2% na vasodilatação endotélio-dependente.

Ao nosso trabalho foram encaminhados para participar do estudo 65 pacientes que realizaram os primeiros exames, porém 05 pacientes não foram submetidos à cirurgia, e 13 não retornaram para a segunda avaliação após a cirurgia, restando 47 pacientes (72,3%) que completaram o estudo, ou seja, realizaram a cirurgia bariátrica e retornaram para reavaliação.

A razão que motivou a inclusão de maior número de pacientes foi a perda de alguns que após a cirurgia recusaram-se a retornar, o que foi observado já nos primeiros casos.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Medidas Bioquímicas

Os pacientes apresentavam-se, após jejum de 12 horas, para coleta de exames laboratoriais. Ainda mantendo o jejum, para que não houvesse interferência da alimentação na avaliação da função endotelial, foram encaminhados para realização dos exames de ecocardiograma bidimensional com Doppler colorido e Doppler de artérias carótidas e avaliação da reatividade braquial.

As análises laboratoriais realizadas foram: perfil bioquímico (glicose, ureia, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedewald (98), eletrólitos (sódio e potássio), número de plaquetas e perfil inflamatório avaliados pela PCR-us.

2.2.2 Avaliação da Função Endotelial

A avaliação da função endotelial foi realizada utilizando-se protocolo já estabelecido e padronizado de acordo com os *Guidelines for the Ultrasound*

Assement of Endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the braquial artery (97).

Para a avaliação da reatividade vascular, foram considerados alguns fatores que poderiam interferir nessa análise, entre eles: temperatura, substâncias químicas e estimulação simpática, tais como cafeína, tabaco, vitamina C e algumas medicações (por exemplo: beta-bloqueadores e aspirina). Os pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva e/ou estatinas foram orientados a suspendê-las pelo menos dois dias antes do exame.

Ao realizar o exame, o paciente deveria estar em posição supina pelo menos 10 minutos antes do início, permanecendo até o final do exame nessa posição. A temperatura na sala permanecia entre dezoito e vinte e dois graus Celsius.

Os exames foram realizados no aparelho HDI 5000, da marca PHILLIPS^{R}, usando-se transdutor do tipo *phased-array* multifrequencial. As imagens da artéria braquial foram obtidas de 2 cm a 4 cm acima da fossa cubital. As medidas foram feitas por meio da obtenção dos diâmetros entre as paredes do vaso, utilizando imagem bidimensional e foram adquiridas em pelo menos quatro ciclos cardíacos e coincidentes com a onda R do ECG. Todos os exames foram gravados em fita VHS para análise posterior.

Para melhor obtenção da imagem da artéria braquial e seu fluxo, utilizamos o *power-doppler.*

Os ajustes necessários para a melhoria da definição da imagem foram realizados antes da gravação e mantidos sem mudanças durante todo o exame.

Ao avaliar a vasodilatação endotélio-dependente foi realizado estímulo na artéria braquial com um manguito desenvolvido especialmente para essa pesquisa, para os indivíduos obesos. O mesmo era colocado acima da fossa flexora do braço e insuflado acima de 50mmHg da pressão arterial sistólica durante 5 minutos. Após esse tempo, o manguito era desinsuflado e ocorriam a hiperemia reativa e o estresse de cisalhamento, que promoviam a vasodilatação endotélio-dependente. As velocidades analisadas de fluxo foram obtidas em 30 segundos e 60 segundos, e os diâmetros da artéria braquial em 90 segundos. As medidas obtidas após o estímulo mecânico foram comparadas com as medidas feitas em repouso e foi calculada a diferença em porcentagem entre as duas medidas.

Após esse procedimento, aguardava-se de 10 a 15 minutos para que o nível basal fosse restabelecido e, então se administrava nitrato sublingual na forma de dinitrato de isosorbida, para que pudesse ocorrer a vasodilatação endotélio-independente. As medidas eram então obtidas novamente, da mesma forma que as anteriores, e comparadas às basais. Durante todo o procedimento, a pressão arterial dos pacientes foi monitorizada. Após o término do exame, o paciente permanecia em repouso para evitar possível hipotensão postural pós-nitrato.

2.2.3 Scan dúplex de carótidas

Os exames foram realizados no mesmo aparelho utilizado para as avaliações da função endotelial, com emprego de transdutor linear de alta frequência. Foram realizados: estudo das artérias carótidas, com avaliação da

espessura carotídea em diástole pelo método manual, estudando a artéria carótida comum em seu terço distal e bulbo, com análise da medida da espessura médio-intimal e o fluxo para detecção de possíveis lesões estenosantes. As medidas foram realizadas na parede posterior da carótida comum em milímetros, onde eram obtidas as médias das medidas antes da cirurgia e novamente após a cirurgia, com posterior comparação das mesmas.

2.2.4 Exames ecocardiográficos

Os exames de ecocardiografia foram realizados na Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as técnicas preconizadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e com base em numerosas publicações que padronizaram a aquisição dos planos de cortes tomográficos obtidos durante a realização de exames ecocardiográficos. Foram adquiridas, por via transtorácica, imagens de ecocardiografia modo M (99;104), bidimensional (105;110), Doppler espectral (pulsado e contínuo) (111;113) e mapeamento do fluxo em cores (107;114;116). Com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, foram realizados os cortes paraesternais e apicais do coração. Pela via paraesternal, foram obtidas imagens longitudinais do eixo maior do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo direito, assim como os cortes transversais na base do coração, no terço médio ao nível dos músculos papilares e em sua região apical. Pela via apical, foram adquiridas as imagens de duas, quatro e cinco câmaras.

Os exames foram realizados no aparelho HDI 5000, da marca PHILLIPS^{R} com transdutor *phased array* dotado de frequência de emissão de 3,0

megahertz, e as imagens obtidas foram gravadas em fitas de videocassete para análise posterior. Foram obtidas as seguintes variáveis:

- Análise Modo M com medidas do diâmetro do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo em sístole e diástole, avaliação da fração de ejeção, medidas das espessuras do septo e da parede posterior, massa do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea (índice de massa), com valores normais de 95g/m^2 para mulheres e 115g/m^2 para homens, massa do ventrículo esquerdo pela altura ao quadrado com valores de 69 g/m^2 para mulheres e 77,7g/m^2 para homens (117). De acordo com a massa ventricular esquerda e a relação espessura relativa de parede (2 x parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole/diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo), os achados foram classificados como: normal, hipertrofia concêntrica, excêntrica e remodelamento excêntrico, como mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos diferentes tipos de hipertrofia (117)

Espessura relativa de parede		
>0,42	*Remodelamento concêntrico*	*Hipertrofia concêntrica*
≤0,42	Normal	Hipertrofia concêntrica
	Mulheres ≤ 95g Homens ≤ 115g Índice de massa ventricular (g/m^2)	Mulheres > 95g Homens > 115g

- Análise com o Doppler, com medida do fluxo transvalvar mitral para avaliação da função diastólica, com análise do pico da onda E (velocidade de enchimento rápido) e A (velocidade de enchimento na contração atrial), Doppler tecidual e outras técnicas de avaliação, quando necessárias, como o TRIV (tempo entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral, com valor de normalidade de 90ms +/- 20ms), o DT (tempo de desaceleração, definido como o intervalo de tempo entre o pico da onda E e a linha de base), cujo valor normal corresponde a 190ms +/- 30ms. Com base nesses dados, classificou-se a função diastólica da seguinte forma (118):

- Normal: DT - 160-220ms; E/A-0,75-1,5; E/E´- 1-14; TRIV- 70-110ms;
- Disfunção grau I - DT> 220; E/A<0,75; TRIV>110; E/E´<15;
- Disfunção diastólica grau IA - DT>220; E/A<0,75; TRIV>110, E/E´>15, ou volume aumentado do átrio esquerdo;
- Disfunção diastólica grau II – DT>160 e <220ms, E/A 0,75-1,5; E/ė ≥15;TRIV >70 e <110, volume de átrio esquerdo aumentado;
- Disfunção diastólica de grau III/IV - DT<160; E/A>2,0; E/E´≥15, TRIV<70.

2.2.5 Métodos Estatísticos

Na Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, havia sido realizada anteriormente, em outro estudo, análises interobservadoras em relação às medidas para a avaliação da função endotelial. A diferença foi menor ou igual a 2%, o que habilita a Seção para realização de tais exames (97).

As distribuições de frequências, absoluta (n) e relativa (%), nas categorias das variáveis qualitativas que caracterizaram o grupo de estudo são apresentadas em tabelas**.** Para os pacientes que sofreram cirurgia, são apresentadas as estatísticas sumárias de tendência central (médias e medianas) e de dispersão (intervalo de confiança de 95% para a média -IC95% e intervalo interquartílico-IIQ (Percentil 25; Percentil 75)) das medidas quantitativas de interesse (medidas antropométricas, de frequência cardíaca e pressóricas, laboratoriais, variáveis ecocardiográficas e de função endotelial), tais como o: peso (Kg), altura (m), superfície corpórea - SC, índice de massa corpórea- IMC (Kg/m^2), diâmetro do pescoço (cm), cintura abdominal (cm), frequência cardíaca - FC (batimento/min), pressão arterial sistólica - PAS (mmHg), pressão arterial diastólica - PAD (mmHg), pressão arterial média - PAM (mmHg), glicemia (mg/dL), colesterol total (mg/dL), LDL-colesterol (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), triglicerídeos (mg/d\L), plaquetas, ácido úrico (mg/dL), PCR-us (mg/dL), sódio (mmol/L), potássio (mmol/L), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), diâmetro do átrio esquerdo (mm), aorta (mm), ventrículo esquerdo em sístole (mm) e diástole (mm), septo (mm), parede posterior (mm), fração de ejeção (porcentagem), diâmetro sistólico (mm) e diastólico de ventrículo esquerdo (mm), massa do ventrículo esquerdo, índice de massa do ventrículo esquerdo (massa do ventrículo esquerdo/superfície corpórea) em g/m^2, espessura relativa de parede (espessura da parede posterior/diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo), diâmetro da artéria carótida em sístole (mm) e diástole (mm), espessura médio-intimal da artéria carótida (mm), diâmetro da artéria braquial

em sístole (mm) e diástole (mm), velocidades na artéria braquial após a desinsuflação em 15 e 30 segundos(cm/s).

A comparação dos valores antes e após cirurgia foi realizada por teste não paramétrico de Wilcoxon (119) e para as medidas cujos valores não rejeitaram a distribuição normal essa comparação foi feita por teste t-pareado (120).

Os gráficos de Mediana e Intervalo Interquartílico (IIQ), quando aplicado teste de Wilcoxon (119), ou de Média e IC 95%, quando aplicado teste t-pareado, foram apresentados para visualização das medidas de interesse. As estatísticas sumárias de média, mediana, desvio padrão (DP) e percentis 25 e 75 das diferenças relativas das medidas antes e após a cirurgia ($\Delta\%$), ou seja, a diferença em relação ao valor inicial ou ainda o percentual de aumento ou decréscimo, também foram observadas.

As frequências de complicações e padrão diastólico foram apresentadas e a avaliação destes, antes e após a cirurgia, foi feita por teste de McNemar (119).

A análise de correlação de Spearman (r) (119) foi utilizada para avaliar a existência de relação entre as medidas de função endotelial, como também entre as covariáveis de interesse e as medidas da função endotelial, antes e após a cirurgia. Esta correlação foi avaliada fraca quando $|r| < 0,4$; moderada quando $0,4 \leq |r| \leq 0,7$; alta quando $0,7 \leq |r| < 0,9$ e forte para $|r| \geq 0,9$.

Ajustes de modelos lineares generalizados (121;122) foram realizados para avaliação de efeitos de covariáveis na função endotelial após a cirurgia, a qual foi medida, principalmente pelo percentual de vasodilatação endotélio-

dependente. Neste caso, a distribuição dos dados foi normal com função de ligação de identidade. Para as demais medidas de função endotelial, PCR e Bcarotesp (medida do espessamento íntima-média), não rejeitaram a distribuição gama com função de ligação logarítmica (estas variáveis não se enquadram na função normal, mas se enquadram na distribuição gama, ou seja, o logarítmo dessas medidas tem distribuição gama).

Diferenças e associações foram consideradas significativas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 5%.

A execução dos cálculos estatísticos e a elaboração de tabelas foram feitas com auxílio dos Softwares: SPSS for Windows versão 16.0 e MSOffice Excel versão 2000.

3. RESULTADOS

3.1 GERAIS

Dos 47 pacientes que realizaram cirurgia bariátrica, 43 (91,5%) são mulheres e a idade variou entre 17 e 64 anos, sendo em média 41 anos. O intervalo entre a data dos primeiros exames e a cirurgia variou de 20 dias a 48 dias e em metade dos 47 pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica, esse tempo foi menor do que 28 dias (mediana). A média da diferença entre a data da cirurgia bariátrica e o retorno para a segunda avaliação foi de 10 meses, com variação de 5,7 a 19,4 meses. As distribuições de frequências nas categorias dos fatores: sexo, raça, obesidade, dispneia, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, infarto agudo do miocárdio prévio, trombose venosa profunda prévia, edema de membros inferiores, padrão diastólico e classe funcional, são apresentadas na tabela 3 para os 47 pacientes que foram submetidos à cirurgia.

Tabela 3. Distribuição de frequências dos fatores avaliados nos 47 pacientes que foram à cirurgia

	N (%)	
Sexo Feminino	43 (91,5)	
Raça Branca	38 (80,9)	
Dispneia	9 (19,1)	
HAS	29 (61,7)	
Dislipidemia	11 (23,9)	
TVP prévia	1 (2,2)	
Edema MMII	9 (19,1)	
Tabagismo		
No passado	9 (19,1)	
No presente	2 (4,3)	
Obesidade		
Na infância	19 (40,4)	
Na adolescência	9 (19,1)	
Adulto	19 (40,4)	
Alguma cirurgia prévia	16 (34)	
Classe Funcional 1 pré	45 (95,7)	
Classe Funcional 1 pós	47 (100)	continua

	Continuação
	N (%)
Medicação	
Nenhuma	14 (29,8)
Hipertensivo	27 (57,4)
Outras	6 (12,8)
Medicação antes e após a cirurgia	
Nunca usou	17 (36,2)
Usou e parou	22 (46,8)
Continua usando	8 (17,0)

3.2 OCORRÊNCIAS APÓS A CIRURGIA

As ocorrências no pós-operatório estiveram presentes em 38 dos 47 pacientes submetidos à cirurgia (81%) e, seus tipos, podem ser observados no gráfico 1, sendo mais comum a queda de cabelo temporária como ocorreu em 53,2% dos pacientes.

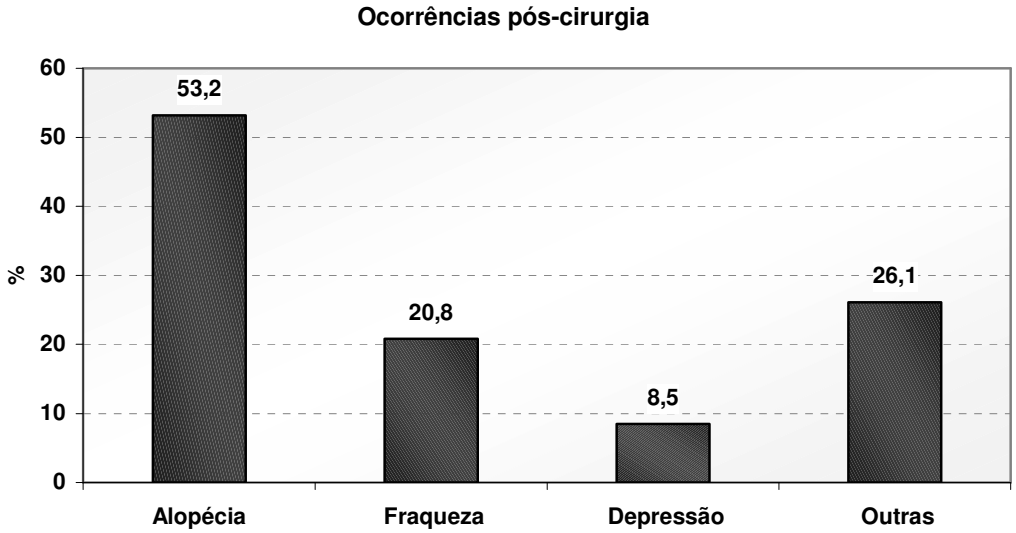

Gráfico 1 – Ocorrências pós-cirurgia.

Houve apenas um paciente que apresentou edema agudo de pulmão no pós-operatório imediato, permanecendo internado por período maior, mas sem apresentar sequelas.

3.3 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Estatísticas sumárias dos dados antropométricos avaliados antes e após a cirurgia bariátrica, estão expostos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as variáveis antropométricas nos tempos pré e pós-cirurgia

	Média		IC(95%)		Mediana		IIQ		Valor de p*
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
Peso (Kg)	123,4	83	117,0 – 129,7	77,5 – 88,5	118	78	106 – 140	70 – 95	*< 0,00001*
SC	2,21	1,87	2,15 - 2,28	1,8 – 1,94	2,1	1,8	2,7 – 2,4	1,7 – 2	*< 0,00001*
IMC	47,14	31,6	45,4 - 48,8	29,9 – 33,2	46,8	31,6	42,9 – 50,3	27,1 - 35,2	*< 0,00001*
Pescoço	41,9	33,7	41,1 - 42,5	32,9 – 34,5	42	34	40 – 43	32 – 36	*< 0,00001*
Cintura	129,6	95,6	126,3 – 132,8	92,5 – 98,7	127	95	122 – 139	88 – 100	*< 0,00001*

- *testes de Wilcoxon.*

Tabela 5. Diferença relativa das variáveis antropométricas

Diferença relativa	N	Média	DP	Per 25	Mediana	Per 75
Δ Peso (%)	47	-32,92	7,53	-37,50	-33,02	-26,50
Δ SC (%)	47	-15,67	4,29	-18,11	-15,65	-12,59
Δ IMC (%)	46	-33,06	7,65	-38,82	-33,18	-26,77
Δ Pescoço (%)	47	-19,27	6,21	-23,91	-20,00	-14,63
Δ Cintura (%)	47	-26,05	6,84	-31,20	-27,48	-21,74

DP-desvio padrão Per 25-percentil 25, Per 75-percentil 75

Em relação ao peso, houve queda significativa: onde a mediana era de 118kg passou para 78kg no pós-operatório, correspondendo à redução de 33%. Quanto ao índice de massa corpórea, a mediana no pré-operatório era de 46,87 e passou para 31,6 no pós-operatório, conforme o gráfico 2.

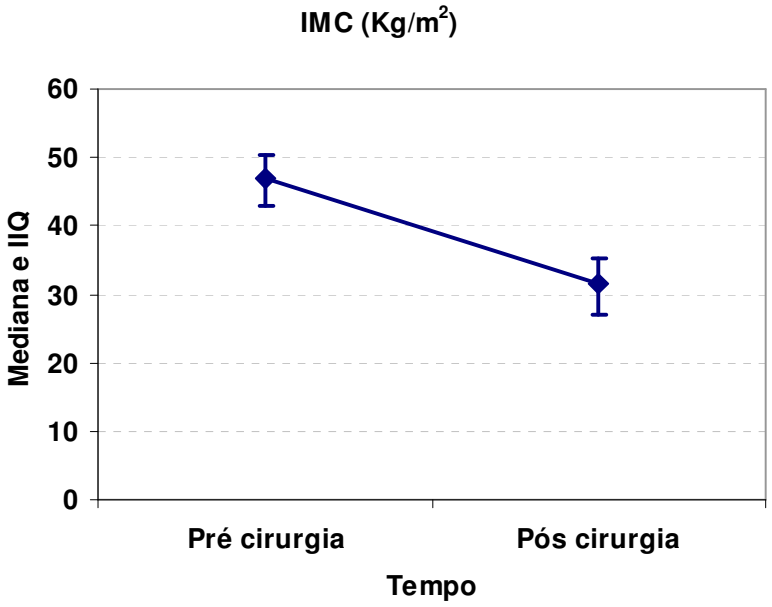

Gráfico 2– Índice de massa corpórea (IMC) antes e depois da cirurgia.

A área da superfície corpórea também reduziu significativamente, pois antes da cirurgia apresentava mediana de 2,14 e depois diminuiu para 1,82.

A medida da circunferência do pescoço, antes da cirurgia apresentava mediana de 42cm e no pós-operatório diminuiu para 34cm. A cintura abdominal também teve queda, a mediana passou de 127cm no pré-operatório para 95cm após a cirurgia.

3.4 FREQUÊNCIA CARDÍACA E DADOS PRESSÓRICOS

Ocorreram mudanças em relação à frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), conforme as tabelas 6 e 7 abaixo. Observou-se queda nos valores da pressão arterial sistólica e diastólica, consequentemente, a pressão arterial média diminuiu, a mediana foi de 103,3 para 93,3.

Tabela 6. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas de frequência cardíaca e pressórica nos tempos pós e pré-cirurgia

	Média		IC(95%)		Mediana		IIQ		Valor de p
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
FC	77,0	65,2	73,2 - 80,9	62,7 – 67,8	76	65	68 – 82	58 – 70	*< 0,00001*
PAS	128,1	116,4	125,1 – 131,1	114,3 - 118,6	130	120	120 – 135	110 – 120	*< 0,00001*
PAD	91,2	81,3	88,5 - 93,9	79,2 - 83,6	90	80	85 – 100	75 – 85	*< 0,00001*
PAM	103,5	93,1	100,9 - 106,1	91,1 - 95,0	103,3	93,3	98,3 - 110	90 - 96,7	*< 0,00001*

testes de Wilcoxon IC-intervalo de confiância IIQ-segundo quartil

Tabela 7. Diferença relativa das medidas de frequência cardíaca e pressóricas

Diferença relativa	N	Média	DP	Per 25	Mediana	Per 75
Δ FC (%)	47	-13,50	16,85	-24,71	-12,82	-6,06
Δ PAS (%)	47	-8,44	9,83	-15,38	-7,69	0,00
Δ PAD (%)	47	-10,01	11,09	-20,00	-11,11	0,00
Δ PAM (%)	47	-9,45	9,76	-18,04	-9,68	-3,23

3.5 EXAMES LABORATORIAIS - PERFIL BIOQUÍMICO

Em relação aos exames laboratoriais, as tabelas 8 e 9 mostram as estatísticas descritivas no pré e no pós-operatório e o resultado dos testes de comparação. Apenas o sódio, potássio, uréia e creatinina não apresentaram mudanças significativas na comparação entre pré e pós-operatório.

Tabela 8. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas de exames laboratoriais nos tempos pós e pré-cirurgia

	Média		IC(95%)		Mediana		IIQ		Valor de p
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
Glicemia	94,7	84,8	87,9 - 101,4	81,4 - 88,2	89	84	82 - 103,5	77,2 – 91	*0,004*
Colesterol total	183,4	151	171,6 – 195,3	143,7 - 158,2	175	151	155 - 216	129 – 174	*< 0,00001*
LDL-colesterol	113,9	88,7	104,9 – 123,7	81,5 - 95,8	108	88,6	89 – 131	71 – 107	*< 0,00001*
HDL-colesterol	40,4	45,7	37,2 - 43,8	42,2 - 49,2	38	46	33 – 47	38 – 50	*0,007*
Plaquetas	268,6	244,4	251,8 – 285,5	226,4 - 262,4	269,5	239,5	232,7 - 294	206 - 278,2	*0,002*
Ácido úrico	5,06	3,96	4,6 - 5,6	3,6 - 4,4	5	3,6	3,8 – 5,9	3,1 - 4,5	*< 0,00001*
Na	140,0	140,2	139,1 – 140,9	139,4 - 141,0	140	140	139 - 142	138 – 142	0,798

Continua

									continuação
K	4,2	4,1	4,0 - 4,3	3,4 - 4,2	4,1	4,2	4 - 4,4	3,9 - 4,3	0,445
Ureia	32,2	29,5	27,8 - 36,8	25,9 - 33,1	29	27	23 – 38	21 – 33	*0,044*
Creatinina	0,84	0,82	0,76 - 0,93	0,74 – 0,9	0,8	0,8	0,7 – 0,9	0,7 - 0,9	*0,049*
Triglicérides	148,6	86,0	118,6 – 178,6	75,2 - 96,9	127	82	86 – 156	64 – 99	*< 0,00001*

testes de Wilcoxon. *continuação*

Tabela 9. Diferença relativa das medidas de exames laboratoriais

Diferença relativa	N	Média	DP	Per 25	Mediana	Per 75
Δ Glicemia (%)	47	-6,92	20,54	-20,46	-6,38	2,53
Δ Colesterol total (%)	47	-16,17	12,17	-25,24	-18,18	-7,91
Δ LDL (%)	47	-20,04	18,53	-32,71	-23,40	-13,22
Δ HDL (%)	47	16,38	29,70	-4,08	12,12	34,29
Δ Plaqueta (%)	47	-7,55	20,52	-19,56	-12,67	4,79
Δ Ácido úrico (%)	47	-20,20	19,69	-34,00	-18,42	-9,09
Δ Na (%)	47	0,19	2,24	-2,05	0,00	1,44
Δ K (%)	47	-0,85	14,55	-11,36	0,00	10,26
Δ Ureia (%)	47	-0,16	43,51	-26,42	-7,69	13,79
Δ Creatinina (%)	47	-1,54	18,37	-16,67	0,00	10,00
Δ Triglicérides (%)	47	-32,61	24,59	-49,46	-36,76	-13,21

Δ– Diferença relativa, N-número de pacientes, DP-desvio padrão, Per-percentil 25, Per-percentil 75.

A comparação entre os valores observados no pré operatório, em comparação com os do pós operatório mostrou que houve diminuição da glicemia, do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do ácido úrico. Em contrapartida houve aumento do HDL-colesterol após a cirurgia.

3.6 FUNÇÃO ENDOTELIAL, ESPESSAMENTO MÉDIO INTIMAL E PCR-US

Como pode ser observado nas tabelas 10 e 11, houve melhora significativa tanto em relação à vasodilatação endotélio dependente-fluxo

mediada (VFM) como em relação à vasodilatação endotélio independente (dilatação pós-nitrato), às taxas de PRC-us e à espessura médio-intimal.

Tabela 10. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas da função endotelial no tempo pré e pós cirurgia (testes t- pareado ou de Wilcoxon)

	Média		IC(95%)		Mediana		IIQ		Valor de p
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
% dilatação VFM*	7,4	18,9	5,7 - 9,1	16,7 – 21,0	7,2	17,2	2,9 – 10,5	13,5 - 24,1	*< 0,00001*
% nitrato	17,4	22,9	15,4 - 19,3	20,8 – 25,1	15,8	23,1	12,5 – 21,4	17,8 - 27,3	*< 0,00001*
PCR	1,01	0,28	0,77 - 1,24	0,19 - 0,36	0,83	0,18	0,53 – 1,5	0,05 - 0,5	*< 0,00001*
Bcarotesp (mm)	0,74	0,52	0,70- 0,78	0,49 - 0,52	0,80	0,50	0,60 - 0,80	0,47 - 0,60	*< 0,00001*

** test t pareado VFM-vasodilatação fluxo mediada ou endotélio dependente; % nitrato-vasodilatação endotélio independente; Bcarotesp-medida da espessura médio intimal medida em modo B no ultrassom.*

Tabela 11. Diferença relativa das medidas da função endotelial

Diferença relativa	N	Média	DP	Per 25	Mediana	Per 75
Δ % dilatação VFM (%)	47	140,69	352,80	21,36	81,74	293,41
Δ nitrato (%)	47	47,13	74,50	0,49	31,09	54,69
Δ PCR (%)	47	-65,16	41,23	-92,92	-78,32	-58,86
Δ Bcarotesp (%)	47	-26,62	20,90	-44,44	-29,29	-13,84

A média do percentual de vasodilatação endotélio dependente antes da cirurgia era de 7,4% e após cirurgia aumentou para 18,8%, diferença absoluta de 11,4%, conforme mostra o gráfico 3.

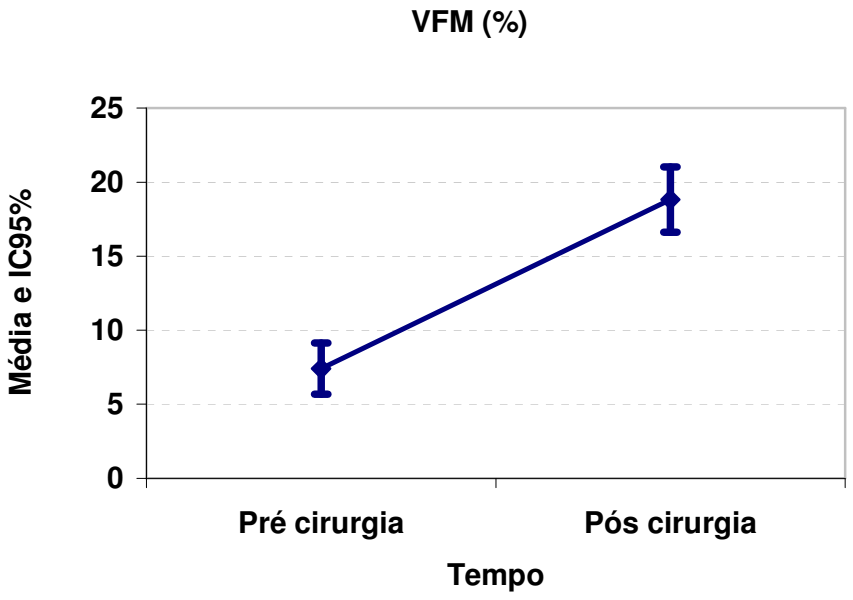

Gráfico 3 – Porcentagem de vasodilatação fluxo mediada.

O percentual de dilatação pós-nitrato também apresentou acréscimo significativo, em média, aumentou de 17,4% para 22,9% (aumentou 5,5%), conforme gráfico 4.

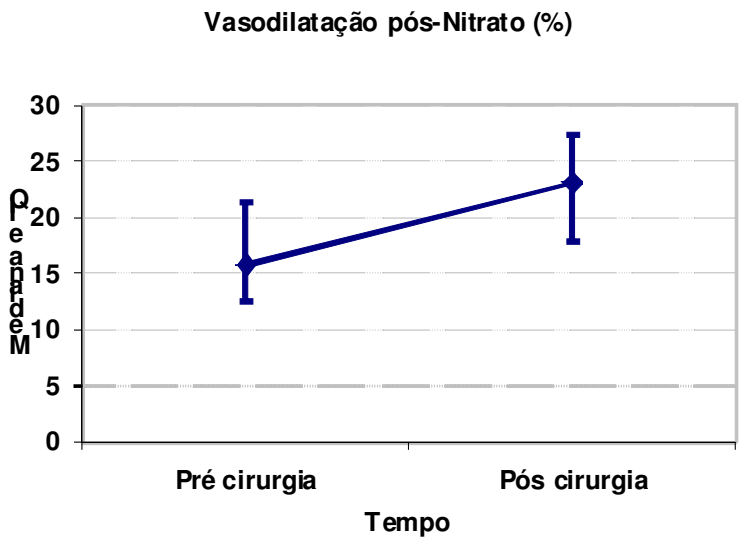

Gráfico 4 – Percentual de dilatação pós-nitrato antes e depois da cirurgia.

As taxas de PCR-us apresentaram diminuição após a cirurgia bariátrica; houve redução da mediana, que era 0,83mg/dL antes da cirurgia, para 0,18 mg/dL após a cirurgia (gráfico 5).

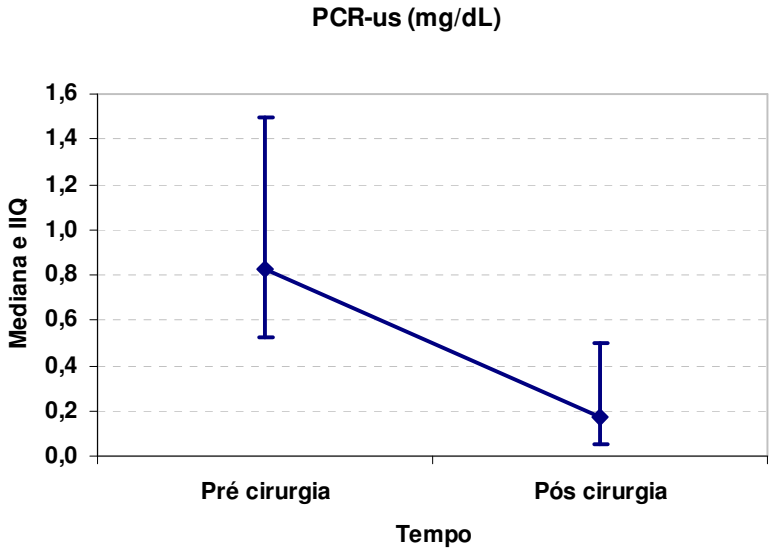

Gráfico 5 – Taxas de PCR-us antes e depois da cirurgia.

Houve também redução na espessura médio-intimal, a mediana no pré-operatório era de 0,8mm e passou para 0,5mm no pós-operatório (gráfico 6).

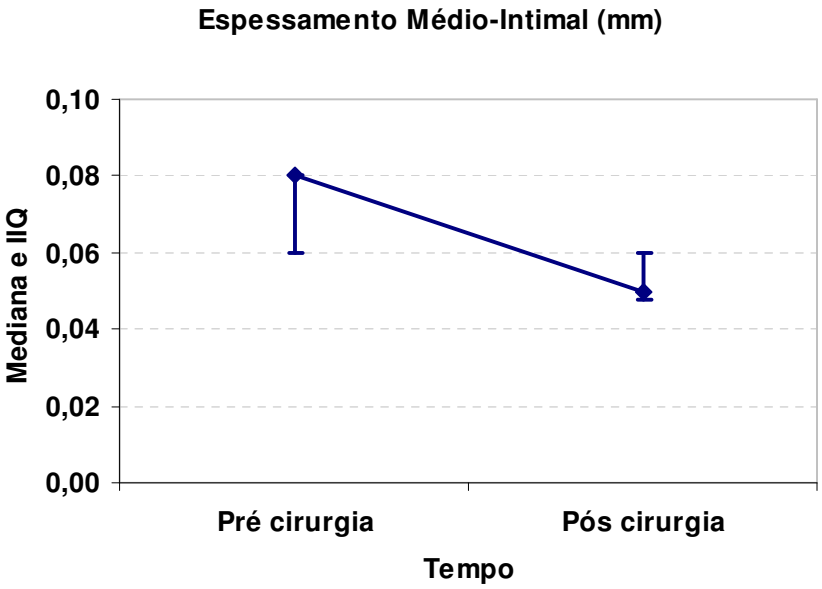

Gráfico 6 – Espessura médio-intimal carotídea antes e depois da cirurgia (mm).

A tabela 12 mostra a relação entre as medidas de função endotelial, antes e após a cirurgia, avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Tabela 12. Correlação entre medidas de função endotelial

			Pré-Cirurgia			Pós-Cirurgia			
			% nitrato	PCR	Bcarotesp	% dilatação VFM	% nitrato	PCR	Bcarotesp
Pré	**% dilatação VFM**	**r**	**0,381**	-0,040	-0,067	**0,093**	0,113	-0,005	0,119
		p	***0,002***	0,752	0,594	**0,537**	0,456	0,976	0,429
	% nitrato	**r**		-0,007	-0,173	**0,347**	**0,232**	-0,105	-0,126
		p		0,957	0,179	***0,023***	**0,134**	0,514	0,420
	PCR	**r**			**-0,251**	-0,114	-0,077	**0,420**	0,178
		p			***0,045***	0,457	0,616	***0,005***	0,242
	Bcarotesp	**r**				-0,009	**-0,286**	-0,209	**-0,130**
		p				0,954	**0,054**	0,173	**0,390**
Pós	**% dilatação VFM**	**r**					**0,747**	**-0,281**	-0,206
		p					***< 0,0001***	**0,064**	0,170
	% nitrato	**r**						-0,059	-0,167
		p						0,705	0,269
	PCR	**r**							0,183
		p							0,234

r: coeficiente de correlação de Spearman; p: nível descritivo.

Os resultados mostraram alta correlação positiva (r = 0,747, p<0,0001) entre os percentuais de vasodilatação endotélio dependente e independente após a cirurgia, sugerindo que maiores percentuais de VFM implicaram em maiores percentuais de dilatação pós-nitrato. As demais correlações entre as medidas de função endotelial, tanto antes da cirurgia como depois dela, quando significativas, foram correlações consideradas de fraca a moderada.

3.7 VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS

Observou-se melhora significativa do padrão diastólico de enchimento ventricular esquerdo após a cirurgia, pelo aumento da relação E/A.

Dezoito pacientes (72%) que, antes da cirurgia, apresentavam disfunção diastólica do tipo grau I (DDG I), apresentaram função normal após a cirurgia.

Todos os participantes que antes da cirurgia apresentavam padrão diastólico normal permaneceram nessa categoria, conforme a tabela 13.

Tabela 13. Distribuição de frequências do padrão diastólico antes e após a cirurgia

Padrão Diastólico			Pós-cirurgia		Total
			Normal N (%)	DDG I N (%)	
Pré-cirurgia	Normal	N (%)	**22 (100%)**	0 (0%)	22 (49%)
	DDGI	N (%)	18 (72%)	**7 (28%)**	25 (51%)
Total			40 (87,5%)	7 (14,3%)	47

Valor de p do teste de McNemar <0,0001.

As variáveis ecocardiográficas também se encontram destacadas nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Estatísticas descritivas e valor de p do teste de comparação entre as medidas ecocardiográficas, nos tempos pré e pós-cirurgia

	Média		IC(95%)		Mediana		IIQ		Valor de p
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	
DAE	38,1	34,2	37,3 - 38,9	33,5 - 35,0	38	34	36,25 – 40	33 – 36	*< 0,00001*
Dao	26,58	25,5	25,7 - 27,5	24,4 - 26,5	26	25	25 – 28	23 – 27	0,122
DDVE	51,04	47,25	50,1 - 51,1	46,8 - 47,7	50	47	48,25 – 53	46,25 – 48	*< 0,00001*
DSVE	30,38	27,29	29,5 - 31,2	26,8 - 27,8	30	27	28 – 32	26 – 28	*< 0,00001*
Septo	10,29	8,5	9,9 - 10,6	8,3 - 8,7	10	8	9 – 11	8 – 9	*< 0,00001*
Parede post	10,06	8,38	9,7 - 10,4	8,1 - 8,6	10	8	9 – 11	8 – 9	*< 0,00001*
VDF	125,6	104,2	120,0 – 131,2	101,8 – 106,6	123,8	102,3	111,5 – 135,3	101,1 - 107,6	*< 0,00001*
VSF	36,99	28,08	34,3 - 39,7	26,7 - 29,5	35	27,02	29,5 - 40,9	24,6 - 29,5	*< 0,00001*
FEV	0,72	0,71	0,72 - 0,71	0,74 - 0,73	0,74	0,73	0,73 - 0,72	0,74 - 0,73	*0,033*
Massa	197.46	139.3	183,8 – 211,1	133,2 – 145.3	186,0	140.8	156,7 – 225.3	125.6 – 151.3	*<0,00001*
Rel. esp/diam*	0,4000	0,36	0,39 - 0,41	0,35 - 0,36	0,4	0,35	0,38 - 0,42	0,34 - 0,38	*< 0,0001*
Índice massa*	89.4	75.2	83.6 - 95,3	72.1 – 78.4	83.3	75.1	71,7 – 105.8	66.9 – 81.9	*<0,0001*

Teste t de Student pareado; Reldesp/diam = espessura relativa de parede.

Tabela 15. Diferença relativa das medidas ecocardiográficas

Diferença relativa	N	Média	DP	Per 25	Mediana	Per 75
Δ DAE (%)	47	-9,74	8,12	-15,29	-10,53	-4,97
Δ Dao (%)	47	-3,31	14,93	-14,34	-3,92	6,70
Δ DDVE (%)	47	-7,12	5,84	-10,74	-6,12	-4,08
Δ DSVE (%)	47	-9,45	9,20	-15,63	-9,53	-3,60
Δ Septo (%)	47	-16,81	8,66	-25,00	-18,18	-10,28
Δ Parede post (%)	47	-15,81	10,68	-27,27	-18,18	-10,28
Δ VDF (%)	47	-15,52	12,74	-24,14	-15,35	-8,17
Δ VSF (%)	47	-20,52	20,11	-34,30	-22,44	-8,35
Δ FEVE (%)	47	3,34	5,85	-0,05	3,96	4,83
Δ Massa (%)	47	-27,61	48,49	-65,73	-18,20	5,97
Δ Rel esp/diam (%)	47	-10,57	9,06	-17,76	-11,46	-6,06
Δ Índice Massa (%)	47	13,24	35,72	-13,00	9,33	39,38

Após a cirurgia, houve diminuição significativa do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo em comparação com o pré-operatório. A espessura da parede septal foi a outra medida que apresentou diminuição significativa após a cirurgia. A parede posterior também sofreu alterações após o procedimento cirúrgico e a massa do ventrículo esquerdo também reduziu após a cirurgia bariátrica, com a mediana passando de 186,0g antes da cirurgia para 140,8g depois da cirurgia.

A massa do ventrículo esquerdo foi indexada pela superfície corpórea, e os critérios considerados normais são: 95g/m^2 para mulheres e 115g/m^2 para homens[106]. A presença ou não de hipertrofia (HVE), e a sua classificação[106] (quatro classes) estão representadas no gráfico 7, em que se observa que a maioria dos pacientes era normais (23 pacientes), 9 pacientes apresentaram hipertrofia concêntrica, 11 hipertrofia excêntrica e 4 com remodelamento concêntrico.

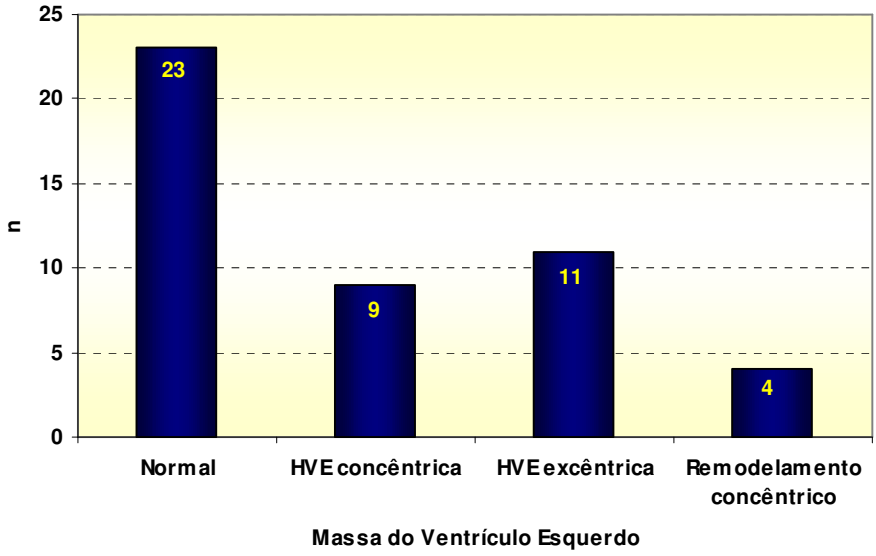

Gráfico 7 – Número de pacientes conforme a massa do ventrículo esquerdo pré-cirurgia, indexada pela superfície corpórea antes da cirurgia.

Os valores obtidos para a indexação da massa do VE pela superfície corpórea tornaram-se normais, após a cirurgia, em todos os pacientes.

Conforme proposto pela literatura foi utilizado também o critério relação da massa do ventrículo esquerdo pela altura ao quadrado (56). Os valores estabelecidos como normais são de 77,7g/m^2 para homens e 69,8g/m^2 para mulheres. Os resultados antes da cirurgia estão expressos no gráfico 8 onde mostra que 20 pacientes eram normais, 11 apresentaram HVE concêntrica, 14 HVE excêntrica e 2 com remodelamento concêntrico.

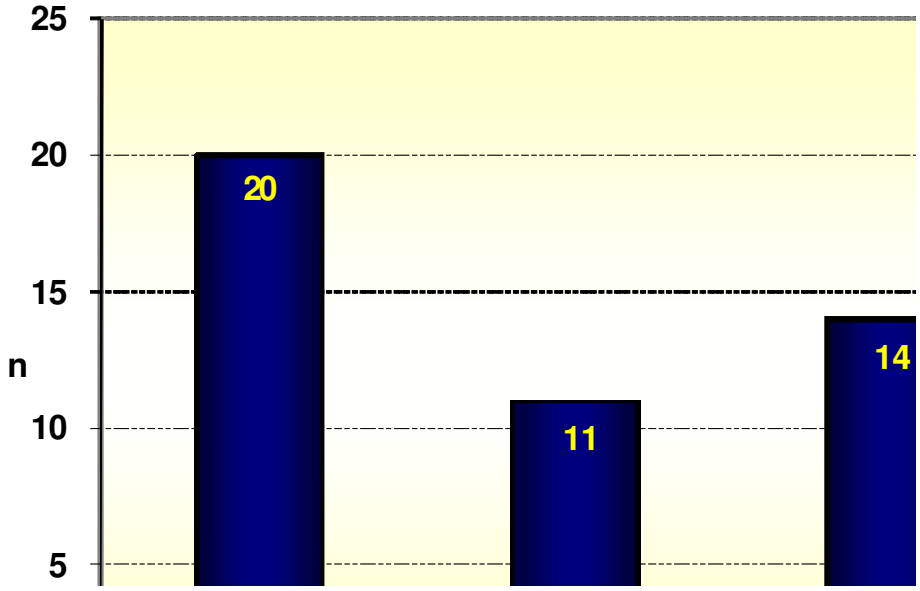

Gráfico 8 – Número de pacientes conforme a massa do ventrículo esquerdo pré-cirurgia, indexada pela altura ao quadrado antes da cirurgia.

No pós operatório, houve mudanças no padrão da hipertrofia, pois 46 pacientes tornaram-se normais e apenas 1 paciente permaneceu com hipertrofia excêntrica.

3.8 DIFERENÇAS RELATIVAS (Δ (%)) DAS MEDIDAS DE FUNÇÃO ENDOTELIAL, ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL E PCR-US

Foram evidenciadas após a cirurgia, diferenças significativas de medidas antropométricas, frequência cardíaca, dados pressóricos, exames laboratoriais, ecocardiográficos e função endotelial. Para verificarmos, se a amplitude dessas diferenças encontradas nas medidas de função endotelial teve relação com história prévia e com a amplitude das diferenças significativas de medidas antropométricas, frequência cardíaca, dados pressóricos, exames laboratoriais e

ecocardiográficos, também foi aplicado o teste de correlação de Spearman (Tabelas 16 e 17). Foram observadas as correlações entre as diferenças relativas das medidas antes e após a cirurgia (Δ (%)).

Tabela 16. Valores de p dos testes de comparação e correlação das medidas Δ% de função endotelial e história prévia

	Δ % dilatação VFM (%)	Δ nitrato (%)	Δ PCR (%)	Δ Bcarotesp (%)
Idade[S]	0,187	0,359	0,882	0,981
Sexo [M-W]	0,195	0,317	0,094	0,085
Raça[M-W]	0,179	0,873	0,898	0,582
Dispneia[M-W]	0,221	0,339	0,261	0,496
HAS[M-W]	***0,014***	0,862	0,508	0,349
Dislipidemia[M-W]	0,338	0,125	0,790	0,067
Edema MMII[M-W]	1,000	0,511	0,066	0,165
Tabagismo[K-W]	0,320	0,177	0,608	0,329
Obesidade[K-W]	0,804	0,185	0,341	0,201
Alguma Cirurgia Prévia[M-W]	0,563	0,460	0,917	0,799
Medicação[K-W]	0,117	0,682	0,478	0,809
Medicação antes e após cirurgia[K-W]	0,117	0,198	0,451	0,742

S: teste de correlação de Spearman, M-W: teste de Mann-Whitney; K-W: teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 17. Correlação entre as Δ% das medidas de função endotelial e medidas antropométricas, de frequência cardíaca e dados pressóricos, de exames laboratoriais e ecocardiográficas

		Δ %dilatação VFM (%)	Δ Nitrato (%)	ΔPCR (%)	Δ Bcarotesp (%)
Δ Peso (%)	R	0,0430	0,0720	0,2970	0,1850
	P	0,7850	0,6480	0,0530	0,2190
Δ SC (%)	R	0,0500	0,0500	0,2600	0,1610
	P	0,7500	0,7500	0,0920	0,2850
Δ IMC (%)	R	0,0520	0,0510	0,2930	0,1930
	P	0,7450	0,7500	0,0600	0,2050
Δ Pescoço (%)	R	**-0,3530**	-0,1330	0,0040	**0,3350**
	P	***0,0200***	0,3940	0,9780	***0,0230***
Δ Cintura (%)	R	-0,2170	-0,2220	0,2530	0,2900
	P	0,1620	0,1520	0,1020	0,0510
Δ FC (%)	R	0,1010	0,0940	-0,2080	-0,1430
	P	0,5180	0,5480	0,1820	0,3440
Δ PAS (%)	R	-0,1580	-0,2500	0,0530	**0,3030**
	P	0,3120	0,1050	0,7370	***0,0400***

continua

					continuação
Δ PAD (%)	R	-0,1040	-0,1090	0,2200	0,2240
	P	0,5060	0,4850	0,1560	0,1350
Δ PAM (%)	R	-0,1160	-0,1400	0,1790	**0,2920**
	P	0,4600	0,3700	0,2510	***0,0490***
Δ Glicemia (%)	R	-0,1180	-0,1660	-0,1860	-0,0890
	P	0,4640	0,3010	0,2330	0,5670
Δ Colesterol total (%)	R	0,0590	0,1290	-0,0660	0,1010
	P	0,7160	0,4290	0,6760	0,5210
Δ LDL (%)	R	0,2060	0,2630	-0,0980	0,1270
	P	0,2200	0,1210	0,5530	0,4410
Δ HDL (%)	R	-0,1860	0,0260	-0,1970	-0,1440
	P	0,2700	0,8820	0,2290	0,3820
Δ Plaqueta (%)	R	-0,2640	0,1880	-0,0240	0,1040
	P	*0,1040*	0,2520	0,8840	0,5110
Δ Ácido Úrico (%)	R	-0,1220	-0,1050	-0,0620	0,0430
	P	0,4550	0,5200	0,6950	0,7860
Δ Ureia (%)	R	-0,2130	-0,2430	-0,2000	0,0130
	P	0,1880	0,1300	0,1990	0,9340
Δ Creatinina (%)	R	-0,1210	-0,1180	-0,1620	-0,0540
	P	0,4570	0,4680	0,3000	0,7330
Δ Triglicérides (%)	R	-0,2240	-0,2490	-0,0690	0,0460
	P	0,1830	0,1370	0,6710	0,7780
Δ DAE (%)	R	-0,0560	-0,1840	0,0990	0,0810
	P	0,7200	0,2360	0,5270	0,5920
Δ DDVE (%)	R	-0,0430	-0,2930	0,0840	0,2360
	P	0,7830	0,0570	0,5920	0,1140
Δ DSVE (%)	R	-0,0500	-0,1590	0,1450	0,2080
	P	0,7520	0,3080	0,3520	0,1660
Δ Septo (%)	R	-0,1000	-0,2780	0,1080	0,1610
	P	0,5220	0,0710	0,4920	0,2850
Δ Parede posterior (%)	R	-0,1100	-0,2730	0,0620	0,0490
	P	0,4820	0,0760	0,6920	0,7460
Δ VDF (%)	R	-0,0260	-0,2980	0,0850	0,2200
	P	0,8690	0,0550	0,5940	0,1460
Δ VSF (%)	R	-0,0420	-0,1670	0,1410	0,2010
	P	0,7910	0,2910	0,3740	0,1850
Δ FEVE (%)	R	0,0610	0,0830	-0,0860	-0,1660
	P	0,7020	0,6000	0,5860	0,2770
Δ Massa (%)	R	-0,1430	-0,1870	-0,0050	0,0440
	P	0,3680	0,2360	0,9760	0,7720
Δ rel esp/diam (%)	R	0,1780	0,2180	**-0,4060**	-0,1930
	P	0,3660	0,2650	***0,0260***	0,2990
Δ Índice massa(%)	R	-0,1120	-0,1910	-0,0320	0,0290
	P	0,4800	0,2250	0,8380	0,8510

continuação

Nota-se, na tabela 16, que das medidas avaliadas e dos fatores históricos, somente a hipertensão teve efeito no aumento de VFM após a cirurgia, neste caso a Δ dilatação VFM (%) foi significativamente menor nos

hipertensos. Os hipertensos apresentaram Δ dilatação VFM (%) médio = 35%; mediano = 63% e DP = 364% enquanto estas medidas nos não hipertensos foram: 287%, 231% e 284%, respectivamente, resultados que mostram maior acréscimo de VFM nos não hipertensos.

Pelos resultados da tabela 17, a diferença relativa antes e após a cirurgia da função endotelial não teve relação significativa com as diferenças relativas da maioria das demais medidas avaliadas embora a cirurgia tenha tido efeito significativo de melhora em todas elas. Observamos somente que a Δ dilatação VFM (%) e Δ Bcarotesp (%) apresentaram fraca correlação com Δ pescoço (%), sugerindo que maiores acréscimos do percentual de dilatação VFM e maiores decréscimos de Bcarostep (espessamento médio-intimal) implicaram nas maiores diminuições do diâmetro do pescoço. Ainda foi observada fraca correlação de Δ Bcarotesp (%) com ΔPAS (%) e Δ PAM (%) sugerindo que maiores decréscimos de Bcarostep indicaram maiores decréscimos de PAS e PAM. A queda da PCR (%) apresentou moderada correlação com Δ rel esp/diam (%), neste caso, as maiores quedas de PCR implicaram nas menores quedas de rel esp/diam.

Portanto, de modo geral, podemos dizer que, de alguma forma, a melhora de VFM após a cirurgia esteve associada a não hipertensão e ao decréscimo da medida do pescoço; Bcarotesp ao decréscimo da medida do pescoço e PA e, PCR com a relação esp/diam.

3.9 FATORES E COVARIÁVEIS DE EFEITO NAS MEDIDAS DE FUNÇÃO ENDOTELIAL, ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL E PCR-US ANTES E APÓS A CIRURGIA

Para identificarmos os fatores e covariáveis de efeito nas medidas de função endotelial, nitrato, espessamento médio intimal e PCR-us, as correlações de Spearman, para as medidas quantitativas, e comparações isoladas entre categorias de variáveis qualitativas – testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (análises univariadas) foram aplicados para os pacientes que sofreram cirurgia (Tabela 18).

Tabela 18. Resultados da avaliação da comparação (valor de p) e correlação de Spearman (r e valor de p) entre as medidas de função endotelial e demais covariáveis avaliadas antes e após a cirurgia

		Pré-Cirurgia				Pós-Cirurgia			
		% dilatação VFM	% nitrato	PCR	Bcarotesp	% dilatação VFM	% nitrato	PCR	Bcarotesp
Sexo	P	0,909	0,284	0,483	0,813	0,198	0,258	***0,027***	***0,005***
Raça	P	**0,054**	0,542	0,272	0,765	0,476	0,253	0,851	0,718
Dispneia	P	0,655	0,942	0,472	0,625	0,648	0,339	0,503	0,136
HAS	P	0,878	0,847	0,776	0,202	**0,070**	0,275	0,591	0,552
Dislipidemia	P	0,837	0,555	0,544	0,367	0,579	0,143	0,373	0,171
Edema MMII	P	0,925	0,467	0,729	0,780	0,608	0,668	*0,113*	0,084
Tabagismo	P	0,505	0,585	0,837	0,483	**0,058**	0,285	0,440	0,989
Obesidade	P	0,594	0,257	0,258	0,067	0,576	0,426	0,534	0,567
Cirurgia prévia	P	0,484	0,913	0,529	0,184	0,850	0,762	0,791	0,278
Medicação	P	0,852	0,212	0,864	0,657	0,181	0,293	0,625	0,705
Alguma complicação	P	-	-	-	-	0,589	0,346	0,282	0,327
Medicamentos antes e após cirurgia	P	-	-	-	-	*0,099*	0,349	0,346	0,837
Idade	R	-0,223	***-0,530***	-0,057	0,034	***-0,415***	***-0,324***	-0,012	0,028
	P	0,132	***< 0,0001***	0,708	0,818	***0,004***	***0,028***	0,939	0,854
Peso	R	0,034	0,007	0,236	-0,024	0,001	0,082	***0,439***	0,103
	P	0,820	0,962	0,115	0,875	0,996	0,590	***0,003***	0,496
SC	R	0,053	-0,002	0,222	-0,061	0,002	0,098	***0,470***	0,149
	P	0,723	0,992	0,139	0,682	0,988	0,516	***0,001***	0,325
IMC	R	0,044	-0,017	0,184	0,113	0,023	0,059	0,287	-0,055

continua

						Continuação			
	P	0,770	0,912	0,221	0,450	0,883	0,700	0,062	0,718
Pescoço	R	-0,260	0,038	***0,361***	-0,007	-0,135	-0,178	0,170	***0,311***
	P	0,078	0,808	***0,014***	0,963	0,372	0,237	0,271	***0,036***
Cintura	R	-0,055	-0,101	0,132	0,002	**-0,329**	-0,271	***0,408***	0,194
	P	0,714	0,515	0,382	0,987	**0,026**	0,069	***0,006***	0,197
FC	R	-0,057	0,233	-0,137	0,068	0,206	0,039	-0,072	0,108
	P	0,705	0,127	0,365	0,650	0,170	0,796	0,642	0,474
PAS	R	-0,199	-0,103	-0,063	0,200	-0,152	-0,163	0,116	0,101
	P	0,181	0,505	0,676	0,179	0,312	0,278	0,454	0,503
PAD	R	-0,212	-0,140	0,062	0,110	-0,243	-0,106	***0,407***	0,201
	P	0,153	0,364	0,683	0,460	0,104	0,484	***0,006***	0,181
PAM	R	-0,198	-0,154	0,023	0,156	-0,257	-0,171	***0,358***	0,191
	P	0,181	0,320	0,881	0,294	0,085	0,256	***0,017***	0,204
Glicemia	R	-0,096	-0,262	0,104	-0,054	-0,045	0,022	0,188	0,177
	P	0,520	0,086	0,494	0,716	0,773	0,887	0,221	0,250
Colesterol total	R	***-0,358***	-0,175	0,078	-0,073	0,015	0,277	0,222	0,119
	P	***0,014***	0,262	0,608	0,629	0,923	0,068	0,147	0,443
LDL-c	R	***-0,310***	-0,057	0,068	0,017	-0,024	0,238	***0,325***	0,245
	P	***0,043***	0,725	0,663	0,912	0,877	0,124	***0,033***	0,113
HDL-c	R	-0,059	-0,201	-0,266	-0,039	***0,330***	***0,322***	-0,228	***-0,346***
	P	0,711	0,220	0,088	0,804	***0,031***	***0,035***	0,141	***0,023***
Plaqueta	R	-0,163	0,092	-0,051	-0,032	0,104	0,173	0,094	0,108
	P	0,279	0,559	0,738	0,832	0,505	0,266	0,550	0,492
Ác. Úrico	R	-0,021	-0,197	0,006	-0,004	-0,169	-0,146	0,146	0,048
	P	0,891	0,205	0,968	0,979	0,272	0,344	0,345	0,757
Ureia	R	-0,208	***-0,381***	-0,013	0,260	-0,135	-0,223	-0,117	-0,011
	P	0,165	***0,012***	0,934	0,081	0,381	0,146	0,451	0,943
Creatinina	R	-0,037	-0,285	-0,002	-0,139	0,053	-0,073	0,088	0,143
	P	0,808	0,064	0,989	0,355	0,731	0,637	0,571	0,353
TRIGL	R	-0,274	-0,231	0,168	-0,071	-0,252	-0,095	0,129	0,028
	P	0,065	0,135	0,264	0,641	0,111	0,555	0,421	0,860
DAE	R	0,145	0,052	0,118	0,031	0,000	-0,005	0,272	0,076
	P	0,330	0,738	0,434	0,836	0,999	0,975	0,074	0,616
DDVE	R	0,006	0,045	-0,108	0,106	-0,100	-0,201	0,214	0,094
	P	0,966	0,773	0,476	0,478	0,508	0,181	0,163	0,533
DSVE	R	0,000	0,056	-0,075	0,150	-0,249	-0,178	0,242	0,025
	P	0,998	0,716	0,621	0,314	0,095	0,236	0,113	0,869
Septo	R	0,085	-0,079	0,198	0,167	-0,137	-0,169	***0,387***	0,157
	P	0,568	0,612	0,188	0,262	0,362	0,263	***0,009***	0,298
Parede post	R	0,112	-0,043	0,157	0,177	-0,169	-0,145	***0,344***	0,105
	P	0,454	0,784	0,296	0,234	0,263	0,336	***0,022***	0,488
VDF	R	0,006	0,045	-0,108	0,106	-0,106	-0,203	0,230	0,108
	P	0,966	0,773	0,476	0,478	0,487	0,182	0,137	0,482
VSF	R	0,000	0,056	-0,075	0,150	-0,254	-0,182	0,265	0,037
	P	0,998	0,716	0,621	0,314	0,092	0,232	0,087	0,808
FEVE	R	-0,014	-0,028	0,043	-0,183	0,245	0,113	-0,224	-0,005

continua

						Continuação			
	P	0,928	0,858	0,778	0,219	0,104	0,461	0,148	0,976
Massa	R	0,079	-0,026	0,092	0,136	***-0,295***	***-0,328***	0,131	0,003
	P	0,596	0,867	0,542	0,363	***0,047***	***0,026***	0,397	0,986
Relesp/diam	R	0,142	-0,093	0,273	0,087	-0,094	-0,194	-0,292	0,024
	P	0,341	0,548	0,067	0,561	0,614	0,295	0,117	0,898
Índice massa	R	0,052	-0,008	-0,028	0,194	-0,222	-0,285	-0,121	-0,064
	P	0,734	0,959	0,857	0,197	0,138	0,054	0,432	0,672

Antes da cirurgia, o % do VFM teve correlação negativa significativa com o colesterol total e com o LDL-colesterol, de forma moderada, sugerindo que maiores percentuais de VFM estiveram relacionados a valores mais baixos de colesterol total e LDL-colesterol. O % da vasodilatação endotélio independente também esteve correlacionado, de forma negativa e moderada, com a idade e ureia antes da cirurgia. Maiores valores de PCR estiveram relacionados moderadamente a maiores valores de diâmetro do pescoço, enquanto a espessura da carótida (Bcarotesp) não mostrou evidência de efeito de fatores e covariáveis antes da cirurgia.

Resultados apresentados nas seções anteriores mostraram melhoras significativas das medidas do endotélio depois do procedimento cirúrgico e, também a existência de relação direta significativa com medidas de tamanho do pescoço e hipertensão.

Ao observarmos as medidas do endotélio depois do procedimento cirúrgico, nota-se que, mesmo após a melhora, existem fatores e covariáveis de efeito nestas medidas (Tabela 18). Os homens apresentaram maiores valores de PCR e Bcarostesp em relação às mulheres. Pacientes mais velhos apresentaram menores percentuais de vasodilatação dependente e independente do endotélio. Aqueles de maior peso e maior superfície corpórea

apresentaram maiores valores de PCR-us. O tamanho do pescoço teve efeito positivo na Bcarotesp. O diâmetro da cintura teve efeito negativo em %VFM e positivo na PCR. A pressão arterial diastólica e média, LDL-colesterol, septo e parede posterior também tiveram efeito positivo na PCR. O HDL-colesterol teve efeito positivo em % vasodilatação endotélio-dependente e independente e negativo na PCR. Pacientes com maior massa apresentaram menores %VFM e %nitrato. Todas estas correlações foram moderadas.

Como foram observados efeitos de diversas variáveis nas medidas do endotélio após a cirurgia, modelos lineares generalizados foram ajustados com o objetivo de identificar os fatores e covariáveis de efeito, juntamente presentes, nas medidas da função endotelial, espessamento médio intimal e PCR-us, após a cirurgia. Como a função endotelial mostrou forte correlação com o % de nitrato após a cirurgia, o modelo foi ajustado somente para %VFM. Os critérios para entrada no modelo foram relevância das medidas e/ou valor de p<0,10.

Os modelos finais ajustados para avaliarmos os efeitos das covariáveis em %VFM, PCR e Bcarotesp estão apresentados nas tabelas 19, 20 e 21 abaixo citadas.

Tabela 19. Resultados do Modelo Linear Final (distribuição normal) para % VFM após cirurgia

% de dilatação VFM pós-cirurgia	**Efeito**	**Erro Padrão**	**IC95%**	**Valor de p**
Intercepto	44,50	11,84	20,51 ; 68,49	0,0052
HAS	-3,72	2,06	-7,89 ; 0,44	0,0783
Tabagismo	-5,60	2,29	-10,25 ; - 0,96	***0,0194***
HDL	0,16	0,09	-0,03 ; 0,35	0,0912
Cintura	-0,22	0,11	-0,43 ; 0,00	0,0510
Idade	-0,22	0,10	-0,42 ; -0,03	***0,0246***

Após a cirurgia, o tabagismo e a idade tiveram efeitos significativos negativos no %VFM. Pacientes ex-fumantes ou que fumavam diminuíram a média de %VFM em 5 unidades e a cada aumento de um ano na idade diminuiu a média em 0,26. Fracas evidências (p<0,10) de efeito negativo no % VFM também foram observadas na hipertensão e cintura e positivo no HDL.

Tabela 20. Resultados do Modelo Linear Generalizado Final (distribuição gama e função de ligação logarítmica) para PCR após a cirurgia

PCR	**Efeito**	**Erro Padrão**	**IC95%**	**Valor de p**
Intercepto	-10,84	3,1656	-17,04 ; -4,64	0,001
Cintura	**0,047**	**0,018**	**0,012 ; - 0,081**	**0,008**
PAM	**0,054**	**0,031**	**-0,006 ; 0,114**	**0,080**

A circunferência da cintura, após a cirurgia, teve efeito positivo significativo na PCR. O aumento da cintura a cada 1cm aumentou a média em 4,8% (exp (0,047) = 1,048). Fracas evidências (p<0,10) de efeito positivo da PAM na PCR também foram observadas.

Tabela 21. Resultados do Modelo Linear Generalizado Final (distribuição gama e função de ligação logarítmica) para Bcarotesp após a cirurgia

Bcarotesp	**Efeito**	**Erro Padrão**	**IC95%**	**Valor de p**
Intercepto	-2,54	0,12	-2,78 ; -2,30	< 0,0001
Sexo Feminino	**-0,228**	**0,092**	**-0,408 ; - 0,047**	**0,013**
HDL	**-0,004**	**0,003**	**-0,009 ; 0,000**	**0,077**

Ao observar os pacientes após a cirurgia, verificamos que o sexo feminino teve efeito negativo significativo na Bcarotesp, ou seja, desse modo, foram

observadas no sexo feminino diminuição da média de Bcarotesp em 20,4% (1 – exp(-0,277) = 0,2039) e fracas evidências ($p<0,10$) de efeito negativo de HDL-colesterol em Bcarotesp.

4. DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença metabólica de prevalência crescente, atingindo proporções epidêmicas, sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Está relacionada ao risco aumentado de numerosas doenças, tais como: diabete melito, dislipidemia, hipertensão arterial, artropatias, neoplasias estrógeno-dependentes, esteatose hepática, apneia do sono e outras (17;18).

São de suma importância os benefícios que ocorrem após a perda significativa de peso, mesmo apenas com dieta, como demonstrou o estudo de Ziccardi et al. (123), que observaram mulheres pós-menopausa submetidas a programa para redução de peso em um ano, com perda de pelo menos 10%. Elas apresentaram diminuição de citocinas inflamatórias plasmáticas e melhora da função vascular à infusão de L-arginina.

Nosso estudo mostrou que portadores de obesidade mórbida, após a cirurgia bariátrica, apresentaram significante melhora da função endotelial fluxo dependente, do processo inflamatório avaliado pela PCR-us, da espessura médio-intimal das carótidas e de variáveis ecocardiográficas.

Nota-se que, embora a cirurgia tenha determinado efeito significativo de melhora na maioria das medidas observadas, a amplitude da variação antes e após a cirurgia da função endotelial, de forma geral, não teve relação significativa com a amplitude das variações das demais medidas, a não ser por fracas correlações com diferenças relativas do tamanho do pescoço, PAS, PAM e relação esp/diam. Este dado sugere que o grau de melhora da função endotelial não dependeu diretamente do quanto melhoraram as outras medidas,

o que de alguma forma nos induz a pensar que a cirurgia bariátrica foi a responsável pela melhora da função endotelial e que outros tratamentos aplicados às medidas antropométricas, frequência cardíaca, medidas pressóricas, laboratoriais e ecocardiográficas, poderiam não implicar na melhora da função endotelial na ausência de cirurgia (exemplo: não foi o quanto abaixou de LDL-colesterol que explicou o quanto aumentou o %VFM, porém houve melhora significativa, nos dois casos após a cirurgia).

O procedimento cirúrgico tem sido a única alternativa para muitos pacientes com obesidade, principalmente no que diz respeito aos indivíduos com obesidade mórbida (índice de massa corpórea >40kg/m^2), que já utilizaram outros métodos de emagrecimento sem eficácia.

O termo cirurgia bariátrica refere-se a todos os procedimentos cirúrgicos utilizados para redução de excesso de peso. A cirurgia bariátrica consegue os resultados mais encorajadores para rápida perda de peso e subsequente melhora na morbidade geral e expectativa de vida nos pacientes obesos.

A longo prazo, a cirurgia bariátrica proporciona redução significativa na mortalidade por doença cardíaca, diabete e câncer. Isto significa diminuição em torno de 40% na mortalidade geral e, em menor custo para as instituições de saúde (88).

Em estudo clássico publicado em 2007 (87), 4.047 indivíduos obesos foram acompanhados durante o período de 10 anos e 9 meses. Foram divididos em dois grupos: um com 2.010 participantes, submetidos à cirurgia bariátrica; e outro com 2.037 participantes, que receberam apenas tratamento clínico. Os

autores verificaram que no número de mortes no grupo cirúrgico foi de 101, enquanto no grupo clínico chegou a 129. As principais causas de morte durante esse período foram infarto agudo do miocárdio e câncer, com maior incidência das duas causas no grupo de tratamento clínico. Nesse estudo, foi mostrado que o maior diâmetro do pescoço apresentou Hazard Ratio de 2,14 (1,56-2,92) com 95% CI para aumento na mortalidade.

Em nosso estudo, com acompanhamento dos pacientes durante 12 meses, não houve nenhum caso de mortalidade intraoperatória e pós-operatória, ou seja, a cirurgia foi um procedimento seguro. Ocorreu diminuição significativa da circunferência do pescoço que passou de 42 cm para 34 cm ($p<0,001$) no pós-operatório. No estudo citado de 2007 (87), a medida da circunferência do pescoço foi de 43,4 ± 4,2 no grupo cirúrgico no primeiro exame, ou seja um grupo com medidas semelhantes à nossa em relação a essa medida.

Os dados avaliados em nosso trabalho (pressão arterial, função endotelial, espessura médio intimal das carótidas, PCR-us, parâmetros ecocardiográficos e exames bioquímicos, como perfis glicêmico, lipídico e do ácido úrico) têm importância capital no desenvolvimento de diversos problemas para a saúde, a saber: aterosclerose e suas consequências clínicas, hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca, diabete e suas complicações, além de aumento da mortalidade.

Dados disponíveis na literatura mostram que a obesidade é capaz de alterar os parâmetros avaliados. Assim, função endotelial, espessura íntima média, PCR-us, parâmetros ecocardiográficos, perfis laboratoriais de glicose,

lípides e ácido úrico se mostram alterados em indivíduos obesos. Diante desse conhecimento, a hipótese do estudo foi verificar o impacto da perda de peso de maneira rápida em indivíduos obesos mórbidos sobre a função endotelial avaliada por método não invasivo, espessura médio-intimal da carótida, PCR-us, parâmetros ecocardiográficos e alguns exames bioquímicos.

Neste estudo, tomou-se o devido cuidado na seleção dos pacientes para que realmente se pudesse detectar se o peso corporal de maneira isolada, sem comorbidades hormonais associadas, já levaria à alguma alteração nos parâmetros que analisamos, em especial a função endotelial através do ultrassom de alta resolução, e, se a perda de peso observada após a cirurgia bariátrica, levaria à melhora da mesma.

Este estudo mostrou melhora significativa na vasodilatação endotélio dependente e independente, da espessura médio-intimal avaliada pelo ultrassom das artérias carótidas, no processo inflamatório avaliado pela PCR-us, nos parâmetros ecocardiográficos com redução da massa do ventrículo esquerdo e melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo, dos parâmetros bioquímicos (diminuição da glicemia, do LDL-colesterol, aumento do HDL-colesterol, queda dos níveis de triglicérides e ácido úrico), e mudança na frequência cardíaca e níveis pressóricos. Importante salientar que a opção em avaliar a função endotelial, utilizando o ultrassom, se deve, principalmente, por tratar-se de um método não invasivo, inócuo para o paciente, podendo ser repetido várias vezes, de baixo custo, e que pode ser utilizado como marcador de risco para a investigação de aterosclerose subclínica.

Em estudo realizado em 2009, Lind et al. (124) mostraram que não houve diferença significativa da vasodilatação endotélio dependente entre o grupo de obesos e os controles normais. Porém, nesse estudo, o número de pacientes foi de apenas 19 obesos e 19 pessoas não obesas, e foram incluídos indivíduos diabéticos. Segundo o estudo, que avaliou também os obesos após cirurgia bariátrica, houve melhora na onda de pulso da artéria radial após a cirurgia, sem correlação com as variações de peso, glicemia e perfil lipídico. Entretanto, após a cirurgia, não houve melhora da vasodilatação endotélio dependente.

Já em nosso estudo, com total de 47 pacientes obesos, não diabéticos que realizaram a cirurgia bariátrica, houve melhora significativa da vasodilatação endotélio dependente e independente, perfil inflamatório, queda nos níveis da glicemia após a cirurgia bariátrica, e esta melhora também não foi correlacionada com o peso, glicemia e perfil lipídico.

Em outro estudo, realizado em 2005, por Gokce et al. (125), foram avaliados 41 indivíduos com índice de massa corpórea maior ou igual a 30kg/m^2, divididos em dois grupos, 17 pessoas para tratamento clínico e 24 pessoas para tratamento cirúrgico. O resultado mostrou que houve maior e mais rápida perda de peso, após o procedimento cirúrgico em comparação ao tratamento clínico. A melhora na função endotelial mostrou-se mais eficiente com a terapia cirúrgica (p=0,004-ANOVA), com vasodilatação endotélio dependente de 6,8 ± 4,0% no pré-operatório, e de 10,2% ± 4,0% (p=0,006) no pós-operatório. No tratamento clínico, a função endotelial antes do tratamento era de 7,3 ± 5% e passou para 9,6 ± 4,3% (p=0,008). A melhora na função

endotelial correlacionou-se mais com a queda nas taxas de glicose, sem correlação com os níveis pressóricos e as taxas de lípides. Esse estudo apresentou algumas diferenças em relação ao nosso: menor tamanho da amostra de pacientes operados, além de ter incluído 24% de diabéticos no grupo clínico e 29% de pessoas no grupo cirúrgico, enquanto em nosso estudo nenhum indivíduo era diabético. Em nosso estudo, os exames foram realizados após seis meses da cirurgia, enquanto no outro estudo, eles foram feitos após três meses da cirurgia. Além disso, em nosso trabalho, os pacientes hipertensos, tabagistas ou ex-tabagistas apresentaram menor vasodilatação endotélio-dependente após a cirurgia bariátrica em comparação aos não hipertensos, assim como a idade apresentou efeito negativo, conforme mostraram os resultados, em que com o aumento da idade, menor será a vasodilatação endotélio-dependente no pós-operatório. Em nosso estudo, foram evidenciados com $p<0,10$ de efeito negativo na vasodilatação endotélio-dependente a cintura, e positivo com HDL-colesterol.

Em outro estudo realizado com pacientes adultos com idade média de 35 anos, com variação entre 21 e 52 anos, comparando pacientes antes e após a cirurgia bariátrica, foi demonstrado que houve melhora da função endotélio-dependente avaliada pelo ultrassom da artéria braquial. Ela passou de 5,81 ± 3,25 para 9,01 ± 2,93% após 18 meses de cirurgia. Houve também diminuição do espessamento médio-intimal carotídeo, utilizando o ultrassom de artérias carótidas, além de redução significativa nos níveis de glicemia, colesterol total,

LDL-colesterol, triglicerídeos e aumento nos níveis de HDL-colesterol e melhora nos níveis pressóricos após a cirurgia (91).

Com base nesse estudo (91) mais recente, realizamos nova simulação para o cálculo do tamanho da amostra. Os resultados mostraram uma diferença de 3,2% entre a vasodilatação endotélio-dependente antes e após a cirurgia, e a soma da variação, DP= 6,2%. Considerando uma estatística de teste t-pareado, para nível de significância do teste de 5% e poder de 80%, foi estimado o mínimo de 15 indivíduos, número bem menor do que o incluído em nosso estudo.

No estudo de Sturn (91) realizado na Áustria, com 25 pacientes, os autores mostraram queda em média de 9,9Kg/m^2 no IMC, em período de 18 meses após a cirurgia bariátrica, com melhora da função endotélio-dependente, do espessamento médio-intimal, pressão arterial sistólica, diastólica, média das taxas de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos. Esse estudo não mostrou que a diferença entre a melhora da função endotélio-dependente antes a após a cirurgia e na espessura médio-intimal das carótidas foi relacionada com a melhora dos outros parâmetros avaliados. Eles observaram associação da função endotelial antes da cirurgia com a relação cintura-quadril, diâmetro da gordura visceral, triglicerídeos, e após a cirurgia não houve associação com nenhuma variável. Em relação ao espessamento médio-intimal, esse estudo mostrou associação antes da cirurgia com a idade, sexo, relação cintura-quadril, diâmetro da gordura visceral, glicemia, HDL-colesterol, e triglicerídeos. Após a cirurgia, o espessamento correlacionou-se com idade,

peso, cintura e diâmetro da gordura visceral. Quanto à vasodilatação endotélio-independente não apresentou diferença entre pré e pós-cirurgia.

Diferentemente desse estudo citado, em nossa pesquisa com total de 47 pacientes, a vasodilatação endotélio-dependente melhorou de maneira superior. Enquanto em estudo realizado na Áustria envolvendo 25 pacientes, a vasodilatação dependente do endotélio melhorou de 5,81 ± 3,25 para 9,01 ± 2,93 com $p<0,001$ após a cirurgia, em nosso estudo a mesma passou de 7,41 ± 5,80 para 18,82 ± 7,43 com $p<0,00001$. Observamos também que, a melhora da vasodilatação endotélio-dependente esteve correlacionada com a hipertensão e o diâmetro do pescoço. Os indivíduos não hipertensos apresentaram maior aumento da vasodilatação-dependente em comparação aos hipertensos. E também em alguns pacientes que apresentaram maior queda do diâmetro do pescoço, tiveram maior aumento da vasodilatação endotélio-depedente.

Em nosso estudo, a vasodilatação endotélio-independente também apresentou melhora, enquanto no estudo austríaco isso não ocorreu, com valores de 16,55 ± 5,56 antes da cirurgia e 16,96 ± 4,62 após a cirurgia, com $p=0,483$; observamos que a mesma passou de 17,39 ± 6,14 para 22,90 ± 7,00 no pós-operatório com $p<0,00001$. Uma das hipóteses que poderia explicar a melhora da função endotélio-independente observada em nossa casuística seria a melhora do padrão inflamatório, uma vez que observamos em nossos pacientes, após a cirurgia melhora significativa dos níveis de PCR-us. No estudo citado, os autores não avaliaram o perfil inflamatório dos pacientes, e a vasodilatação endotélio-independente foi realizada em apenas 15 pacientes.

Em relação à espessura médio-intimal, no estudo citado acima, a mesma passou de 0,555 ± 0,086 para 0,524 ± 0,080 após a cirurgia, com $p<0,004$. Já em nosso estudo, a espessura médio-intimal passou de 0,743mm ± 0,131mm para 0,526mm ± 0,102, com $p<0,00001$.

Com relação aos níveis de PCR-us, em outro trabalho realizado em 2008 (88), ocorreu melhora significativa, com atenuação do estresse oxidativo e melhora dos fatores de Won Willebrand após a cirurgia bariátrica.

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, em estudo realizado em 2008, Ippisch et al. (26) acompanharam população de 38 adolescentes, com idades entre 13 e 19 anos, antes e após 10 meses da cirurgia. Nos resultados após a cirurgia, os autores demonstraram queda significativa na massa do ventrículo esquerdo (223 ± 61g antes da cirurgia para 177 ± 45 no pós-operatório), no índice de massa do ventrículo esquerdo ($54g/m^{2,7}$ ± 13 antes da cirurgia para $42g/m^{2,7}$ ± 10 no pós-operatório). Houve diminuição do septo e parede posterior, e melhora significativa da função diastólica após o procedimento cirúrgico. Porém, nesse estudo não houve mudança significativa no diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e na fração de ejeção.

Em nosso estudo, a população foi de 47 pacientes, com idade média de 41 anos, ou seja, com média de idade mais avançada, e com índice de massa corpórea de 46,87 ± kg/m^2 antes da cirurgia e 31,6 ± kg/m^2 após, bem abaixo do estudo feito com a população adolescente, que apresentava índice de massa corpórea de 60 ± $9kg/m^2$ antes da cirurgia, e 40 ± $8kg/m^2$ no pós-operatório. Em relação à função diastólica houve melhora da mesma em nosso estudo, onde 25

(72%) dos pacientes apresentavam disfunção diastólica grau I, e passaram a ter função diastólica normal após a cirurgia, o que mostra que a redução significativa de peso pode levar à melhora desta função.

Muito embora tenhamos demonstrado melhora na função diastólica do ventrículo esquerdo após a cirurgia, é preciso considerar que a redução significativa da frequência cardíaca, por si só, pode alterar o padrão de enchimento do ventrículo esquerdo sem que isto signifique, obrigatoriamente, mudança na referida função diastólica.

Os dados acima sugerem relação no impacto na redução da mortalidade, demonstrado pelo estudo realizado com uma comunidade em 2003 por Redfield et al. (126). Os autores demonstraram que, em um total de 2.042 pacientes randomizados, com idade média de 62,8 anos, índice de massa corpórea de 28,4, onde 20,8% apresentavam disfunção diastólica discreta, a prevalência desta foi maior de acordo com a idade, também foi mais comum em diabéticos, com doença cardiovascular prévia, ou com disfunção sistólica, e que esses pacientes com disfunção diastólica leve em sua maioria eram obesos (38,8%). Nesse estudo, por meio de análise multivariada, a disfunção diastólica correlacionou-se com todas as causas de mortalidade, quando se comparou disfunção diastólica discreta com pessoas com função diastólica normal.

Em outro estudo realizado em 2010 (127), foram incluídos 57 pacientes obesos, com comorbidades associadas, submetidos à cirurgia para redução de peso, comparados com o grupo controle. Após período de 3,6 anos, os resultados mostraram que a massa do ventrículo esquerdo e o índice de massa

do ventrículo esquerdo pela altura reduziram após a cirurgia. Em contrapartida, nos pacientes do grupo controle, essas medidas tiveram aumento no mesmo período.

Em nosso estudo, a justificativa de termos empregado a massa do ventrículo esquerdo (128) indexada pela altura ao quadrado (56), baseia-se no fato de que se for utilizada a relação da massa sobre a superfície corpórea, esta é influenciada pelas mudanças precoces da variável peso, o que poderia levar à falsas interpretações. Diante desta situação, optamos por realizar a relação massa sobre a altura ao quadrado baseado em estudos prévios (128;132).

Em estudo recente (133) realizado nos Estados Unidos, comparou-se indivíduos obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica com o grupo controle de indivíduos obesos graves que não foram submetidos à cirurgia. Após dois anos de seguimento, os autores observaram que o grupo cirúrgico apresentou maiores quedas do índice de massa corpórea, cintura abdominal, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, triglicérides, e LDL-colesterol. Em contrapartida, o grupo cirúrgico apresentou maiores níveis de HDL-colesterol após dois anos. Em relação aos parâmetros ecocardiográficos houve maior queda do índice de massa cardíaca, septo ventricular esquerdo, parede posterior do ventrículo esquerdo e, consequentemente, mudanças no padrão de hipertrofia após a cirurgia. Não houve mudanças no volume do átrio esquerdo após a cirurgia.

Em nosso estudo, avaliamos as medidas estudadas no trabalho citado acima, com indexação da massa ventricular pela altura ao quadrado que

também foi utilizada no estudo acima referido (133), porém diferente do estudo citado que comparou duas populações de obesos com características diferentes, como exemplo a idade; em nosso estudo, o indivíduo foi comparado com ele mesmo, ou seja, não houve diferença de grupos. Além disso, o diâmetro do átrio esquerdo apresentou diminuição estatisticamente significativa após a cirurgia.

5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O conhecimento baseado em vários estudos de que a redução de peso reduz a mortalidade em médio e longo prazo, assim como leva ao controle da hipertensão, diabetes, dislipidemias, e até a suspensão do uso de medicamentos para a hipertensão arterial sistêmica, faz com que a cirurgia bariátrica, hoje, apresente papel de destaque nas diferentes especialidades médicas, entre elas, a endocrinologia e a cardiologia.

Nosso estudo, embora não tenha visado à observação da evolução clínica dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, as informações por ele trazidas sugerem que a longo prazo as melhoras observadas na função endotelial, nas artérias carótidas, no perfil bioquímico, na redução do colesterol total, LDL-colesterol, aumento do HDL-colesterol, diminuição do ácido úrico e da glicemia, mesmo em pacientes não diabéticos, além da melhora do perfil inflamatório, sugerem que os pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica que apresentam grande perda de peso corpóreo, deverão usufruir, como consequência de benefícios clínicos.

As variáveis ecocardiográficas analisadas mostraram que houve diminuição dos diâmêtros cardíacos, com queda da massa ventricular esquerda, melhora da hipertrofia ventricular esquerda e, principalmente, mudança do padrão diastólico, que antes da cirurgia apresentava disfunção diastólica leve e, após a cirurgia, boa parte dos pacientes, não mais apresentavam esta disfunção.

A espessura médio-intimal tem assumido papel de destaque na avaliação da aterosclerose em grandes estudos clínicos randomizados. Entretanto, nas diferentes diretrizes da área de imagem, persiste discussão a respeito da melhor técnica para análise do espessamento médio-intimal. Em nosso estudo, foi empregada a forma manual, que foi capaz de mostrar melhora, com redução do espessamento, mesmo em população saudável, sem placa carotídea prévia, sem aumento da espessura, e que no pós-operatório houve redução significativa, potencialmente diminuindo o risco de doença cardiovascular e AVC (acidente vascular cerebral).

E, finalmente, a função endotelial analisada por meio da ultrassonografia de alta resolução da artéria braquial, método não invasivo, eficaz, barato e que pode ser realizado em qualquer laboratório de imagem por um profissional apto, mostrou resposta significativa após a perda de peso pela cirurgia, tanto a vasodilatação endotélio-dependente, como a independente. Embora nosso estudo não tenha sido delineado para relacionar as melhorias observadas nas diferentes variáveis analisadas após a cirurgia bariátrica com a evolução clínica dos pacientes, ele sugere que essas melhoras possam estar envolvidas na boa evolução clínica observada após a perda de peso em outros estudos.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações, inicialmente, observamos a dificuldade do retorno do paciente, já que o mesmo, não se sentia confortável em aceitar que um dia foi um obeso mórbido, termo que muitos desses pacientes não gostam.

Ao realizar os exames ecocardiográficos houve grande dificuldade na obtenção das imagens para a avaliação das variáveis que estudamos, principalmente na análise da função diastólica, onde realmente a janela ecocardiográfica adequada é fundamental para a avaliação da mesma, além disso, muitos desses pacientes apresentavam-se taquicárdicos no momento da realização do exame, mesmo após permanecerem em repouso por alguns minutos antes da realização dos mesmos.

Na avaliação do espessamento médio-intimal, utilizou-se o método manual, pois não dispunhamos em nossa seção da técnica de detecção borda automática, apesar de este ser reconhecido como mais adequado. Como não pôde ser empregado no início do estudo, continuou-se o estudo por todo o tempo apenas com o método manual.

7. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que pacientes com obesidade grave, submetidos à cirurgia bariátrica e que apresentam perda importante de peso corpóreo apresentam melhora significativa de:

1- Função endotelial avaliada pela reatividade braquial.

2- Espessamento médio-intimal da artéria carótida.

3- Processo inflamatório avaliado pela PCR-us.

4- Perfil bioquímico.

5- Variáveis ecocardiográficas: padrão diastólico, massa ventricular esquerda, diâmetros do átrio esquerdo, diâmetro do ventrículo esquerdo, septo ventricular, parede posterior do ventrículo esquerdo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reference List

(1) Khan LK, Bowman BA. Obesity: a major global public health problem. Annu Rev Nutr 1999;19:xiii-xvii.

(2) Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000 Apr 6;404(6778):635-43.

(3) Scaglione R, Argano C, Di CT, Licata G. Obesity and cardiovascular risk: the new public health problem of worldwide proportions. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004 Mar;2(2):203-12.

(4) Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010 Dec 2;363(23):2211-9.

(5) Bjorntorp P. Obesity - an alarming international problem. Scandinavian Journal of Nutrition 1996;16:434-44.

(6) Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1989 Mar;5(2):83-109.

(7) Simopoulos AP, Van Itallie TB. Body weight, health, and longevity. Ann Intern Med 1984 Feb;100(2):285-95.

(8) Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. JAMA 1980 Feb 1;243(5):443-5.

(9) Malheiros C, Freitas Jr WR. Obesidade no Brasil e no Mundo. São Paulo: Atheneu; 2003.

(10) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010 Jan 20;303(3):235-41.

(11) Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. JAMA 2002 Oct 9;288(14):1758-61.

(12) Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. Am J Clin Nutr 1991 Jun;53(6 Suppl):1561S-5S.

(13) Hill JO, Melanson EL. Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc 1999 Nov;31(11 Suppl):S515-S521.

(14) Jebb SA, Moore MS. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc 1999 Nov;31(11 Suppl):S534-S541.

(15) Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjonneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. Circulation 2008 Jun 17;117(24):3062-9.

(16) Sorensen TI. The changing lifestyle in the world. Body weight and what else? Diabetes Care 2000 Apr;23 Suppl 2:B1-B4.

(17) Robinson S, Franks S. Obesity, infertility, contraception and pregnancy. In: Kopelman PG SM, editor. Clinical Obesity.London: Blackwell Science; 1994. p. 226-47.

(18) Austin H, Austin JM, Jr., Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. Cancer Res 1991 Jan 15;51(2):568-72.

(19) Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. Chest 2001 Aug;120(2):369-76.

(20) Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002 Sep 9;162(16):1867-72.

(21) Halpern A. Referências importantes sobre comorbidades em obesidade. São Paulo: Editora Americana de Publicações; 1999.

(22) Dong C, Sanchez LE, Price RA. Relationship of obesity to depression: a family-based study. Int J Obes Relat Metab Disord 2004 Jun;28(6):790-5.

(23) Zhao G, Ford ES, Li C, Strine TW, Dhingra S, Berry JT, et al. Serious psychological distress and its associations with body mass index: findings from the 2007 Behavioral Risk Factor Surveillance System. Int J Public Health 2009 Jun;54 Suppl 1:30-6.

(24) Fisberg M. Obesidade na infância e adolescência. São Paulo: BYK; 1995.

(25) Steinbeck K, Baur L, Cowell C, Pietrobelli A. Clinical research in adolescents: challenges and opportunities using obesity as a model. Int J Obes (Lond) 2009 Jan;33(1):2-7.

(26) Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. J Am Coll Cardiol 2008 Apr 8;51(14):1342-8.

(27) Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. Curr Diab Rep 2010 Dec;10(6):498-505.

(28) Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W. [Diet and eating habits in relation to the development of obesity in children and adolescents]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010 Jul;53(7):690-8.

(29) Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond) 2009 Mar;33(3):289-95.

(30) Borges M, Viana FP, Rezende ADA, Damaso A. Obesidade, Doenças Cardiovasculares e Hipertensão. Obesidade.Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 64-101.

(31) Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. Endocr Rev 2006 Dec;27(7):750-61.

(32) Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. Am J Clin Nutr 2003 Jun;77(6):1417-25.

(33) Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. Am J Med 1998 Aug;105(2):145-50.

(34) Golay A, Bobbioni E. The role of dietary fat in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 1997 Jun;21 Suppl 3:S2-11.

(35) Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. Obesity (Silver Spring) 2007 Apr;15(4):967-76.

(36) Forouhi NG, Sharp SJ, Du H, van der AD, Halkjaer J, Schulze MB, et al. Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohorts. Am J Clin Nutr 2009 Dec;90(6):1632-41.

(37) Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van HL, Slattery ML, Jacobs DR, Jr., et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the

CARDIA study): 15-year prospective analysis. Lancet 2005 Jan 1;365(9453):36-42.

(38) Fowler-Brown AG, Bennett GG, Goodman MS, Wee CC, Corbie-Smith GM, James SA. Psychosocial stress and 13-year BMI change among blacks: the Pitt County Study. Obesity (Silver Spring) 2009 Nov;17(11):2106-9.

(39) Bouchard C. Atividade física e obesidade. Barueri, São Paulo: Manole; 2003.

(40) Lioret S, Maire B, Volatier JL, Charles MA. Child overweight in France and its relationship with physical activity, sedentary behaviour and socioeconomic status. Eur J Clin Nutr 2007 Apr;61(4):509-16.

(41) Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between young parents and their offspring: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis 1999 Jul;145(1):197-205.

(42) Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocr Rev 2006 Dec;27(7):710-8.

(43) Konig MP. [Endocrine causes of obesity]. Ther Umsch 1976 Nov;33(11):728-32.

(44) Stocks AE. Is obesity an endocrine condition? Aust Fam Physician 1977 Feb;6(2):109-16.

(45) Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. National Institute of Health 2010 [cited 2010 Nov 1];Available from: URL: htt.www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity

(46) Deurenberg P, Deurenberg YM, Wang J, Lin FP, Schmidt G. The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat. Int J Obes Relat Metab Disord 1999 May;23(5):537-42.

(47) Bjorntorp P. [Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat]. Diabetes Metab 2000 Jun;26 Suppl 3:10-2.

(48) Basdevant A, Raison J, Guy-Grand B. [Influence of the distribution of body fat on vascular risk]. Presse Med 1987 Feb 7;16(4):167-70.

(49) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

(50) International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worlwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation 2006 OctoberAvailable from: URL: www.idf.org

(51) Bray GA. Complications of obesity. Ann Intern Med 1985 Dec;103(6 (Pt 2)):1052-62.

(52) Shwarts V. [Adipose tissue inflammation and atherosclerosis]. Kardiologiia 2009;49(12):80-6.

(53) McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. JAMA 2006 Jul 5;296(1):79-86.

(54) Terry BE. Morbid obesity: cardiac evaluation and function. Gastroenterol Clin North Am 1987 Jun;16(2):215-23.

(55) Smith HL, Willius FA. Adiposity of the heart. Arch Intern Med 1933;52(6):911-31.

(56) Rosa EC, Moyses VA, Sesso RC, Plavnik FL, Kohlmann NEB, Ribeiro AB, et al. Avaliação da hiperttrofia ventricular esquerda em obesos hipertensos: impacto dos critérios de indexação da massa ventricular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2002;78(4):341-51.

(57) Alpert MA, Terry BE, Lambert CR, Kelly DL, Panayiotou H, Mukerji V, et al. Factors influencing left ventricular systolic function in nonhypertensive morbidly obese patients, and effect of weight loss induced by gastroplasty. Am J Cardiol 1993 Mar 15;71(8):733-7.

(58) Frank S, Colliver JA, Frank A. The electrocardiogram in obesity: statistical analysis of 1,029 patients. J Am Coll Cardiol 1986 Feb;7(2):295-9.

(59) Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Petersen SE, Robinson M, Robson MD, et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. J Am Coll Cardiol 2009 Aug 18;54(8):718-26.

(60) Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL. Obesity-associated hypertension. Hyperinsulinemia and renal mechanisms. Hypertension 1992 Jan;19(1 Suppl):I45-I55.

(61) Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006 Dec 14;444(7121):881-7.

(62) Ferreira SRG, Zanella MT. Epidemiologia da hipertensão arterial associada à obesidade. Revista Brasileira de Hipertensão 2000;7(2):718-26.

(63) Bjorntorp P. Liver triglycerides and metabolism. Int J Obes Relat Metab Disord 1995 Dec;19(12):839-40.

(64) Bertolami MC. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2000;10:694-9.

(65) Cannon CP. Obesity-related cardiometabolic complications. Clin Cornerstone 2008;9(1):11-9.

(66) Giannini SD. História natural da aterosclerose. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2000;10:677-85.

(67) Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993 Dec 30;329(27):2002-12.

(68) da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Estrutura orgânica do endotélio vascular. Endotélio - doenças cardiovasculares.São Paulo: Atheneu; 2003. p. 1-15.

(69) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980 Nov 27;288(5789):373-6.

(70) Rubanyi GM, Freay AD, Kauser K, Johns A, Harder DR. Mechanoreception by the endothelium: mediators and mechanisms of pressure- and flow-induced vascular responses. Blood Vessels 1990;27(2-5):246-57.

(71) Gimbrone MA, Jr., Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. J Clin Invest 1997 Apr 15;99(8):1809-13.

(72) de Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipidol 2000 Feb;11(1):9-23.

(73) Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995 Mar 1;91(5):1314-9.

(74) Sinoway LI, Hendrickson C, Davidson WR, Jr., Prophet S, Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. Circ Res 1989 Jan;64(1):32-42.

(75) Langille BL. Arterial remodeling: relation to hemodynamics. Can J Physiol Pharmacol 1996 Jul;74(7):834-41.

(76) Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. Circulation 1997 Jul 15;96(2):379-82.

(77) Tronc F, Wassef M, Esposito B, Henrion D, Glagov S, Tedgui A. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996 Oct;16(10):1256-62.

(78) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987 May 28;316(22):1371-5.

(79) Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. Lancet 2001 Oct 27;358(9291):1400-4.

(80) Maher V, O'Dowd M, Carey M, Markham C, Byrne A, Hand E, et al. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. Int J Obes (Lond) 2009 Jan;33(1):136-43.

(81) Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001 Jun;21(6):961-7.

(82) Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. Curr Cardiol Rep 1999 Jul;1(2):99-104.

(83) Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. Med Clin North Am 2000 Jan;84(1):149-61, ix.

(84) Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. Cardiol Clin 2003 Aug;21(3):315-25.

(85) Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008 Sep;28(9):1654-9.

(86) Cordero R. Treatment of clinically severe obesity, a public health problem: introduction. World Journal of Surgery 1998;22(9):905-6.

(87) Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007 Aug 23;357(8):741-52.

(88) Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. Circulation 2008 Nov 11;118(20):2091-102.

(89) Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery 2007 Oct;142(4):621-32.

(90) Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD003641.

(91) Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Laimer M, Ciardi C, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. Eur Heart J 2009 Aug;30(16):2038-43.

(92) Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002 Aug 20;106(8):913-9.

(93) Cowan GSM, Hiler ML, Buffington CK. Criteria for selection of patients for bariatric surgery. In: Deitel M, editor. Surgery for the morbdly obese patient.Toronto: Lea & Febiger; 2000. p. 73-83.

(94) Critérios clínicos para indicação de gastroplastia., Ministério da Saúde do Brasil GdM, Diário Oficial da União - Portaria 196, (2000).

(95) Fobi M, Lee H, Flemming AW. The surgical technique of the banded Roux in Y gastric bypass. Journal of Obesity and Weight Regulation 1989;8(2):99-102.

(96) Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. Obes Surg 1991 Dec;1(4):389-95.

(97) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002 Jan 16;39(2):257-65.

(98) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without

use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 Jun;18(6):499-502.

(99) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978 Dec;58(6):1072-83.

(100) Edler I, Hertz CH. The early work of ultrasound in medicine at the University of Lund. Journal Clin Ultrasound 1977;5:352-6.

(101) Gramiak R, Shah PM, Kramer DH. Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function. Radiology 1969 Apr;92(5):939-48.

(102) Winsberg F, Goldman HS. Echo patterns of cardiac posterior wall. Invest Radiol 1969 May;4(3):173-7.

(103) Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. Circulation 1977 Aug;56(2):273-8.

(104) Morcef FP, Thevenard RS, Fuks J. Ecocardiografia: Método e e Valores Normais. Arq Bras Cardiol 1976;29:459-65.

(105) Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. Circulation 1980 Aug;62(2):212-7.

(106) DeMaria AN, Bommer W, Joye JA, Mason DT. Cross-sectional echocardiography: physical principles, anatomic planes, limitations and pitfalls. Am J Cardiol 1980 Dec 18;46(7):1097-108.

(107) Kisslo JA, vonRamm OT, Thurstone FL. Dynamic cardiac imaging using a focused, phased-array ultrasound system. Am J Med 1977 Jul;63(1):61-8.

(108) Tajik AJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Lie JT. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. Mayo Clin Proc 1978 May;53(5):271-303.

(109) Henry WL, Ware J, Gardin JM, Hepner SI, McKay J, Weiner M. Echocardiographic measurements in normal subjects. Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood. Circulation 1978 Feb;57(2):278-85.

(110) Popp RL, Fowles R, Coltart DJ, Martin RP. Cardiac anatomy viewed systematically with two dimensional echocardiography. Chest 1979 May;75(5):579-85.

(111) Hatel L, Angelsen B. Doppler Ultrasound in Cardiology: Physical Principles and Clinical Applications. II ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.

(112) Shah P, Vijayaraghavan G, Singhan K. Doppler Echocardiography: A Practical Manual. New York: John Wiley & Sons; 1985.

(113) Wilson N, Goldberg SJ, Dickinson DF, Scott O. Normal intracardiac and great artery blood velocity measurements by pulsed Doppler echocardiography. Br Heart J 1985 Apr;53(4):451-8.

(114) Harrison M, Smith M, Friedman B, DeMaria A. Normal Blood Flow Patterns By Color Doppler Flow Imaging. Echocardiography 1987;4:485-93.

(115) Omoto R, Kasai C. Physics and Instrumentation of Doppler Color Flow Mapping. Echocardiography 1987;4:467-83.

(116) Kisslo J, Adams D, Belkin R. Doppler Color Flow Imaging. New York: Churchil Livinstone; 1988.

(117) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005 Dec;18(12):1440-63.

(118) Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. J Am Coll Cardiol 2008 Feb 19;51(7):679-89.

(119) Siegel S, Castellan N. Nonparametric Statistics. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1988.

(120) Vieira S. Introdução à Bioestatísitca. 3 ed. Campus; 1988.

(121) McCullagh P, Nelder J. Generalized Linear Models. 2 ed. London: Chapman & Hall; 1989.

(122) Neter J, Kutner M, Nachtsheim C, Wasserman W. Aplied Linear Statistical Models. 4 ed. USA: Times Mirror Higher Education Group; 1996.

(123) Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation 2002 Feb 19;105(7):804-9.

(124) Lind L, Zethelius B, Sundbom M, Eden EB, Karlsson FA. Vasoreactivity is rapidly improved in obese subjects after gastric bypass surgery. Int J Obes (Lond) 2009 Dec;33(12):1390-5.

(125) Gokce N, Vita JA, McDonnell M, Forse AR, Istfan N, Stoeckl M, et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. Am J Cardiol 2005 Jan 15;95(2):266-8.

(126) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003 Jan 8;289(2):194-202.

(127) Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Korenfeld Y, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. Am J Cardiol 2010 Feb 15;105(4):550-6.

(128) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986 Feb 15;57(6):450-8.

(129) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987 Apr 15;59(9):956-60.

(130) Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. J Am Coll Cardiol 1988 Sep;12(3):703-8.

(131) de SG, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de DO, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. J Am Coll Cardiol 1992 Nov 1;20(5):1251-60.

(132) Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, de FU, et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. Hypertension 1998 Dec;32(6):989-97.

(133) Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass

surgery 2-year follow-up in the utah obesity study. J Am Coll Cardiol 2011 Feb 8;57(6):732-9.

9. ANEXOS

Consentimento do Paciente

Os pacientes foram consultados sobre a participação ou não no estudo, da realização do ultrassom vascular da artéria braquial e do ecocardiograma bidimensional com Doppler, e exames bioquímicos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo. Os pacientes deverão assinar um Termo de Consentimento aprovado previamente pelas Comissões de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Condução do estudo

O estudo foi realizado em duas etapas distintas.

A primeira foi realizada dias antes da data agendada para a cirurgia, com mediana de 28 dias antes do procedimento cirúrgico, onde os pacientes foram submetidos às análises bioquímicas, ecocardiograma com Doppler e ultrassom da artéria braquial no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

A segunda etapa foi realizada, em média 10 meses, após a cirurgia, quando os pacientes perderam boa parte do peso e já passaram da fase aguda, estando mais adaptados à nova realidade, sem os incômodos dos primeiros dias pós-cirúrgicos.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1- NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :..... SEXO: M( ) F( )

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO:.....Nº:.....

APTO:..... BAIRRO:.....

CIDADE. .....CEP:.....TELEFONE:.....

I I - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: COMPARAÇÃO DA REATIVIDADE VASCULAR (FUNÇÃO ENDOTELIAL) DE PACIENTES OBESOS ANTES E APÓS A CIRURGIA DA OBESIDADE.
2. PESQUISADOR: MOHAMED HASSAN SALEH.
3. CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO.
4. INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: CRM/SP 72.537
5. UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA.

6. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO (Probabilidade de que o paciente sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo).

7. DURAÇÃO DA PESQUISA: 07 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE SOBRE A PESQUISA

A obesidade tem sido tema de muitos noticiários, programas de televisão e discussões nos círculos médicos e sociais. E isso porque, nos últimos anos, o número de pessoas obesas vem crescendo. Os Estados Unidos ocupam o primeiro lugar no mundo em casos comprovados, mas, o Brasil também apresenta grande incidência de obesos. Os motivos pelos quais isso tem ocorrido, no entanto, parecem ainda desconhecidos, pois não há conscientização em massa das consequências que a obesidade pode acarretar.

As pessoas engordam, pensam em regimes, fazem promessas, mas não se conscientizam de que podem estar ficando obesas, sofrendo por diversas outras doenças que são consequências da obesidade. A própria medicina não encontra meios para advertir a população de que a obesidade é risco de vida. Não há nenhuma campanha do Ministério da Saúde estampando em produtos que o alimento apresenta alto teor de gordura.

O indivíduo que atinge o terceiro grau de obesidade, conhecida como obesidade mórbida, dificilmente não apresentará depressão, pressão alta (hipertensão), doenças do coração e diabetes. Para pacientes neste grau de

obesidade, em geral, recomenda-se a cirurgia do estômago, própria para provocar satisfação (sensação de estar com o estômago cheio) após ingestão muito menor de comida do que anteriormente à cirurgia. Muitos estudos têm mostrado diminuição do risco de o indivíduo apresentar doença coronariana (angina, infarto ou morte), quando ocorre melhora da função endotelial. Assim sendo, é de fundamental importância avaliarmos, se há ou não melhora da função endotelial após a perda significativa de peso.

As informações abaixo citadas descrevem o protocolo do qual você irá participar como paciente, se concordar, deverá assinar o Termo de Consentimento Informado e Esclarecido. Leia com atenção e faça qualquer pergunta que desejar.

O estudo já foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das instituições nele envolvidas.

O estudo será realizado em duas etapas distintas, a primeira etapa será realizada 30 dias antes da cirurgia, onde serão feitos exames de sangue, uma ultrassonografia da artéria do braço esquerdo e do pescoço, para avaliar sua função endotelial e um ecocardiograma para avaliar o coração. Esses exames serão marcados com antecedência no Instituto Dante Pazzanese no setor de ecocardiograma. Você deverá comparecer ao Instituto, após jejum de 12 horas para realizar os exames.

A segunda etapa será realizada em torno de 6 meses após a cirurgia, onde serão realizados novamente todos os exames que foram feitos na primeira etapa.

Os participantes do protocolo sofrerão o desconforto da picada da agulha para a coleta dos exames de sangue e os riscos inerentes a uma coleta de sangue normal, sendo mais comum o sangramento local. A realização do exame para avaliação da função endotelial (ultrassom) também poderá causar desconforto, pois, o paciente poderá sentir formigamento no braço no qual será insuflado o manguito (como o utilizado para medir a pressão arterial). Poderá, ainda, apresentar dor de cabeça, tontura ou queda de pressão, quando sob efeito da medicação que será usada apenas no momento do estudo, um vasodilatador do grupo nitrato (Isordil sublingual).

Se houver necessidade de informações mais detalhadas sobre o protocolo de estudo, a coleta de sangue ou possíveis riscos em relação ao exame de ultrassom do braço, favor procurar o Dr. Mohamed na Seção de Ecocardiografia.

Este termo de consentimento deve ser lido atentamente e assinado pelo paciente. Caso haja o desejo de sair do estudo, a qualquer momento, o consentimento perderá sua validade a partir da comunicação da decisão ao médico responsável, sem prejuízo na continuidade ao tratamento.

Todos os dados pessoais ou médicos e resultados de exames serão confidenciais à equipe do estudo e ao paciente. O resultado do estudo será publicado sem a identificação de nomes ou de casos pessoais que possam a vir identificá-los diretamente.

Não haverá nenhuma cobrança financeira sobre nenhum procedimento vinculado ao estudo por parte da equipe aos participantes.

Caso você tenha alguma dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa ou seus direitos como indivíduo participante da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Presidente do CEP (Comitê de Ética e Pesquisa):

Dr. Pedro Silvio Farsky

Av. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera

CEP: 04012-180 São Paulo – SP

Caixa Postal 215 Telefone: 5085-4040

IV - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E EFEITOS ADVERSOS

NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL : Marcelo Chiara Bertolami

CRM/SP: 26.427

NOME DO PESQUISADOR EXECUTANTE: Mohamed Hassan Saleh

CRM/SP: 72.537

INSTITUIÇÃO: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Seção Médica de Ecocardiografia

ENDEREÇO: Avenida Dante Pazzanese, 500

BAIRRO: Ibirapuera- São Paulo

CEP: 04012-180 **TELEFONE**: (0xx11) 5085-4060/5085-4069

V - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Minha participação é totalmente voluntária. Posso deixar o estudo a qualquer momento sem consequências negativas ou desvantagens imediatas ou futuras. Enquanto participar, seguirei as instruções do médico responsável pelo estudo.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por membros do Comitê de Ética Médica, órgãos normativos e médicos vinculados ao protocolo de estudo.

Foi-me fornecida uma cópia das informações destinadas ao paciente, a qual li e compreendi por completo.

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após estar convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo: Comparação da Reatividade Vascular (Função Endotelial) de Indivíduos Obesos antes e após a Cirurgia da Obesidade.

Minha participação é voluntária. Posso deixar o estudo a qualquer momento sem consequências negativas ou desvantagens imediatas ou futuras. Enquanto participar, seguirei as instruções do médico responsável pelo estudo.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por membros do Comitê de Ética Médica, órgãos normativos e médicos vinculados ao protocolo de estudo.

Foi-me fornecida uma cópia das informações destinadas ao paciente, a qual, li e compreendi por completo.

São Paulo,.....de ..... de ..... .

Nome (por extenso do paciente)

.....

Assinatura (do paciente) ----/----/---- (Data)

.....

Assinatura do Médico Responsável (e carimbo) ----/----/---- (Data)