



5º Congresso de Pesquisa

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO, HORMONAL E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS PRÉ E PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Autor(es)

CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI

Co-Autor(es)

ADRIANNE CHRISTINE PALANCH
ANA RAIMUNDA DÂMASO
MARCELO DE CASTRO CÉSAR
MARIA RITA MARQUES DE OLIVEIRA
ROZANGELA VERLENGIA

Apoio Financeiro

FAP/UNIMEP

1. Introdução

A incidência da obesidade vem se tornando cada vez mais expressiva em todas as partes do mundo. Dados da Organização Panamericana de Saúde, apontam que o problema atinge indistintamente as mais variadas faixas etárias, de ambos os sexos, sendo que no Brasil, os índices de obesidade não divergem do quadro mundial (WHO - OMS, 1997). O número e a gravidade das complicações associadas à doença progredem linearmente com o aumento do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) e altos valores de circunferência da cintura, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida do indivíduo (BOUCHARD, 2003). Dessa forma, um estilo de vida fisicamente inativo contribui para o ganho de peso com a idade. Além disso, indivíduos obesos são muito sedentários, já que o excesso de massa corporal é um obstáculo para a aceitação de um estilo de vida fisicamente mais ativo. Os indivíduos obesos sedentários apresentam maior probabilidade de morbidades ou de morte prematura (BOUCHARD, 2003). As comorbidades da obesidade são graves tanto em relação aos fatores fisiológicos como psico-sociais, incluindo anormalidades endócrino-metabólicas (diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensão arterial, câncer e outros), problemas mecânicos (osteoartrite, insuficiência respiratória, apnéia do sono, entre outros), e manifestações psicológicas (depressão e baixa auto-estima), além do considerável risco relacionado a doenças cardiovasculares (SCHEEN et al., 1999; POIRIER et al., 2006; OLSON et al., 2007). A etiologia da obesidade é causada pela influência da hereditariedade, das anormalidades metabólicas, dos agentes farmacológicos, de fatores sociais, culturais e étnicos, de hábitos alimentares inadequados, do sedentarismo

(AACE, 1998), e mais recentemente, associa-se a obesidade com alterações imunológicas (XU et al., 2003; WANG, GOALSTONE, DRAZNIN, 2004; O'ROURKE et al., 2006; TILG, MOSCHEN, 2006). A obesidade leva ao acúmulo de tecido adiposo, e foi comprovado que tanto em animais quanto em humanos, esta condição altera as respostas imunológicas específicas e não específicas. Resultados epidemiológicos demonstram que há maior variedade e tipos específicos de doenças infecciosas em indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros. (MARTI, MARCOS, MARTINEZ, 2001). O tecido adiposo branco apresenta, além dos adipócitos, uma proporção (10%) razoável de células imunitárias, sendo o macrófago o principal tipo celular. Além disto, observa-se que os macrófagos do tecido adiposo de indivíduos obesos apresentam aumento de volume (células gigantes) e na produção de citocinas, principalmente, TNF- α e IL-6, sugerindo que estas células encontram-se mais ativas nesta condição (WEISBERG et al, 2003). A taxa metabólica de repouso (ou taxa metabólica basal) é utilizada para elaboração de programas para controle ponderal com base na dieta, no exercício ou na combinação de ambos (McARDLE, KATCH, KATCH, 2003). Esta técnica, denominada calorimetria indireta respiratória, tem sido utilizada para avaliação de pacientes obesos por vários estudos (BUSCEMI et al, 1995; FLANCBAUM et al, 1997; GEMERT et al 1998, CESAR et al., 2003). Cesar et al. (2003), em um estudo com 20 mulheres com obesidade mórbida, compararam a taxa metabólica basal medida por calorimetria indireta com a TMB calculada usando as equações de Harris-Benedict e da Food Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO) e demonstraram que as equações de predição de Harris-Benedict e FAO/WHO não permitem uma estimativa real da taxa metabólica basal desta população, concluindo que a mensuração da taxa metabólica basal por calorimetria indireta é importante para elaboração de programas para redução de peso corporal. Dessa forma, existe a necessidade de estudos científicos que elucidem qual é o perfil metabólico, hormonal e imunológico das classes de obesidade que apresentam maior risco, sendo que as maiores mudanças ocorrem no perfil desses pacientes. Por essa razão foi realizado este estudo, que procurou caracterizar o perfil imunológico e metabólico de mulheres com índice de massa corporal superior a 35Kg/m².

2. Objetivos

Caracterizar as funções metabólicas (taxa metabólica de repouso) e imunológicas (hemograma e IL-2, IL-4, IL-6 e TNF- α) de mulheres com IMC superior a 35Kg/m².

3. Desenvolvimento

3.1 Metodologia As unidades observacionais constituíram de 11 indivíduos do sexo feminino, com idade entre 20 a 45 anos e IMC a partir de 35kg/m². Foram excluídas do estudo, as pessoas que praticavam atividade física regularmente; mulheres diabéticas e portadoras de hipertensão grave ou de outra doença que altere as condições metabólicas avaliadas, que não a obesidade. As voluntárias foram informadas sobre a pesquisa e, caso se interessassem, fizeram a adesão por escrito a partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. As voluntárias foram submetidas à avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica e da taxa metabólica de repouso por calorimetria indireta. Para serem submetidos às avaliações, as participantes realizaram jejum de 4 horas. Após cinco minutos de repouso era feita a bioimpedância e após 30 minutos eram feitas as medidas de consumo de oxigênio (VO₂) e produção de dióxido de carbono (VCO₂), durante 35 minutos, sendo desprezados os cinco primeiros minutos e determinados os valores de VO₂ e VCO₂ médio dos outros 30 minutos. A medida de TMR minuto em kcal/min foi obtida pela equação descrita por WEIR (1949): Total de kcal = 3,9 X VO₂ + 1,1 X VCO₂. As medidas obtidas nos cinco primeiros minutos foram desprezadas, e a média das medidas coletadas nos últimos 30 minutos foi multiplicada por 1440 para obter a taxa metabólica de repouso em 24 horas. Também foi calculada a taxa metabólica de repouso pela equação de Harris-Benedict (MAHAN, ESCOTT-STUMP, 1998). A contagem de leucócitos foi feita diluindo-se 1:20 o sangue com pipeta de Thoma e foram contados 4 retículos da Câmara de Neubauer. Em relação a contagem diferencial de leucócitos foi feita através da contagem de 100 leucócitos de esfregaço sanguíneo com corante de Giensa. A dosagem das interleucinas foi realizada no soro obtido das mulheres participantes do estudo, determinada pelo método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), seguindo as especificações correspondentes ao Kit (R&D System)

(NISHIYAMA et al., 2000; CAVAGLIERI et al., 2003). 3.2 Análise Estatística Os resultados foram expressos pela média \pm erro padrão da média. Para os cálculos foi utilizado o software MICROCAL ORIGIN V.6 (1999) pertencente ao Laboratório de Fisiologia da UNIMEP.

4. Resultados

As voluntárias apresentavam uma composição corporal com percentual de gordura em torno de metade da massa corporal, indicando que um excesso de peso resultante de um grande acúmulo de gordura, o que é extremamente prejudicial à saúde. As obesas apresentaram uma taxa metabólica de repouso em média abaixo da predita pela equação de Harris-Benedict, mas deve-se destacar a grande variação individual, sendo que algumas mulheres apresentavam valores da taxa metabólica de repouso até superiores ao predito (Tabela 1). Estes dados ressaltam a importância da avaliação por calorimetria indireta, o que está de acordo com estudo de Cesar et al. em mulheres com obesidade mórbida (2003), destacando que este estudo investigou voluntárias com obesidade grau II e III. As mulheres que foram analisadas apresentaram aumento de 37,93% no número de leucócitos, de 8,82% nos linfócitos, de 35,53% nos monócitos e de 6% nos neutrófilos. Já os valores encontrados de eosinófilo e basófilo não apresentaram alteração. Apesar da leucocitose obtida o volume sanguíneo não mostrou-se elevado (Tabela 2). O aumento no número dos leucócitos apresentado em nossos resultados está associado com o estado inflamatório apresentado pelos indivíduos obesos (O'ROURKE et al., 2006). Em relação aos resultados obtidos nas interleucinas (Tabela 3) existem algumas explicações possíveis para a variabilidade dos resultados na responsividade das citocinas pró e anti-inflamatórias. Primeiro, por serem resultados parciais, o número de voluntários ainda não é suficiente, podendo afetar o perfil das citocinas. Segundo, a especificidade e a sensibilidade dos kits utilizados podem explicar as variações nos resultados. Dessa forma, os valores obtidos da IL-4 e IL-6 foram negativos, portanto considerados não detectáveis. Em contrapartida, a IL-2 e o TNF- α ; apresentaram valores positivos, sendo que os maiores valores foram do TNF- α ; (Tabela 3). De acordo com You et al. (2005) o estado proinflamatório do indivíduo obeso indica elevado nível circulante da IL-6 e TNF- α ;, o que correlaciona parcialmente com os resultados obtidos em nosso estudo. Os altos índices dessas citocinas estão também relacionados com os fatores de risco que a obesidade proporciona (YOU et al., 2005). Além disso, o TNF- α ; está sendo considerado um mediador da resistência à insulina, pois indivíduos obesos apresentam TNF- α ; aumentado (DANDONA et al., 2005).

5. Considerações Finais

Ainda que os resultados desse estudo sejam parciais com grande variabilidade nos resultados, pudemos observar até o presente momento, que mulheres com IMC acima de 35Kg/m² apresentam um perfil inflamatório e a taxa metabólica de repouso apresenta-se abaixo da predita pela equação de Harris-Benedict. Portanto é necessário realizar análises futuras para confirmar os resultados apresentados, bem como entender os mecanismos envolvidos.

Referências Bibliográficas

AACE - AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity, v. 4, n. 5, 1998.

BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade**. 1ed. Barueri: Manole, 2003.

BUSCEMI, S.; CAIMI, G.; VERGA, S. Resting metabolic rate and postabsorptive substrate oxidation in morbidly obese subjects before and after massive weight loss. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 20:41-46,

1995.

CAVAGLIERI, C.R.; NISHIYAMA, A.; FERNANDES, L.C.; CURI, R.; MILES, E.; CALDER, P.C. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes. **Life Sciences**, 73:1683-90, 2003.

CESAR, M.C.; OLIVEIRA Jr., A.V.; RASERA Jr., I.; SHIRAGA, E.C.; MONTESANO, F.T.; WAJSBERG, M.; MONTEIRO, C.R.; BARROS, T.L. Avaliação da taxa metabólica basal de mulheres com obesidade mórbida residentes no interior do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, 8(1):38-44, 2003.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; CHAUDHURI, A.; MOHANTY, P.; GARG, R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, 111:1448-1454, 2005.

FLANCAUM, L.; CHOBAN, P.S.; BRADLEY, L.R.; BURGE, J.C. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. **Surgery**, 122:943-9, 1997.

GEMERT, W.G.; WESTERTERP, K.R.; GREVE J.W.; SOETERS, P.B. Reduction of sleeping metabolic rate after vertical banded gastroplasty. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, 22(4):343-8, 1998.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 9ª ed., São Paulo: Roca, 1998.

McARDLE W.D., KATCH F.I., KATCH V.L. **Fisiologia do Exercício. Energia, Nutrição e Desempenho Humano**, 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MARTI, A.; MARCOS, A.; MARTINEZ, J.A. Obesity and immune function relationships. **Obes. Rev**, 131-140, 2001.

NISHIYAMA, A.; CAVAGLIERI, C.R.; CURI, R.; CALDER, P.C. Arachidonic acid-containing phosphatidylcholine inhibits lymphocyte proliferation and decreases interleukin-2 and interferon-g production from ConA-stimulated rat lymphocytes. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1487:50-60, 2000.

OLSON, T.P.; DENGEL, D.R.; LEON, A.S.; SCHMITZ, K.H. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. **Int J Obes**, 31(6):996-1003, 2007.

O'ROURKE, R.W.; KAY, T.; LYLE, E.A.; TRAXLER, S.A.; DEVENEY, C.W.; JOBE, B.A.; ROBERTS Jr, C.T.; MARKS, D.; ROSENBAUM, J.T. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. **Clin Exp Immunol**, 146:39-46, 2006.

POIRIER, P.; GILES, T.D.; BRAY, G.A.; HONG, Y.; STERN, J.S.; PI-SUNYER, X.; ECKEL, R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. **Circulation**, 113:898-918, 2006.

SCHEEN, A. J.; LUYCKX, F. H.; DESAIVE, C.; LEFEBVRE, P.J. Severe / extreme obesity: a medical disease requiring a surgical treatment?. **Acta Clinica Belgica**, 54(3):154-161, 1999.

TILG, H.; MOSCHEN, A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Rev**, 6:772-783, 2006.

WANG, C.C.; GOALSTONE, M.L.; DRAZNIN, B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**. 53:2735-40, 2004.

WEIR, J.B.V. New Methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J. Physiol.**, 109: 1-9, 1949.

WEISBERG, S.P.; McCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L; FERRANTE, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, 112:1796-808, 2003.

WHO Obesity – prevention and management of the global epidemic. The WHO consultation on obesity, Geneve. 3-5 June, 1997.

Xu, H.; Barnes, G.T.; Yang, Q.; Tan, G.; Yang, D.; Chou, C.J.; Sole, J.; Nichols, A.; Ross, J.S.; Tartaglia, L.A.; Chen, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J Clin Invest**, 112(12):1821-30, 2003.

YOU, T.; YANG, R.; LYLES, M.F.; GONG, S.; NICKLAS, B.J. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 288:741-747, 2005.

Anexos

Tabela 1: As características gerais das voluntárias participantes do projeto e descritas na tabela abaixo.

PARÂMETROS	MÉDIA	ERRO PADRÃO
IDADE	35,37	± 5,89
PESO (Kg)	105,05	± 18,84
ALTURA (m)	1,60	± 0,06
IMC	40,62	± 5,28

IMC- Índice de Massa Corporal.

PARÂMETROS	MÉDIA	ERRO PADRÃO	VALORES D REFERÊNCI
HEMATÓCRITO (%)	36,25	± 1, 771	35 a 47
LEUCÓCITOS (cel/mm ³)	15400	± 1236, 564	5000 a 10000
LINFÓCITOS (cel/mm ³)	5242, 314	± 3,31	1000 a 5000
MONÓCITOS (cel/mm ³)	1700, 314	± 1, 320	80 a 1200
NEUTRÓFILOS (cel/mm ³)	8136, 282	± 2, 913	1800 a 8000
BASÓFILOS (cel/mm ³)	109, 032	± 0, 189	0 a 200
EOSINÓFILOS (cel/mm ³)	320, 782	± 0, 421	0 a 600

Tabela 2: Referente média ± erro padrão da média dos resultados de hematócrito, leucometria e leucograma diferencial em pacientes obesos mórbidos.

PARÂMETROS	MÉDIA	ERRO PADRÃO	VALOR DE REFERÊNCIA
IL-2 pg/mL	13,35	± 58,66	112,47 ± 37,69
IL-4 pg/mL	- 316,68	± 14,98	119 ± 31,72
IL-6 pg/mL	- 4,59	± 10,59	115,14 ± 36,39
TNF- α pg/mL	39,63	± 39,28	177 ± 30

Tabela 3: Referente a média \pm erro padrão da média da concentração plasmática de citocinas (pg/ml) de pacientes obesos mórbidos.