



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Tese de Doutorado

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE O CONTROLE METABÓLICO,
PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DANO RENAL EM INDIVÍDUOS COM
OBESIDADE MÓRBIDA**

Carolina Caruccio Montanari

PORTO ALEGRE

2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Tese de Doutorado

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE O CONTROLE METABÓLICO,
PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DANO RENAL EM INDIVÍDUOS COM
OBESIDADE MÓRBIDA**

Carolina Caruccio Montanari

Orientador: Prof. Dr. Francisco José
Veríssimo Veronese.

Tese apresentada como requisito para
obtenção do título de Doutor em
Medicina: Ciências Médicas, pela
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

PORTO ALEGRE

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Caruccio Montanari, Carolina
EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE O CONTROLE
METABÓLICO, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DANO RENAL EM
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE MÓRBIDA / Carolina Caruccio
Montanari. -- 2020.
110 f.
Orientador: Francisco José Veríssimo Veronese.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. obesidade mórbida. 2. cirurgia bariátrica. 3.
índice de massa corporal. 4. adipocinas. 5. citocinas
inflamatórias. I. Veríssimo Veronese, Francisco José,
orient. II. Título.

Agradecimentos

À minha família, em especial minha mãe Marisa e meus irmãos Roberta e Gabriel, que em meio às dificuldades sempre me apoiaram e me mostraram o caminho para alcançar meus objetivos.

Ao meu pai Roberto, *in memoriam*, pelos grandes ensinamentos que me deixou.

Ao meu amor Fábio, agradeço pelo companheirismo e pelas imensuráveis alegrias que me proporciona, dentre elas aquela que está a caminho, nosso filho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Veronese, obrigada pela oportunidade de ser sua aluna, pelo conhecimento transmitido, pela paciência e pela dedicação durante todas as etapas que permearam até a conclusão desta tese.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela possibilidade de crescimento profissional e conhecimento adquirido nesses mais de 10 anos.

À Fundação de Incentivo a Pesquisa e Ensino do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Fundação Médica do Rio Grande do Sul, pela verba e incentivo para que este projeto fosse executado.

Ao Laboratório de Biologia Molecular Aplicada à Nefrologia do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela disponibilidade de materiais e suporte experimental.

Aos profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio nas coletas, execução e análise de dados deste projeto.

Ao Prof. Dr. Michael Everton Andrades e à equipe da Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte técnico e disponibilidade.

Aos cirurgiões Prof. Dr. Manoel Trindade e Dr. Eduardo Trindade, pela parceria e auxílio neste projeto.

Às amigas Dra. Mariane dos Santos e Dra. Patrícia Milhoransa, presentes que o doutorado me deu, por serem fundamentais para que este projeto acontecesse.

A todos meus amigos, pelo apoio e incentivo nos momentos mais difíceis.

Aos colegas de mestrado, acadêmicos e bolsistas de iniciação científica, especialmente Charel de Matos Neves, Elisa Ruiz Fülber, Lorenzo Casagrande Reggiani, Leandro de

Vargas, Gisele Oliveira, Fernanda Vila Verde da Silva, Alessandro Borré Costa e Thais Hain, por auxiliarem nas diversas etapas desta pesquisa.

Por fim, e não menos importante, meu sincero agradecimento a todos pacientes que se dispuseram de forma voluntária a participar deste projeto. A busca de conhecimento através da pesquisa não seria possível sem o comprometimento e a participação deles.

“O que faço é uma gota no meio de um oceano.

Mas sem ela, o oceano será menor.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Introdução: A obesidade é um problema de saúde pública mundial com elevada morbimortalidade associada a complicações metabólicas, inflamatórias, cardiovasculares e renais. Em pacientes com obesidade severa, a reversão ou melhora destas condições é possível através da cirurgia bariátrica (CB).

Objetivo: Avaliar o efeito da CB sobre parâmetros inflamatórios, metabólicos e renais em um ano do procedimento, comparado a pacientes em tratamento convencional.

Métodos: Coorte prospectiva controlada em que foram acompanhados 86 pacientes, sendo 45 do grupo que realizou CB e 41 controles submetidos a tratamento não cirúrgico que incluiu uma abordagem para mudanças na dieta, exercício e estilo de vida. Foram coletados dados demográficos, antropométricos e clínicos no período basal, aos 6 meses e em 12 meses de seguimento. Proteínas associadas ao podócito (podocina, *transient receptor potential cation channel member 6*, TRPC6 e podocalixina), fator de crescimento transformador beta-1 (TGF- β 1) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) foram avaliados no período basal e aos 12 meses. Nos pacientes submetidos à CB, foram avaliados no período basal e aos 12 meses marcadores inflamatórios, as interleucinas IL1- β , IL-6, IL-8, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) e também adipocinas (adiponectina e leptina) e a metaloproteinase-9 (MMP-9).

Resultados: Aos 6 meses e 12 meses pós CB, o grupo intervenção comparado aos controles apresentou redução significativa do índice de massa corporal (IMC) ($p < 0.001$ para ambos os períodos), pressão arterial sistólica e diastólica, e da relação da cintura/quadril. Da mesma forma, houve remissão da síndrome metabólica, menor uso de medicações, e redução significativa dos níveis séricos de glicose, insulina, hemoglobina glicada, HOMA-IR, lipídeos e proteína C reativa. Aos 12 meses, a taxa de filtração glomerular elevou no grupo CB

(97.9±25.5 vs. 105.3±18.9, p=0,001), o que não ocorreu nos controles (103±12.7 vs. 100.7±15.7, p=0,407). Houve aumento dos níveis de adiponectina e redução da leptina e da MMP-9. Apesar da redução do nível sérico das citocinas inflamatórias, não houve diferença estatística comparado ao valor basal. Não houve redução das proteínas do podócito na urina, mas aumento dos níveis de TRPC6, podocalixina e VEGF-A. Na modelo de análise multivariada, houve efeito do diabetes na leptina e TRPC6, do HDL colesterol no IFN- γ , e da creatinina e da albuminúria no TNF- α .

Conclusões: Pacientes submetidos à CB apresentaram redução significativa do IMC, com menor prevalência de síndrome metabólica e diabetes, e melhora da função renal, o que não ocorreu nos pacientes com o tratamento convencional. Após a CB, houve aumento da adiponectina e redução da leptina e da MMP-9 séricos. Entretanto, não houve alteração nos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias ou redução nas proteínas associadas ao podócito glomerular. Estudos de longo prazo são necessários para verificar se os efeitos benéficos da CB nesses parâmetros permanecem ao longo do tempo.

Palavras-chave: obesidade mórbida, cirurgia bariátrica, índice de massa corporal, adipocinas, citocinas inflamatórias, podocitúria.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a worldwide public health issue associated with high morbidity and mortality rates due to its metabolic, inflammatory, cardiovascular, and renal complications. In patients with severe obesity, reversal or improvement of these conditions can be achieved through bariatric surgery (BS).

Objective: To evaluate the effect of BS on inflammatory, metabolic, and renal parameters 1 year after the procedure, compared to conventional treatment.

Methods: Controlled prospective cohort of 86 patients, where 45 underwent BS and 41 controls who underwent nonsurgical treatment with included one approach to diet, exercise, and lifestyle changes. Demographic, anthropometric, and clinical data were collected at baseline, at 6 months, and at 12 months year of follow-up. The podocyte-associated proteins podocin, transient receptor potential cation channel subfamily C member 6 (TRPC6), and podocalyxin, as well as transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF-A), were assessed at baseline and at 12 months. In patients undergoing BS, inflammatory markers – interleukins (IL)1- β , IL-6, and IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), adipokines (adiponectin and leptin), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) – were evaluated at baseline and at 12 months.

Results: At 6 months and 12 months after BS, compared to controls, the intervention group showed a significant reduction in BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and waist–hip ratio. Likewise, there was significant remission of the metabolic syndrome, reduced medication use, and significant reductions in HOMA-IR and serum levels of glucose, insulin, glycated hemoglobin, lipids, and C-reactive protein. At 12 months, the glomerular filtration rate had increased in the BS group (97.9 ± 25.5 vs. 105.3 ± 18.9 , $p=0.001$), but not in controls (103 ± 12.7 vs. 100.7 ± 15.7 , $p=0.407$). There was an increase in adiponectin levels and a

reduction in leptin and MMP-9. Despite the reduction in serum level of inflammatory cytokines, the difference was not significant compared to baseline. There was no reduction of podocyte protein levels in urine; conversely, levels of TRPC6, podocalyxin, and VEGF-A all increased. Multivariate analysis revealed an effect of diabetes on leptin and TRPC6, of HDL cholesterol on IFN- γ , and of creatinine and albuminuria on TNF- α .

Conclusions: Patients who underwent BS experienced significant reductions in BMI, with a lower prevalence of metabolic syndrome and diabetes, as well as improved renal function, which did not occur in patients undergoing conservative treatment. After BS, serum adiponectin levels increased while serum leptin and MMP-9 declined. However, there was no change in serum levels of proinflammatory cytokines and no reduction in glomerular podocyte-associated proteins.

Key words: morbid obesity, bariatric surgery, body mass index, adipokines, pro-inflammatory cytokines, podocyturia.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- Figura 1.** A. Glomérulo hipertrófico caracterizando glomerulomegalia. B. Lesões de esclerose segmentar no glomérulo que incluem a região peri-hilar, característico de glomerulopatia secundária..... 26
- Figura 2.** Associação da obesidade com doença renal crônica: mecanismos fisiopatológicos propostos 32
- Figura 3.** A. Bypass intestinal com Y de Roux. B. Gastrectomia do tipo Sleeve..... 36
- Figura 4.** Marco conceitual da pesquisa..... 50

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO ORIGINAL

- Figure 1.** Boxplots of pairwise comparisons of estimated marginal means in relation to BMI (kg/m²), waist-hip ratio (W/H ratio), HOMA-IR (log-transformed), and CRP (mg/L, log-transformed), based on the original scale of these dependent variables and expressed as mean and standard error..... 67
- Figure 2.** Boxplots showing the variation in serum levels of adiponectin, leptin, and metalloproteinase-9 in patients undergoing bariatric surgery, comparing values at baseline to values at 1-year follow-up..... 67
- Figure 3.** Boxplots showing the variation of serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, interleukin-1 beta, interleukin 6, and interleukin 8 (IL-8) in patients undergoing bariatric surgery, comparing values at baseline to values at 1-year follow-up..... 67

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1. Estratégias para seleção dos artigos	21
Tabela 2. Classificação do Índice de Massa Corporal.....	22
Tabela 3. Resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros metabólicos e inflamatórios.	39
Tabela 4. Resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros renais.	45

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO ORIGINAL

- Table 1.** Clinical and anthropometric data of the bariatric surgery and control groups at baseline and at 6 months and 1 year of follow-up..... 67
- Table 2.** Prevalence of metabolic syndrome, other comorbidities, and current medications in the bariatric surgery and control groups at baseline, 6 months, and 1 year of follow-up 80
- Table 3.** Biochemical and metabolic parameters in the bariatric surgery and control groups at baseline and at 6 months and 1 year of follow-up..... 67
- Table 4.** Comparison between podocyte-associated proteins at baseline and after 12 months of intervention by bariatric surgery 67
- Table 5.** Comparison between adiponectin, leptin, MMP-9, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 and IL-8 at baseline and 12 months after bariatric surgery..... 67
- Table 6.** Univariate and multivariate linear regression modeling for the effect of anthropometric and clinical variables measured at the pre-operative period of bariatric surgery on the dependent variables TRPC6, leptin, MMP-9, TNF- α , and IFN- γ one year after BS 89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARA2	Bloqueadores do receptor da angiotensina II
CB	Cirurgia bariátrica
DCV	Doença cardiovascular
DM-2	Diabete mellitus tipo 2
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
EUA	Estados Unidos
GESF	Glomerulosclerose segmentar e focal
GRO	Glomerulopatia relacionada à obesidade
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	Índice de resistência à insulina
ICQ	Índice cintura/quadril
iECA	Enzima conversora da angiotensina
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MBG	Membrana basal glomerular
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MMPs	Metaloproteinases
MMP-2	Metaloproteinase-2
MMP-8	Metaloproteinase-8
MMP-9	Metaloproteinase-9
mRNA	RNA mensageiro
ND	Nefropatia diabética
NF- κ B	Fator nuclear kappa B

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
sIL-1R2	Receptor de interleucina solúvel 1R2
sIL-6R	Receptor de interleucina solúvel 6R
SM	Síndrome metabólica
SPARC	Concentrações séricas de cisteína
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
sTNFR1	<i>Soluble tumour necrosis factor receptor 1</i>
sTNFR2	<i>Soluble tumour necrosis factor receptor 2</i>
sVEGFR2	<i>Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2</i>
TAOS	Substâncias reativas ao antioxidante total
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGF- β 1	Fator de crescimento transformador beta 1
TNF- α	Fator de crescimento transformador alpha
TNF1- α	Fator de crescimento transformador 1 alpha
TNF2- α	Fator de crescimento transformador 2 alpha
Tregs	Células T reguladoras
TRPC6	<i>Transient receptor potential cation channel member 6</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGF-A	Fator de crescimento endotelial vascular A

SUMÁRIO

RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 ESTRATÉGIAS PARA A LOCALIZAÇÃO E SELEÇÃO DE ARTIGOS	20
2.2 OBESIDADE: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	22
2.3 OBESIDADE E MECANISMOS RENAIIS.....	23
2.3.1 Glomerulopatia Relacionada à Obesidade.....	25
2.4 OBESIDADE E MECANISMOS METABÓLICOS.....	28
2.5 OBESIDADE E MECANISMOS INFLAMATÓRIOS.....	30
2.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE	32
2.6.1 Intervenções não cirúrgicas	33
2.6.2 Cirurgia Bariátrica	35
2.6.3 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Metabólicos.....	37
2.6.4 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Inflamatórios.....	41
2.6.5 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Renais.....	43
2.6.6 Eventos Adversos Relacionados à Cirurgia Bariátrica	48
3. MARCO CONCEITUAL.....	49
4. JUSTIFICATIVA.....	51
5. OBJETIVOS.....	52
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	52
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	52
6. REFERÊNCIAS	53
7. ARTIGO ORIGINAL	67
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	69
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	71
ANEXO B – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	73
ANEXO C – STROBE STATEMENT	75

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é mundialmente um problema de saúde pública e tem proporções epidêmicas. Afeta 30 a 40% da população geral em países desenvolvidos e em desenvolvimento, associando-se a diversas comorbidades e elevada morbimortalidade, principalmente de origem cardiovascular [1]. Constitui-se em um importante fator de risco para síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo 2, (DM-2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares e doença renal crônica (DRC) [2,3].

No Brasil, dados divulgados pelo Ministério da Saúde mostram que a prevalência da obesidade aumentou em 67,8% nos últimos 12 anos, passando de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018 [4]. Nesse registro, o excesso de peso também aumentou de 42,6% para 53,8% no mesmo período, e em 2018, por sexo, a prevalência em mulheres foi 20,7% e nos homens 18,7%. Concomitante, o aumento na prevalência da obesidade também foi associado a maior prevalência de doenças crônicas como o DM-2, HAS e DRC.

A obesidade está associada a maior prevalência de mortalidade por todas as causas. O aumento do índice de massa corporal (IMC) a partir de 25 kg/m² é linearmente proporcional ao aumento do risco de mortalidade. Em um estudo avaliando 273.843 indivíduos com seguimento superior a 30 anos, houve 103.218 óbitos, sendo 41.215 atribuídos a causas cardiovasculares e 62.003 a causas não cardiovasculares [5]. As razões de chances (e intervalos de confiança de 95%) para todas as mortes nas diferentes categorias de IMC, tendo o eutrófico (18,5-24,9 kg/m²) com fator de referência foram: IMC <18,5 kg/m² =1,1(1,0-2,0), 25-29 kg/m² =1,1(1,1-1,2), 30-34 kg/m² =1,5(1,4-1,5), 35-39 kg/m² =2,1(1,9-2,3) e ≥40 kg/m² =2,7(2,4-3,0). Esses dados demonstram efetivamente que quanto maior o IMC, maior o risco de mortalidade, tanto cardiovascular quanto por outras comorbidades.

A SM associada à obesidade, composta por HAS, DM-2, hiperglicemia e dislipidemia, envolve a ativação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, substâncias bioativas

como adipocinas e metaloproteinases (MMPs), e hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático, que atuam em conjunto como fatores de risco cardiovascular e renal, em associação com maior morbimortalidade nos indivíduos obesos [3,6-8].

A obesidade também induz doença renal manifestada por alteração da função renal, albuminúria ou proteinúria, com evolução para DRC e doença renal crônica terminal (DRCT) [9-11]. Diversos mecanismos de lesão renal têm sido descritos em indivíduos obesos, caracterizando a glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO) em que ocorre hiperfiltração glomerular, descolamento da célula epitelial podocitária, formação de sinéquias e evolução para glomerulosclerose segmentar e focal [12,13].

A CB é o tratamento da obesidade com melhores resultados e eficácia terapêutica em longo prazo, pois a maior parte dos pacientes não responde ao tratamento clínico convencional. A principal técnica utilizada atualmente é o bypass gástrico de Roux-en-Y, e a técnica de Sleeve ou banda gástrica. Reconhecidamente, a CB tem efeitos benéficos em curto e longo prazo sobre o controle metabólico, parâmetros inflamatórios e dano renal, não só em indivíduos com obesidade mórbida classe III, mas, também, na obesidade classes I e II, ou mesmo no sobrepeso [14,15]. A redução do IMC induz controle metabólico e glicêmico, redução da resistência insulínica, e em alguns casos, remissão do DM-2 [16,17], redução da albuminúria e aumento da TFG nos pacientes com DRC [18], redução nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, controle de adipocinas e MMPs, melhora nos parâmetros antropométricos e de estresse oxidativo [19-23] e redução do risco cardiovascular e das complicações macrovasculares em longo prazo [24].

Nesse contexto, são necessários estudos longitudinais em indivíduos com obesidade mórbida e classe II, comparando o efeito da CB em relação a um grupo controle sem a

intervenção, para avaliar a eficácia da CB sobre parâmetros inflamatórios, metabólicos e renais mensurados antes e após a intervenção cirúrgica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA A LOCALIZAÇÃO E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A revisão da literatura focou nos aspectos relacionados às consequências da obesidade (lesão renal, controle metabólico e parâmetros inflamatórios) e nos efeitos da CB em curto e longo prazo. A busca dos artigos foi realizada entre janeiro de 2016 a março de 2020 e envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), SciELO e LILACS.

O período para inclusão dos artigos não teve limite. Foram revisados todos os trabalhos que retornaram nas buscas. Foram incluídos estudos com população de adultos que realizaram CB, considerando estudos na língua inglesa e em português. Foram excluídos estudos com amostras constituídas por crianças, cartas comentadas, resumos de congressos, opiniões de especialistas, estudos experimentais, casos clínicos, série de casos, sem resumo disponível ou artigo não disponível.

Na busca avançada realizada no PubMed, utilizou-se a opção “*Single Citation Matcher*”, “*Title words*”. Na busca realizada no SciELO, utilizou-se a opção “*todos os índices*”. Na busca realizada no LILACS, utilizou-se a opção “*palavras*”.

A Tabela 1 resume a estratégia de busca das referências relacionada às bases que fundamentam o objetivo do estudo.

Tabela 1. Estratégias para seleção dos artigos da pesquisa no PubMed, SciELO e LILACS.

Palavras-chave	PubMed	SciELO	LILACS
<i>bariatric surgery and kidney</i>	61	5	5
<i>bariatric surgery and albuminuria</i>	7	1	0
<i>bariatric surgery and creatinine</i>	139	1	0
<i>bariatric surgery and glucose</i>	64	32	35
<i>bariatric surgery and proteinuria</i>	3	0	2
<i>bariatric surgery and glomerular filtration rate</i>	8	0	0
<i>bariatric surgery and hypertension</i>	52	37	47
<i>bariatric surgery and insulin</i>	88	22	43
<i>bariatric surgery and metabolic syndrome</i>	43	11	13
<i>bariatric surgery and type 2 diabetes</i>	311	0	4
<i>bariatric surgery and inflammation</i>	44	3	7
<i>bariatric surgery and C reactive protein</i>	13	1	0
<i>bariatric surgery and adiponectin</i>	16	2	2
<i>Bariatric surgery and interleukin-6</i>	4	0	0
<i>Bariatric surgery and interleukin-10</i>	12	0	0
<i>Bariatric surgery and interferon</i>	25	0	0
<i>Bariatric surgery and tumor necrosis factor</i>	106	0	0
<i>Bariatric surgery and adiponectin</i>	16	2	2
<i>Bariatric surgery and leptin</i>	19	2	1
<i>Bariatric surgery and metalloproteinase-9</i>	3	0	0
<i>Bariatric surgery and podocyte</i>	7	0	0
<i>Bariatric surgery and podocin</i>	4	0	0
<i>Bariatric surgery and TRPC6</i>	2	0	0
<i>Bariatric surgery and podocalyxin</i>	3	0	0
<i>Bariatric surgery and transforming growth factor beta</i>	11	0	0
<i>Bariatric surgery and vascular endothelial growth factor</i>	6	0	0

2.2 OBESIDADE: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A obesidade é definida pelo IMC, no qual é determinado pelo peso corporal e altura [peso(Kg)/altura (metros)²]. O cálculo do IMC através dessa fórmula é o método mais amplamente utilizado nos estudos populacionais. A classificação do IMC indicada pela Organização Mundial da Saúde está descrita na tabela 2.

Tabela 2. Classificação do Índice de Massa Corporal.

IMC	Classificação	IMC	Classificação
< 16	Magreza grave	25 a < 30	Sobrepeso
16 a < 17	Magreza moderada	30 a < 35	Obesidade Grau I
17 a < 18,5	Magreza leve	35 a < 40	Obesidade Grau II
18,5 a < 25	Saudável	> 40	Obesidade Grau III

Apesar destas definições, o IMC não avalia adequadamente a distribuição da massa corporal, não diferenciando a gordura visceral da gordura subcutânea. Outros parâmetros como a medida da circunferência abdominal (>102 cm para homens e >88 cm para mulheres) e o índice cintura/quadril [(ICQ) >0,9 para homens e >0,8 para mulheres] têm sido utilizados para avaliar a gordura visceral.

Estudos baseados em grandes coortes prospectivas têm sugerido que o uso do ICQ é uma medida mais acurada do que o IMC para prever risco cardiovascular em pacientes com DRC [25], incidência de DRC e mortalidade por todas as causas [26]. Na prática clínica e na maior parte das publicações relativas à classificação do sobrepeso e obesidade, o IMC ainda é o método mais empregado para a classificação do grau de obesidade.

Dados divulgados pelo Ministério da Saúde no Brasil são preocupantes. A prevalência da obesidade aumentou em 67,8% nos últimos 12 anos, passando de 11,8% em 2006 para

19,8% em 2018 [4,27]. Em todo o mundo, a taxa de prevalência de sobrepeso ou obesidade entre 1980 e 2013 aumentou 27,5% para adultos e 47,1% para crianças, num total de 2,1 bilhões de indivíduos considerados com sobrepeso ou obesidade [28]. Adicionalmente, a obesidade está associada a maior prevalência de mortalidade por todas as causas. O aumento do IMC, a partir de aproximadamente 25, é linearmente proporcional ao aumento do risco de mortalidade nos pacientes em tratamento com medidas dietéticas, clínicas e medicamentosas [14,24].

2.3 OBESIDADE E MECANISMOS RENAIIS

A DRC tem se tornado um problema de saúde pública mundialmente. A prevalência de obesidade, DM-2 e DRC apresentam curvas de crescimento crescentes e paralelas [3]. A obesidade é fator de risco conhecido para o desenvolvimento de HAS e DM-2, que por sua vez são as duas principais causas de DRCT, e que, somadas, são responsáveis por mais de 70% de todos os casos de DRCT [11]. Além disso, a presença concomitante de HAS, DM-2 e a SM interagem de forma sinérgica com a obesidade aumentando o risco de DRCT [3].

O aumento excessivo de peso, especialmente quando acompanhado de aumento da gordura visceral, é uma causa importante de HAS e está associado a 65% a 75% do risco de desenvolver HAS [7]. Os mecanismos que levam a obesidade ao desenvolvimento de HAS advêm, em grande parte, de alterações na hemodinâmica renal.

Estudos também têm demonstrado a associação de obesidade com o desenvolvimento e progressão de doença renal, independente da presença de DM-2, HAS e doenças cardiovasculares. A obesidade, principalmente com IMC acima de 30 kg/m², está associada ao desenvolvimento de albuminúria, proteinúria, redução da TFG e DRC progressiva [30-33].

A obesidade está relacionada à injúria funcional e estrutural do rim, mesmo nos seus estágios precoces. Supõe-se que o aumento do peso corporal induza maior fluxo sanguíneo regional, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial, resultando em sobrecarga da rede vascular glomerular. Por consequência, ocorre um mecanismo compensatório de hiperfiltração glomerular por néfron individual, com vasodilatação da arteríola aferente e aumento do fluxo plasmático renal. A hipertrofia glomerular predispõe à lesão hemodinâmica do capilar glomerular, por aumento da tensão na parede capilar que é função direta do seu diâmetro [32,34].

Na obesidade observa-se aumento do tamanho do glomérulo (glomerulomegalia) e do peso renal que amplifica a reabsorção de sódio no túbulo proximal, com ativação da mácula densa por mecanismo de *feedback*, vasodilatação da arteríola aferente, aumento da atividade do SRAA, aumento da pressão na alça capilar e da TFG, que em média situa-se acima de 120 ml/min/1,73 m² [30,34]. Além disso, a hipertrofia glomerular é responsável pela expansão e pelo estresse mecânico sobre as alças capilares [12,35]. O aumento na reabsorção de sódio e a expansão do volume renal são eventos desencadeantes da HAS associada à obesidade [7,36].

A gordura visceral induz lesão renal inicialmente pela compressão extrínseca da gordura perinéfrica sobre os rins, tornando mais lento o fluxo renal nas *vasa recta* e aumentando a reabsorção tubular de sódio. Simultaneamente, há uma alteração da morfologia do epitélio renal em que o aumento do glomérulo provoca estiramento, edema, alargamento dos pedicelos e reorganização do citoesqueleto do podócito, na tentativa de cobrir a área desnuda da membrana basal glomerular (MBG) [35]. A densidade de podócitos para uma dada área de superfície glomerular diminui, formam-se sinéquias, e ocorre ruptura da barreira de filtro, cuja expressão clínica é o aumento da excreção urinária de albumina e após proteinúria [32,37]. A partir da formação das sinéquias conectando a MBG com a cápsula de

Bowman, inicia-se o processo de esclerose segmentar progressiva que evolui para glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), característica da obesidade severa [12].

Fatores de crescimento, como fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), são mediadores desse estresse mecânico do citoesqueleto e da fenda diafragmática do glomérulo renal, e inibem a expressão de RNA mensageiro (mRNA) de proteínas de microdomínio de podócitos, como nefrina, podocina e podocalixina, α -actinina-4 e α 3 β 1 integrina [12,32]. Os genes dessas proteínas, e, também do TGF- β e do VEGF-A, podem ser detectados na urina antes do surgimento da microalbuminúria [38]. Evidências também sugerem que em adultos com obesidade, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia estimulam a expressão de TGF- β e ativam o SRAA, promovendo lesão de podócitos e apoptose com desnudamento da MBG e formação de sinéquias [39].

Em resumo, a hiperfiltração glomerular é o mecanismo inicial e precursor da GRO, caracterizada por glomerulomegalia e formação de sinéquias, conectando a MBG com a cápsula de Bowman, e que evolui para um padrão de GESF secundária, diretamente relacionada à obesidade grave.

2.3.1 Glomerulopatia Relacionada à Obesidade

Um aumento na incidência de GRO tem sido descrito em várias publicações. Dados de biópsias renais da Universidade da Columbia, Estados Unidos (EUA), descrevem um aumento da incidência de GRO de 0,2% no período de 1986 a 1990 para 2,0% entre 1996 e 2000 [31].

Existe uma forte associação entre as medidas de obesidade, como o IMC, e a presença de proteinúria. A conexão entre obesidade severa e proteinúria foi descrita inicialmente por

Weisinger e cols. em 1974 [40], e posteriormente verificou-se glomerulomegalia com dilatação vascular e expansão mesangial em tecido renal de autópsias de pacientes com obesidade severa.

Define-se GRO como uma doença renal proteinúrica em pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m² na ausência de outra nefropatia detectável. Clinicamente, manifesta-se com o surgimento de albuminúria e, na evolução, proteinúria moderada a maciça na ausência de hipoalbuminemia. A creatinina sérica inicialmente é normal, mas o dano renal persistente leva à disfunção renal e progressão para DRC [31].

A histopatologia renal da GRO é apresentada na Figura 1.

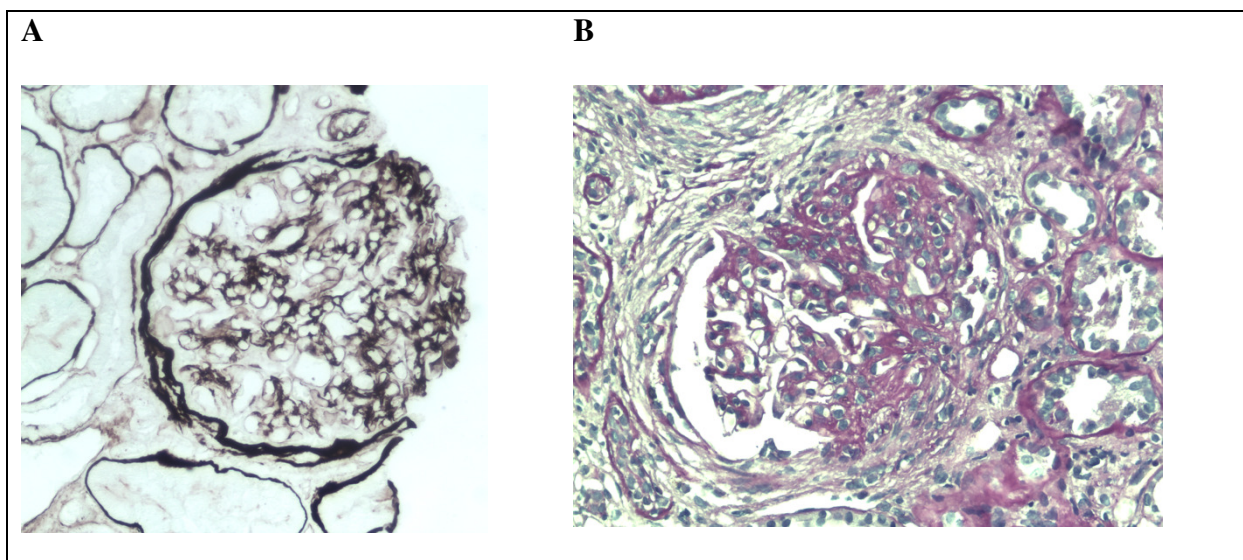


Figura 1. A. Glomérulo hipertrófico caracterizando glomerulomegalia (ácido periódico-prata metenamina; magnificação 200x). B. Lesões de esclerose segmentar no glomérulo que incluem a região peri-hilar, característico de glomerulopatia secundária (ácido periódico de Schiff; magnificação 200x) [12].

Os achados histológicos clássicos na biópsia renal são glomerulomegalia e esclerose segmentar e focal, envolvendo predominantemente a região peri-hilar com hialinose associada. Também, são descritos aumento da matriz e da celularidade mesangial, espessamento focal da MBG e ausência de dano túbulo-intersticial significativo. O tamanho glomerular pode ser até três vezes maior quando comparado a indivíduos normais, com

aumento do número de capilares o que sugere formação *de novo* de microvasos. A densidade glomerular, que corresponde ao número de glomérulos por unidade de área cortical, é menor. Os podócitos estão hipertróficos e os pedicelos expandidos, na tentativa de cobrir a área de superfície do glomérulo [30-32,34].

Os achados na imunofluorescência são inconstantes e inespecíficos, limitando-se a depósitos granulares finos de imunoglobulinas e complemento, mais comumente IgG e C3, principalmente nas áreas de glomeruloesclerose. Na microscopia eletrônica, descreve-se fusão e retração dos processos podocitários com degeneração de microvilos, podócitos hipertróficos com edema e vacuolização do citoplasma, que descolam e desnudam a MBG formando uma neomembrana [12,13,31]. Outros achados não específicos são fenestrações e edema de células endoteliais e expansão das áreas subendoteliais com infiltração endocapilar de células gordurosas.

A fisiopatologia da GRO está relacionada com a inibição do mRNA de proteínas dos microdomínios do podócito, como nefrina, podocina, podocalixina, alfa-actinina-4, $\alpha 3\beta 1$ -integrina e zona ocludens-1, o que provoca desorganização de sua citoarquitetura. Pereira e cols. [38] demonstraram que adultos com sobrepeso e obesidade, especialmente aqueles com a classe III, apresentam níveis urinários elevados dessas proteínas e de fatores de crescimento em relação a indivíduos eutróficos, mesmo nos obesos com níveis normais de albuminúria. Esses resultados indicam que a podocitúria pode ser um marcador mais precoce de lesão glomerular do que a albuminúria. Adicionalmente, os resultados do estudo demonstram que a hiperinsulinemia foi associada à podocitúria, sugerindo que alterações no metabolismo da glicose também possam contribuir para a injúria ao podócito na GRO [38].

Mecanismos inflamatórios e metabólicos também contribuem para a etiopatogenia da GRO. Estão envolvidos resistência insulínica, estímulo do TGF- β , do VEGF-A e citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a formação de glomérulos hipertróficos. Igualmente, a

adiponectina é um importante regulador do metabolismo de lipídios e glicose, em conexão com o fator de crescimento transformador alpha (TNF- α), o *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) e a resistência à insulina [41].

2.4 OBESIDADE E MECANISMOS METABÓLICOS

O aumento da gordura corporal que ocorre na obesidade induz alterações metabólicas que interferem na ação de diversas células e processos corporais. O paciente obeso apresenta sobrecarga metabólica, a qual já é reconhecida como um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, DM-2, HAS e hiperlipidemia.

O acúmulo de gordura visceral está associado à resistência insulínica e hipersinsulinemia. Outros marcadores metabólicos como glicemia sérica, hemoglobina glicada (HbA1C), o índice de resistência à insulina (HOMA-IR) que calcula o nível de resistência à insulina $[(\text{glicemia de jejum (mg/dL)}/18) \times (\text{insulina de jejum } (\mu\text{gU/mL}))]/22,5]$, e a dislipidemia, estão associados ao desenvolvimento da obesidade e são utilizados como marcadores de resposta à intervenções para controlar a obesidade, como a CB [3,39,42].

A SM caracteriza-se por hipertrigliceridemia, baixos níveis do colesterol *high density lipoprotein* (HDL), inflamação sistêmica crônica de baixo grau, HAS, hiperglicemia e resistência à insulina. O indivíduo que apresenta três ou mais dessas condições apresenta risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Adicionalmente, essas condições em conjunto são de fato precursoras de DRC [6,14].

O tecido adiposo e os adipócitos apresentam uma importante função na produção de mediadores endócrinos denominados adipocinas ou adipocitocinas. Estas citocinas são proteínas reguladoras de inflamação, ingestão alimentar e fazem a interligação entre as

funções imunes e metabólicas do organismo, como a leptina, adiponectina, visfatina e resistina. Na obesidade, quando produzidas ou inibidas, geram efeitos adversos importantes [43-45]. A leptina, por exemplo, é produzida em quantidade proporcional à massa adiposa. O aumento de seus níveis séricos ativa os nervos simpáticos renais, exercendo ação pró-hipertensiva e suprimindo a atividade parassimpática. Esse efeito se associa com disfunção renal e doença cardiovascular. Além disso, a leptina tem potente efeito pró-inflamatório, induzindo a produção de interleucina-6 (IL-6), TNF- α , quimiocinas, espécies ativas de oxigênio e, também, proliferação de macrófagos e linfócitos CD4⁺ pelo eixo Th2 [22,23,45,46]. In vitro, a leptina causa proliferação endotelial glomerular e aumenta a produção de TGF- β e de colágeno IV [47].

A adiponectina, em contrário, tem correlação negativa com hipertensão e inflamação, aumenta a captação de glicose e inibe a gliconeogênese. Em pacientes obesos, a adiponectina está inibida, pois a sua produção diminuiu na presença de hipóxia, estresse oxidativo e inflamação, e, assim, seus efeitos benéficos estão bloqueados [3,44,45]. Os níveis de leptina são inversamente proporcionais aos níveis de adiponectina. A resistina e visfatina também têm propriedades pró-inflamatórias e induzem disfunção endotelial. Alguns estudos descrevem aumento dos níveis de resistina em correlação com o IMC crescente [48], mas outros não observaram essa associação [49]. No estudo de Vendrell cols. [22], a resistina sérica correlacionou-se com a perda de peso aos 6 meses, mas não houve redução de seus níveis após a CB ou associação com melhora na resistência insulínica.

As MMPs atuam no controle da adipogênese via atividade proteolítica durante o aumento da massa de gordura, desempenhando um papel importante no remodelamento da matriz extracelular. As MMPs estão aumentadas em obesos e, mais particularmente, a metaloproteinase-8 (MMP-8) e a metaloproteinase-9 (MMP-9), estão associadas ao metabolismo anormal da matriz extracelular mediando à diferenciação do adipócito em

células 3T3-L1 [21,50]. Especialmente em obesos mais jovens, o MMP-8 contribui para a progressão da resistência à insulina por clivar o receptor de insulina [51].

Tanto a angiotensina II como a aldosterona produzem o radical superóxido, inflamação e deposição de matriz extracelular induzindo fibrose intersticial; e a resistência à insulina, também, interfere em mecanismos de sinalização celular que podem causar lesão renal [52]. A hiperinsulinemia ativa o sistema nervoso simpático, exerce ação vasoconstritora sobre a arteríola eferente e aumenta a expressão de fatores de crescimento nas células mesangiais, como TGF- β e o fator de crescimento semelhante à insulina-1, regulando a expressão do receptor da angiotensina II e aumentando os seus efeitos deletérios por estimular a produção e a ação renal da endotelina-1 [39].

Além disso, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia estão associadas à diminuição da produção endotelial de óxido nítrico, ao aumento do estresse oxidativo e do processo micro-inflamatório crônico [54]. As alterações lipídicas que acompanham a obesidade também se associam a progressão da doença renal, principalmente por lesão das células epiteliais e mesangiais na barreira de filtro glomerular [30].

2.5 OBESIDADE E MECANISMOS INFLAMATÓRIOS

A obesidade se caracteriza por um estado micro-inflamatório crônico. O tecido adiposo visceral é considerado um órgão endócrino e em sua estrutura ocorre a secreção de citocinas e hormônios. Esse tecido acumula gordura, tem participação na termogênese, na regulação metabólica e na imunomodulação, e contém células imunes como macrófagos, linfócitos e eosinófilos [54,55]. O excesso de ácidos graxos livres presentes em obesos ativa diversas vias de inflamação, que envolvem estresse do retículo endoplasmático, da quinase JNK, dos receptores *Toll-like* como receptor *Toll-like- 4*, e, também, da ativação de inflamassomos e do

fator nuclear kappa B (NF-kB) [56-58]. Paralelamente, ocorre hipóxia no tecido adiposo hipertrofiado, induzindo mudança na glicólise (aeróbica para anaeróbica) e ativando a produção de lactato, com proliferação de células residentes e morte celular.

Na SM, o tecido adiposo, especialmente o tecido visceral, é a maior fonte da secreção de citocinas e células inflamatórias, especialmente macrófagos maduros e monócitos que invadem o tecido adiposo precocemente na obesidade [55,59,60]. Essas células proliferam e secretam inúmeras citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6, interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-18 (IL-18), TNF- α , MCP-1, interferon gama (IFN- γ) e a proteína C reativa (PCR) [3,61-65].

A ligação entre obesidade, marcadores inflamatórios e SM é evidente e relatada em diversos estudos, sendo em seu conjunto um grave fator de risco de aterosclerose, doença cardiovascular e mortalidade [3,8,53,54,61]. Na obesidade severa, a inflamação também está associada à doença renal. A ligação do TNF- α a seus receptores produz infiltração de macrófagos, supra-regulação de citocinas como NF-kB e TGF- β 1 e apoptose, induzindo mecanismos de toxicidade na barreira de filtro glomerular e consequente desenvolvimento de doença renal crônica [66].

Na obesidade, outras células imunes como os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ proliferam e as células T reguladoras (Tregs), que tem efeito imunomodulador e anti-inflamatório, reduzem em número. As células B, através da produção de imunoglobulina G2c, também participam da ativação celular e da amplificação do processo inflamatório. A inflamação induz o tecido adiposo a inibir a ativação do transportador de glicose GLUT4, resultando em aumento da resistência insulínica e amplificando a SM [67].

Em resumo, na obesidade os mecanismos renais, metabólicos e inflamatórios atuam isoladamente ou em conjunto, e resultam em injúria renal e estresse oxidativo. A obesidade persistente, principalmente em pacientes com IMC acima de 35 kg/m², induz dano renal

progressivo que culmina em esclerose glomerular e fibrose tubulointersticial. Se esses indivíduos não corrigem a obesidade por um manejo clínico eficaz e/ou intervenção cirúrgica, a DRC progride e evolui de forma lenta para estágios mais avançados com necessidade de substituição da função renal, diálise ou transplante [37].

A Figura 1 descreve de forma esquemática os mecanismos fisiopatológicos propostos acima que associam obesidade com doença renal crônica.

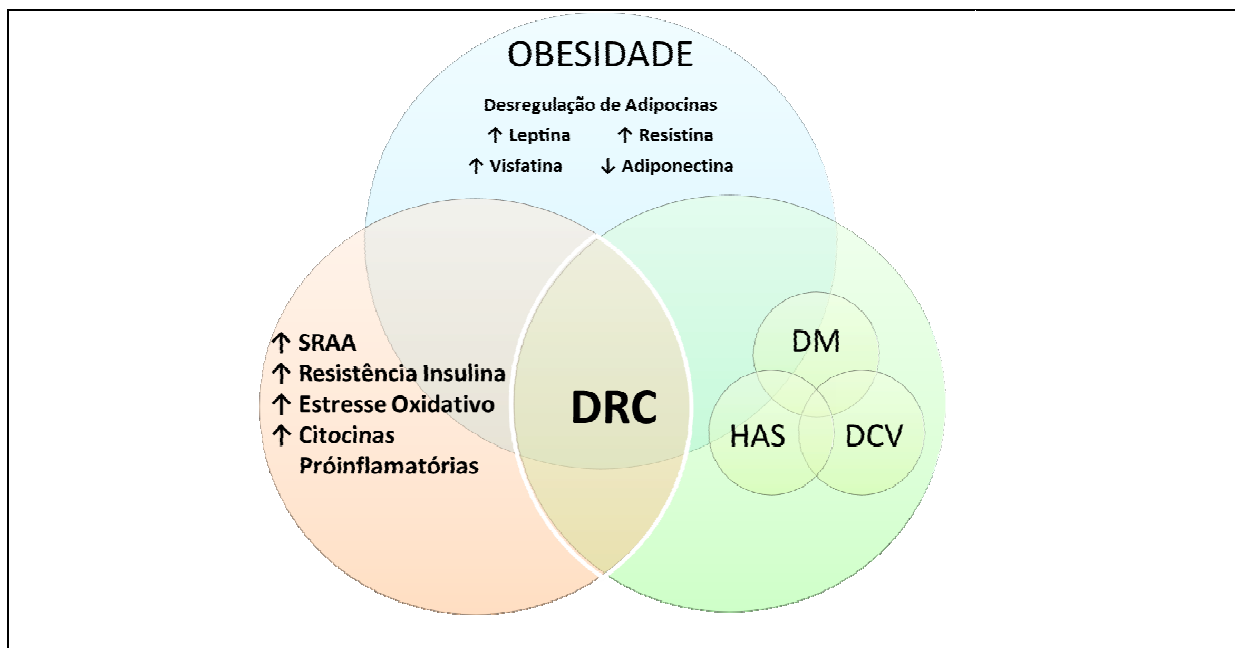


Figura 2. Associação da obesidade com doença renal crônica: mecanismos fisiopatológicos propostos. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular. Modificado de [33].

2.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade é bastante complexo e desafiador visto tratar-se de uma doença de caráter crônico e que envolve diversos fatores e comorbidades. Intervenções dietéticas, mudanças no estilo de vida, estratégias farmacológicas e cirúrgicas fazem parte do arsenal terapêutico disponível para seu manejo.

O tratamento da obesidade é indicado na dependência da classe do IMC e da distribuição de gordura corporal, e baseado nas comorbidades e fatores de risco que o paciente apresenta. Os indicadores de tratamento são IMC ≥ 30 kg/m² e mesmo IMC entre 25 e 30 kg/m² (sobrepeso) na presença de doenças concomitantes relacionados ao excesso de peso, como HAS, DM-2 ou obesidade visceral abdominal [68]. As metas do tratamento da obesidade são redução do peso em curto e longo prazo (se IMC 25 a 35 kg/m² >5% do peso inicial, e se >35 kg/m² >10%), redução dos fatores de risco relacionados à obesidade, do risco de morte precoce, prevenção da incapacidade para trabalhar, redução de distúrbios psicossociais e melhora da qualidade de vida [68].

2.6.1 Intervenções não cirúrgicas

Como estratégia do manejo conservador em indivíduos obesos e também nos com sobrepeso, indica-se uma dieta com baixo conteúdo de carboidratos e gordura (baixa energia), com perda de 500 kcal por dia, aumento da atividade física e modificações comportamentais. Recomenda-se a participação por 6 meses em programas anti-obesidade que forneçam pelo menos 14 ou mais sessões de aconselhamento. Pacientes obesos que aderem ao tratamento individual ou em grupo perdem até 8 kg (em média 8% do peso) em 6 meses, com redução de fatores de risco cardiovascular e melhora na qualidade de vida [69].

Para evitar novo ganho de peso, recomenda-se a participação por no mínimo 1 ano em programas de manutenção da perda de peso que fornecem aconselhamento mensal. Altos níveis de atividade física, monitoramento frequente do peso corporal e consumo de uma dieta com baixa caloria estão associados à manutenção da redução do peso em longo prazo [69].

O uso de medicações para redução do peso corporal tem sido preconizado na obesidade, mas deve ser feito sempre em combinação com um programa básico de dieta,

exercício físico e terapia comportamental. Um estudo recente avaliando o impacto do uso precoce de medicações anti-obesidade comparando a pacientes que não usaram, mostrou uma maior redução de peso naqueles que usaram, $14,04 \pm 6,2\%$ vs. $10,9 \pm 6,8\%$ ($p=0,008$) [70]. Igualmente, uma proporção maior dos que usaram medicações anti-obesidade perdeu $\geq 15\%$ de peso corporal ($45,1\%$ vs. $19,0\%$; $p<0,001$), com maior percentual de redução de peso ($17,60 \pm 5,3\%$ vs. $13,95 \pm 5,5\%$; $p=0,024$).

O tratamento com orlistat é indicado em pacientes com IMC acima de 28 kg/m^2 e que também apresentem fatores de risco e outras comorbidades, ou com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ com menos de 5% de perda de peso após 6 meses do tratamento conservador [71]. O orlistat tem sido usado também em pacientes com diferentes graus de DRC, pois não apresenta eliminação renal. Tem se mostrado efetivo em reduzir o peso corporal e a taxa de declínio da TFG, especialmente quando associado à dieta e exercícios físicos [72].

Novos agentes farmacológicos para tratamento da obesidade, como lorcaserina, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropiona e liraglutida foram aprovados nos EUA desde 2012 como medicações coadjuvantes ao manejo dietético e de modificação do estilo de vida [73,74]. Entretanto, medicamentos como anfetaminas, diuréticos, gonadotrofina coriônica, testosterona, tiroxina, hormônios de crescimento e suplementos dietéticos não devem ser recomendados, pois não existem evidências de sua eficácia para redução de peso e impõe risco de efeitos colaterais graves [68].

Ainda, se o sobrepeso ou obesidade estiverem acompanhados de outros problemas como depressão, distúrbios alimentares, problemas de motivação, uma equipe multidisciplinar composta por psiquiatras ou psicoterapeutas deve estar envolvida no gerenciamento do paciente, e os pacientes devem ser apoiados em sua terapia e exercício dietético [75].

2.6.2 Cirurgia Bariátrica

As intervenções cirúrgicas no paciente obeso são a forma mais eficiente para a perda efetiva do peso corporal com maior impacto sobre os parâmetros cardio-metabólicos e renais. Em metanálise recente com avaliação econômica sobre os efeitos da CB foi evidenciado que, mesmo com os custos de complicações e reoperações em decorrência do procedimento, a CB tem melhor custo-benefício em longo prazo quando comparada ao tratamento conservador não cirúrgico [76]. Estudos de caso-controle, coortes e ensaios clínicos randomizados em diabéticos também tem demonstrado que a CB reduz mortalidade por todas as causas, risco de doença cardiovascular, albuminúria e DRC progressiva [14].

A principal técnica utilizada atualmente de CB é a derivação gastrojejunal em Roux-en-Y. No Brasil, houve um aumento progressivo de procedimentos realizados entre 2008 e 2018, sendo o Roux-en-Y o procedimento realizado em 94.9% dos casos. A região sul do Brasil foi a que mais realizou CB de todos os tipos, com 41.764 procedimentos no período [77].

As técnicas cirúrgicas mais utilizadas mundialmente são o bypass intestinal com Y de Roux e a gastrectomia do tipo Sleeve, como mostra a Figura 3. O bypass intestinal com Y de Roux é uma técnica realizada através de cirurgia aberta ou videolaparoscópica. Desenvolve-se um reservatório gástrico de 20 a 50 ml e derivação do estômago distal e do intestino proximal com medidas variáveis de alças. A entero-anastomose comumente é pré-cólica sendo a anastomose gastro-jejunal confeccionada manualmente, ou com o auxílio de grampeador linear ou circular. A gastrectomia do tipo Sleeve é uma cirurgia restritiva que envolve a redução do tamanho estômago com remoção de 70% a 80% da parede lateral do estômago, assim criando um estômago tubular com base na menor curvatura do estômago [78].

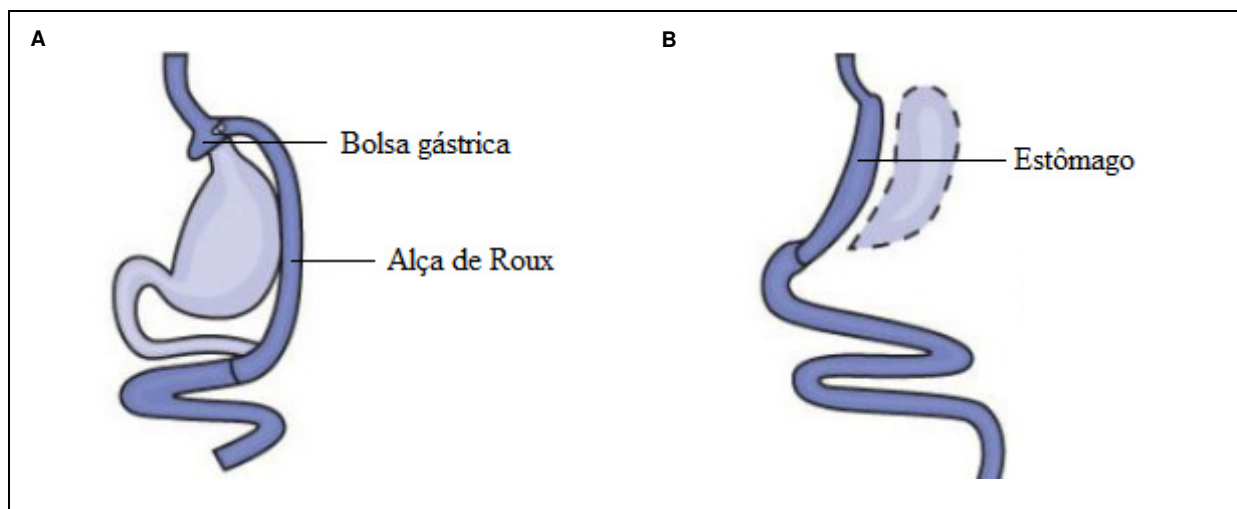


Figura 3. A. Bypass intestinal com Y de Roux. B. Gastrectomia do tipo Sleeve. Modificado de [78].

Segundo o Conselho Federal de Medicina [79,80], no Brasil a CB está indicada para:

a) Pacientes adultos com resistência a tratamento clínico por pelo menos dois anos e com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, com comorbidades graves associadas a risco de vida; b) Portadores de DM-2 com idade entre 30 e 70 anos e IMC de $30-34,9 \text{ kg/m}^2$, desde que a doença não tenha sido controlada com tratamento clínico e o diagnóstico de DM-2 tenha sido definido há pelo menos 10 anos. Nesta diretriz nacional, determinou-se que as contraindicações para CB são: dependência de álcool ou drogas ilícitas, doença psiquiátrica grave sem controle, demências moderadas a graves, doença arterial coronariana instável e coagulopatias e/ou cardiopatias graves.

Diversos estudos têm demonstrando que a perda de peso em obesos mórbidos através de diferentes técnicas de CB tem efeitos benéficos em curto e longo prazo sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios, renais e cardiovasculares. Os principais estudos e os respectivos resultados estão sumarizados na Tabela 1, que informa sobre os parâmetros metabólicos e inflamatórios, e na Tabela 2, que mostra os parâmetros renais no que se refere à função renal, albuminúria e proteinúria, em pacientes obesos mórbidos e não mórbidos, com ou sem doença renal crônica, e em diabéticos e não diabéticos.

2.6.3 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Metabólicos

Estudos clínicos relatam que os benefícios da CB se estendem além da perda de peso e dos efeitos positivos da reversão da SM, advindos da drástica redução da gordura corporal. A CB está associada à melhora ou reversão da SM, induzindo controle glicêmico adequado, redução da resistência insulínica e, em alguns casos, remissão do DM-2 [3,16-20]. A proteção renal e cardiovascular advinda da CB tem correlação com a redução da hiperatividade simpática, remissão da hipertensão glomerular, alteração da sinalização das adiponectinas, aumento da natriurese, alteração na microbiota intestinal, redução da inflamação sistêmica e intra-renal, melhora no perfil das lipoproteínas e redução do remodelamento cardíaco, com reestruturação dos ventrículos, resultando em um menor índice de insuficiência cardíaca [14].

Park et al. [15] publicaram uma metanálise em que foram avaliados 45 ensaios clínicos randomizados que investigaram a eficácia da CB sobre a porcentagem de perda de peso e índice de remissão do DM-2, através do desvio biliopancreático com troca duodenal, bypass gástrico Roux-en-Y e gastrectomia vertical de Sleeve. A eficácia das técnicas em um e três anos de acompanhamento foi superior ao tratamento conservador, tanto na perda de peso quanto na remissão do diabetes.

Na metanálise publicada por Yan et al. [24], foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados e seis estudos de coorte que avaliaram o efeito da CB sobre os riscos de doenças cardiovasculares e indicadores metabólicos, por mais de cinco anos de acompanhamento. Nesses estudos, a CB diminuiu significativamente as complicações cardiovasculares incluindo menor incidência de eventos cardiovasculares e de infarto agudo do miocárdio. Comparando aos pacientes que receberam tratamento conservador, a CB induziu maior perda de peso e maior redução da glicemia nos obesos mórbidos com DM-2.

Esse estudo também revelou que diferentes métodos cirúrgicos têm efeitos diferentes sobre os indicadores metabólicos.

No estudo de Guerreiro et al. [19] empregando a técnica de Roux-en-Y em 1.837 obesos mórbidos foram avaliados parâmetros metabólicos, incluindo DM-2, dislipidemia, hipertensão e SM. O estudo mostrou 78% e 72.3% de redução do excesso de peso corporal aos 12 meses e 4 anos, respectivamente ($p < 0,05$ nos dois momentos), com melhora na pressão arterial diastólica, glicemia, LDL e HDL colesterol, triglicerídeos e HbA1C. Mulheres, pacientes mais jovens, não diabéticos e normotensos tiveram maior perda de peso.

Guilbert et al. [17] avaliaram retrospectivamente 63 pacientes submetidos ao by-pass gástrico, e aos 12 meses ocorreu melhora da SM nos componentes HDL colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, DM-2 e hipertensão ($p < 0,001$ para todos os marcadores). Houve uma relação direta entre a porcentagem do excesso de perda de peso e do IMC com a melhora da SM.

Schmid et al. [81], em estudo retrospectivo realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, compararam pacientes com obesidades classe II e III com e sem a intervenção por Roux-en-Y. No grupo submetido à CB, aos 12 meses houve redução de 85% no número de pacientes com SM, redução do IMC, da circunferência da cintura, da glicemia e do colesterol LDL. Nos controles, houve apenas redução dos triglicerídeos e pressão arterial diastólica (PAD), e 98,6% desses pacientes continuaram com critérios para a SM. A Tabela 3 apresenta o resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros metabólicos e inflamatórios.

Tabela 3. Resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros metabólicos e inflamatórios.

Estudo	Pacientes e delineamento do estudo	Objetivos	Resultados
Vendrell et al., 2004 [22]	Estudo prospectivo que incluiu 117 pacientes obesos não mórbidos e 57 obesos mórbidos, e um subgrupo de 34 pacientes obesos mórbidos, antes e 6 meses após a cirurgia de bypass gástrico	Avaliar interações entre leptina, adiponectina, resistina, grelina e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6) na obesidade não mórbida e mórbida	IL-6, leptina, adiponectina e resistina aumentaram e a grelina diminuiu em obesos mórbidos em comparação com indivíduos obesos não mórbidos. Após o ajuste para idade, sexo e IMC em obesos não mórbidos, a adiponectina associou-se positivamente ao HDL e ao sexo, e negativamente ao peso (beta=-0,38, p<0,001). A leptina e a resistina correlacionaram-se positivamente com o TNF- α (beta=0,24, p=0,01 e beta=0,28, p=0,007). Nos pacientes obesos mórbidos, resistina e grelina foram associados positivamente com TNF- α (beta=0,39, p=0,008 e beta=0,39, p=0,01). Os lipídios plasmáticos, resistência à insulina, leptina, TNF- α e IL-6 diminuíram e a adiponectina e a grelina aumentaram significativamente. A resistência à insulina melhorou após a perda de peso e correlacionou-se com altos níveis de adiponectina
Vilarrasa et al., 2007 [20]	Estudo observacional e prospectivo, com 65 pacientes com obesidade mórbida que foram avaliados antes e 12 meses após a CB	Analisar em obesos mórbidos submetidos à CB, a relação da IL-18 com a resistência à insulina e com citocinas pró-inflamatórias (TNF- α), PCR e adiponectina	As concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-18 e PCR reduziram e a adiponectina aumentou significativamente após a cirurgia. Na análise de regressão múltipla, os valores pré-operatórios de IL-18 foram associados aos triglicerídeos pré-operatórios (beta=0,47, p=0,005) e TNF- α (beta=0,47, p=0,004). Nessa análise, as concentrações de IL-18 no pós-operatório foram significativamente associadas à avaliação do modelo de homeostase pós-operatória da resistência à insulina (HOMA-IR) (beta=0,092, p=0,019) e triglicerídeos (beta=0,40, p=0,036). A perda de peso induzida pela cirurgia reduziu a IL-18, TNF- α e PCR
García de la Torre et al., 2008 [82]	Estudo prospectivo, com 45 mulheres obesas mórbidas e 9 mulheres eutróficas. Os pacientes foram submetidos à CB: gastroplastia vertical (n=17), bypass gástrico (n=17) e desvio biliopancreático (n=11)	Analisar a relação entre peso e VEGF-A circulante em obesas mórbidas antes e após a CB, e investigar a relação entre o VEGF-A circulante e adipocitocinas e hormônios que regulam os adipócitos	Pacientes obesas apresentaram níveis significativamente mais altos de VEGF-A do que os controles (306,3 \pm 170,3 pg/ml vs. 187,6 \pm 91,9 pg/ml; p=0,04), diminuindo para 246,1 \pm 160,4 pg/ml após a cirurgia (p<0,001). As concentrações de leptina e insulina apresentaram-se aumentadas nas pacientes obesas, com uma diminuição significativa após a perda de peso ocasionada pela CB. Tanto leptina quanto insulina apresentaram-se inversamente proporcionais aos níveis de adiponectina após a perda de peso através da CB
Lee et al., 2014 [21]	Estudo prospectivo, sendo recrutados 34 pacientes obesos submetidos à CB	Investigar as alterações nas concentrações séricas de cisteína (SPARC), metaloproteinase-2 (MMP-2) e MMP-9 após CB em adultos obesos	Foram analisados leptina, adiponectina, MMP-9, além de outros marcadores, antes e 9 meses após a CB. Os níveis séricos de leptina diminuíram significativamente de 26.4 \pm 4.9 ng/ml para 9.0 \pm 3.1 ng/ml (p<0,001) e o nível sérico de adiponectina aumentou significativamente de 5.6 \pm 1.5 ug/ml para 15.1 \pm 2.4 ug/ml (p<0,001) após a CB. Os níveis de MMP-9 aumentaram de 756.6 \pm 52.0 ng/mL para 746.6 \pm 54.7 ng/mL, porém não houve diferença estatisticamente significante (p=0,851)
Kelly et al., 2016 [53]	Coorte com 39 adolescentes com obesidade mórbida acompanhados por 12 meses após bypass gástrico ou gastrectomia vertical	Avaliar a alteração da IL-6, TNF- α , MCP-1 e LDL, adiponectina, leptina e resistina	Quando comparados o pré e pós de ambas as técnicas cirúrgicas, os resultados encontrados foram semelhantes. Houve redução na IL-6, leptina e LDL. A adiponectina aumentou significativamente. A CB induziu melhora nos marcadores de inflamação, estresse oxidativo e adipocinas entre adolescentes com obesidade grave, sugerindo possíveis reduções no risco de DM-2 e doenças cardiovasculares

Liberales et al., 2017 [83]	Efeito da CB em pacientes com DM-2 (n=12) e obesos mórbidos controles (n=32)	Investigar se a redução aguda da leptina após CB é capaz de diminuir a ativação de neutrófilos e afetar potencialmente a remissão do DM-2	Estudo comparou obesos mórbidos classe III com obesos classe II após CB em avaliações após um mês e um ano de acompanhamento. Os parâmetros metabólicos e inflamatórios (leptina, IL-6 e neutrófilos) e MMP-8 foram comparados antes da CB, um mês, um e três anos. Após a CB a MMP-9 não teve significância estatística, porém a leptina, PCR, MMP-8 e outros marcadores tiveram redução significativa após um ano de acompanhamento
Lager et al., 2018 [16]	Estudo prospectivo que acompanhou por 4 anos 380 pacientes submetidos à bypass gástrico e 334 pacientes submetidos à gastrectomia vertical	Comparar a perda de peso e o impacto nas comorbidades na gastrectomia vertical e no bypass gástrico	Houve maior perda de peso com bypass gástrico em todos os parâmetros. Hemoglobina e colesterol total melhoraram mais em bypass gástrico aos 4 anos. Houve maior remissão da hipertensão e descontinuação de todos os medicamentos para hipertensão e diabetes com bypass gástrico aos 4 anos. Perda de peso, redução de medicamentos para hipertensão e diabetes, melhora nos marcadores de diabetes e hiperlipidemia e taxas de remissão de hipertensão foram superiores com o bypass gástrico 4 anos após a cirurgia
Guerreiro et al., 2019 [19]	Estudo retrospectivo que avaliou a perda de peso e a remissão de parâmetros metabólicos durante 4 anos em 1.837 pacientes obesos mórbidos submetidos à CB (bypass gástrico, gastrectomia laparoscópica e banda gástrica)	Avaliar diferenças em longo prazo na pressão arterial entre diferentes técnicas cirúrgicas e o impacto de cada técnica cirúrgica nos parâmetros metabólicos (DM-2, dislipidemia, hipertensão e SM, SM)	A porcentagem média de perda de peso para bypass gástrico, gastrectomia laparoscópica e banda gástrica foi, respectivamente, 32,9±8,7, 29,8±9,8 e 16,2±9,6 em 12 meses e 30,6±9,1, 22,7±10,0 e 15,8±10,8 em 48 meses (p<0,001), mesmo após o ajuste para peso basal, IMC, idade e sexo (p<0,001). Pacientes com DM-2 tiveram menor perda de peso do que aqueles sem diabetes após o ajuste (sexo, idade e técnica cirúrgica) durante o mesmo período. Pacientes com hipertensão apresentaram menor perda de peso aos 12 meses (p=0,009) e SM aos 24 meses (p=0,020) em comparação àqueles sem essas comorbidades. Durante os 4 anos de seguimento, o bypass gástrico foi o procedimento cirúrgico que causou maior perda de peso e resolução da SM
Wolf et al., 2019 [23]	Estudo transversal que avaliou 37 pacientes com obesidade e 37 pacientes eutróficos após cirurgia bariátrica	Comparar 76 citocinas, quimiocinas e receptores de citocinas e determinar como essas citocinas são alteradas pelo efeito da CB	A CB mudou o perfil de citocinas dos pacientes com obesidade quando comparados aos controles. <i>Soluble vascular endothelial growth factor receptors 2</i> (sVEGFR2), <i>Soluble tumour necrosis factor receptors</i> (sTNFR) 1 e 2 foram positivamente correlacionados. sTNFR2 correlacionou-se positivamente com glicose em jejum, insulina e HbA1C. Após a CB, a adiponectina aumentou e a leptina diminuiu. Os níveis de sVEGFR2 em pacientes com obesidade diminuíram (p=0.01). Pacientes com níveis mais elevados do receptor de interleucina solúvel 1R2 (sIL-1R2) e receptor de interleucina solúvel 6R (sIL-6R) antes da cirurgia tiveram maior perda de peso após o procedimento (p=0,05)

2.6.4 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Inflamatórios

Como o tecido adiposo tem atividade endócrina, na obesidade os adipócitos produzem e secretam excesso de adipocinas, citocinas, como as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, fator de crescimento transformador 1 alpha (TNF1- α) e fator de crescimento transformador 2 alpha (TNF2- α), induzindo resistência à insulina e estimulando os hepatócitos a produzirem PCR. O estímulo do estresse oxidativo é marcante em diferentes classes de obesidade, principalmente com IMC >35 kg/m². Como mostra a Tabela 3, diversos estudos tem demonstrado que a CB tem efeitos positivos sobre esses parâmetros, aos 6 e 12 meses após o procedimento, e até mesmo após 5 anos de seguimento.

Min et al. [84] analisaram os efeitos de 3 técnicas de CB em obesos com intolerância a glicose sobre os níveis de adiponectina, leptina, citocinas inflamatórias (PCR, IL-6, IL-10) e estresse oxidativo, analisando as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e ao antioxidante total (TAOS) aos 6 meses e 4 anos pós CB. Comparando aos níveis pré-operatórios, foram observadas reduções significativas aos 4 anos no pós-operatório: PCR (11,4 vs. 2,8 ng/mL, p<0,001), IL-6 (8,0 vs. 2,1 pg/mL, p<0,001) e leptina (60,7 vs 32,1 pg/mL, p=0,001). Aos 4 anos, o TAOS em jejum e aos 120 minutos aumentou significativamente em 35% e 19%, respectivamente, mas não houve alteração no TBARS.

Vendrell et al. [22] avaliaram a interação entre leptina, adiponectina, resistina, grelina e citocinas pró-inflamatórias (TNFRs e IL-6) em obesos mórbidos e obesos com IMC entre 30-39 kg/m² antes e após 6 meses da CB. A IL-6 [5.1(18.3) pg/ml vs. 2.1(7.2) pg/ml; p<0,001] e a leptina (59.6 \pm 26.2 ug/mL vs. 28.8 \pm 9.7 ug/mL; p<0,001) reduziram e a adiponectina aumentou [20.7(39.4) ug/mL vs. 40.9(53.6) ug/mL; p<0,05] em obesos mórbidos em comparação com indivíduos obesos não mórbidos.

No estudo de Vilarrasa et al. [20] foram analisadas as concentrações plasmáticas de IL-18, sTNFR, PCR e adiponectina pré e pós 12 meses da CB. As concentrações plasmáticas de sTNFR2 [5,07(6,5) ng/ml vs. 4,32(5,32) ng/ml; $p < 0,01$], IL-18 [229,8(346,8) pg/ml vs. 168,9(240,1) pg/ml; $p < 0,01$] e PCR [7,9(16,6) mg/l vs. 0,91(2,09) mg/l; $p < 0,01$] diminuíram, e a adiponectina aumentou [11,5(18,7) ug/ml vs. 23,4(30,4) ug/ml; $p < 0,01$]. A IL-18 no pós-operatório foi significativamente associada à redução do HOMA-IR (beta=0,092; $p = 0,019$) e dos triglicerídeos (beta=0,40; $p = 0,036$), podendo assim representar um marcador de inflamação crônica associada à resistência insulínica.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é reconhecidamente um marcador de angiogênese fisiológica e patológica induzindo proliferação, migração e fenestração das células endoteliais glomerulares [85], e também um marcador de dano renal em que o aumento precoce de sua excreção na urina correlaciona-se positivamente com obesidade mórbida [38]. Em estudo recentemente publicado, Wolf et al. [23] avaliaram 76 citocinas circulantes pré e pós CB, incluindo o VEGF, em 37 pacientes com obesidade e 37 pacientes eutróficos. A CB modificou o perfil dessas citocinas nos obesos, especificamente do receptor 2 do VEGF sérico (sVEGFR2), receptor 1 e 2 do fator de necrose tumoral sérico (sTNFR2 e sTNFR1), sIL-1R2 e sIL-6R. O sTNFR2 correlacionou-se positivamente com glicose, insulina e HbA1C, e os níveis do sVEGFR2 diminuíram nos obesos ($p = 0,01$). Adicionalmente, pacientes com níveis elevados do receptor de interleucina solúvel 1R2 e sIL-6R no pré-operatório tiveram maior perda de peso após o procedimento ($p = 0,05$). No estudo de De la Torre et al. [82], pacientes obesos apresentaram níveis significativamente mais altos de VEGF-A do que os controles ($306,3 \pm 170,3$ pg/ml vs. $187,6 \pm 91,9$ pg/ml; $p = 0,04$), havendo redução para $246,1 \pm 160,4$ pg/ml após a CB ($p < 0,001$).

As MMPs atuam no controle da adipogênese através da atividade proteolítica durante o aumento da massa de gordura, desempenhando um papel importante no remodelamento da

matriz extracelular. As MMPs estão aumentadas em obesos e, mais particularmente, a MMP-9 pode estar associada ao metabolismo anormal da matriz extracelular. Lee et al. [21] avaliaram 34 pacientes obesos dosando leptina, adiponectina, MMP-9 e outros marcadores antes e 9 meses após a CB. Os níveis de leptina diminuíram de $26,4 \pm 4,9$ ng/ml para $9,0 \pm 3,1$ ng/ml ($p < 0,001$) e de adiponectina elevaram de $5,6 \pm 1,5$ ug/ml para $15,1 \pm 2,4$ ug/ml ($p < 0,001$). Apesar da MMP-9 ter aumentado de $746,6 \pm 54,7$ ng/mL para $756,6 \pm 52,0$ ng/mL não houve diferença estatística ($p = 0,851$), mas a MMP-9 correlacionou-se inversamente a adiponectina. Liberale et al. [83] compararam obesos classe III versus obesos classe II após a CB após 1 ano do seguimento demonstrando redução na MMP-8, leptina e PCR, mas a MMP-9 não apresentou significância estatística comparando pré-operatório e 12 meses.

2.6.5 Cirurgia Bariátrica e Efeitos nos Parâmetros Renais

A CB tem efeitos benéficos sobre parâmetros renais, incluindo a melhora da função renal mensurada pela TFG [86-89] e a redução da albuminúria e da proteinúria [90-92].

Kim e Kim, em estudo publicado em 2016 [91], mensuraram a função renal e a albuminúria em 136 pacientes no pré e pós-operatório da CB com um acompanhamento de 3 anos. O índice albumina/creatinina na urina foi significativamente menor no pós-operatório ($27,0$ mg/g vs. $9,0$ mg/g; $p < 0,001$), e a frequência de microalbuminúria reduziu de $22,1\%$ para $4,4\%$ após 1 ano da intervenção. Também foi observado uma redução significativa no índice proteína/creatinina em amostra de urina, de $0,90$ mg/g para $0,64$ mg/g ($p = 0,004$). Neff et al. [93] avaliaram uma coorte prospectiva de 461 pacientes durante 5 anos após a CB, evidenciando aumento da filtração glomerular, de 52 para 68 ml/min/1,73 m² ($p = 0,01$), principalmente em pacientes com disfunção renal prévia.

No estudo de Hou et al. [88], do total de 233 pacientes obesos avaliados, 26% tinham hiperfiltração glomerular com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média de 146,4 ml/min/1,73 m². Após 12 meses da CB, houve uma redução para 133,9 ml/min/1,73 m². Considerando diferentes níveis de TFG, 55% dos pacientes tinham no pré-operatório 105,7 ml/min/1,73 m² e após 1 ano da CB houve aumento para 114,2 ml/min/1,73 m²; 17% apresentavam DRC estágio 2 com TFG no pré de 76,8 ml/min/1,73 m² e após 1 ano a TFG elevou para 93,3 ml/min/1,73 m²; 3% dos casos tinham DRC estágio 3 com TFGe no pré de 49,5 ml/min/1,73 m², e após 1 ano da intervenção houve elevação para 66,8 ml/min/1,73 m² (p<0,05 para todos os estágios).

Park et al. [92] incluíram 43 pacientes no estudo, sendo 10 com DM-2 e 12 com HAS, mas com função renal normal (creatinina ≤ 1,0 mg/dL) com média da TGFe de 115,7±16,5 mL/min/1,73m². O peso corporal, IMC, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e razão albumina/creatinina reduziram, com correlação positiva entre o delta-PCR-us e delta-peso corporal (r=0,349, p=0,043) ou delta-IMC (IMC, r=0,362, p=0,035). Na análise multivariada usando um modelo linear misto, a PCR-us foi fator de risco independente afetando a razão albumina/creatinina (β=0,5364, p=0,026). Com base nesses resultados, comprova-se que a CB pode reduzir a albuminúria em pacientes com obesidade grave e função renal normal.

A Tabela 4 apresenta um resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros renais.

Tabela 4. Resumo dos principais artigos publicados que avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre os parâmetros renais.

Estudo	Pacientes e delineamento do estudo	Objetivos	Resultados
Navarro-Díaz et al., 2006 [89]	Foram estudados prospectivamente antes e 24 meses da cirurgia bariátrica 61 adultos com obesidade mórbida e 24 indivíduos saudáveis	Avaliar o efeito da perda de peso após CB na pressão arterial, parâmetros renais e função renal	O peso pré-cirúrgico, IMC, TFG, proteinúria de 24 horas e albuminúria de 24 horas foram maiores nos pacientes com obesidade mórbida do que nos controles ($p < 0,001$). Todos os parâmetros melhoraram aos 12 meses após a cirurgia. Durante o segundo ano de acompanhamento, apenas albuminúria de 24 h ($p = 0,006$) e IMC ($p = 0,014$) continuaram melhorando
Agrawal et al., 2008 [94]	Estudo retrospectivo com 94 adultos obesos submetidos à CB através de bypass gástrico, com seguimento médio de 12 meses	Avaliar o efeito da perda de peso induzida pela CB nos parâmetros renais	Houve diminuição do peso corporal (133,6 para 97,9 kg, $p < 0,0001$), HbA1C (6,3 para 5,6%, $p < 0,0001$) e pressão arterial sistólica (132,7 para 114,0 mmHg, $p < 0,0001$). Houve redução significativa na relação albumina/creatinina de 9,5 (5-28) para 5,5 (3-10) mg/g, $p < 0,0001$. Menos pacientes apresentaram microalbuminúria (22,2 a 6,2%, $p = 0,004$) após a CB. A análise de subgrupos revelou que houve diminuição significativa da relação albumina/creatinina nos 32 pacientes com DM-2 e nos 37 pacientes com SM, enquanto 25 pacientes com obesidade isoladamente apresentaram uma relação albumina/creatinina mais baixa. A análise de regressão linear múltipla mostrou que a alteração na HbA1C ($p = 0,011$) e o nível basal de relação albumina/creatinina ($p < 0,0001$) estavam significativamente associados à alteração na relação albumina/creatinina
Saliba et al., 2010 [95]	Coorte prospectiva com 12 meses de acompanhamento incluiu 35 pacientes, sendo 54% com DM-2 e os demais sem DM-2	Avaliar as alterações nas funções glomerulares e tubulares que ocorreram em indivíduos diabéticos e não diabéticos excessivamente obesos após a CB	Os parâmetros renais basais, características antropométricas e alterações no IMC após a CB foram semelhantes nos dois grupos. Aos 12 meses, a depuração da creatinina diminuiu 15% nos diabéticos ($p = 0,02$) e 21% nos não diabéticos ($p = 0,03$). A TFG reduziu nos não diabéticos (-29% após 6 meses; $p = 0,003$), e a taxa de UCC aumentou nos 6 e 12 meses ($p = 0,03$ e $0,003$, respectivamente) apenas no grupo diabético
Luaces et al., 2012 [96]	Estudo prospectivo que incluiu 61 pacientes que realizaram CB	Avaliar as alterações funcionais, cardíacas e renais em uma coorte de pacientes com obesidade mórbida, antes e após a CB	Antes da cirurgia, a TFGe era de $92,7 \pm 25,4$ ml/min/1.73m ² , com hiperfiltração presente em 14,8% dos pacientes. Os pacientes apresentaram função sistólica preservada e remodelação cardíaca. A função diastólica foi anormal em 27,9% dos pacientes. No seguimento de 1 ano, foram observadas alterações favoráveis na geometria do ventrículo esquerdo e no estado hemodinâmico relacionado. Não houve mudança significativa na TFGe no grupo geral, embora a hiperfiltração melhorou em 9,8%. A melhora não foi associada a alterações na pressão arterial ou no IMC. No entanto, neste grupo de pacientes, a melhora da TFG foi associada a um aumento do volume sistólico e melhora da função diastólica
Getty et al., 2012 [97]	Estudo prospectivo controlado com avaliações 1 semana antes e 6 meses após a CB. Foram incluídos 37 pacientes	Identificar o melhor método de aferição da função renal após CB	A creatinina sérica diminuiu de $0,83 \pm 0,21$ mg/dl para $0,72 \pm 0,16$ mg/dl ($p < 0,001$) e a TFG média aumentou de $91,6 \pm 29,7$ para $104,9 \pm 23,5$ ml/min/1,73 m ² ($p < 0,01$). A função renal melhorou após a CB, e correlacionou-se com perda de peso do paciente, especialmente nos hipertensos
Hou et	Foram avaliados 233 pacientes	Investigar alterações na TFG	Do total de pacientes avaliados, 26% tinham hiperfiltração glomerular previamente a CB,

al., 2013 [88]	com obesidade severa no pré-operatório e aos 12 meses após a CB	em pacientes severamente obesos 1 ano após a CB	com TFGe média de 146,4 ml/min/1,73 m ² ; após 1 ano da intervenção houve uma redução significativa para 133,9 ml/min/1,73 m ² . Considerando diferentes níveis de TFG, 55% dos pacientes tinham no pré-operatório 105,7 ml/min/1,73 m ² e após 1 ano da CB houve aumento para 114,2 ml/min/1,73 m ² ; 17% apresentavam DRC estágio 2 com TFG no pré de 76,8 ml/min/1,73 m ² e após 1 ano houve elevação da TFG para 93,3 ml/min/1,73 m ² ; 3% dos casos tinham DRC estágio 3 com TFGe no pré de 49,5 ml/min/1,73 m ² , e após 1 ano da intervenção houve elevação para 66,8 ml/min/1,73 m ² (p<0,05 para todos os estágios)
Heneghan et al., 2013 [98]	Estudo retrospectivo, que incluiu 52 pacientes com DM-2 submetidos à CB, com seguimento de 5 anos	Avaliar se a melhora do controle do diabetes através da CB pode ter efeitos positivos na nefropatia diabética (ND)	ND, como indicado por microalbuminúria (30-300 mg/g) ou macroalbuminúria (>300 mg/g), estava presente em 37,6% dos pacientes no pré-operatório. Destes, a ND foi resolvida em 58,3% em um seguimento médio de 66 meses. As reduções médias na glicemia de jejum e na HbA1C foram de 36,6 mg/dL e 1,2%, respectivamente
Kim e Kim, 2016 [91]	Foram avaliados a função renal e a albuminúria em 136 pacientes no pré e no pós-operatório da CB, com um acompanhamento de 3 anos	Investigar alterações relacionadas à obesidade na função renal após CB e identificamos fatores clínicos relacionados	O índice albumina/creatinina na urina foi significativamente menor no pós-operatório (27,0 mg/g vs. 9,0 mg/g; P<0,001). A microalbuminúria estava presente em 22,1% dos pacientes no pré-operatório, diminuindo para 4,4% após 1 ano da intervenção. Também foi observada uma redução significativa no índice proteína/creatinina em amostra de urina, de 0,90 mg/g para 0,64 mg/g (p=0,004)
Favre et al., 2017 [86]	Foram utilizados dados de uma coorte prospectiva de 175 pacientes gravemente obesos antes e 1 ano após a CB	Identificar os fatores associados à diminuição da TFG, 1 ano após a CB	Os fatores associados à hiperfiltração glomerular foram os níveis basais de PCR (10,0±5,8 mg/L vs. 12,7±7,4 mg/L, p=0,01) e circunferência braquial (41±4 cm vs. 44±5 cm, p=0,006). Uma alta taxa de redução de massa gorda foi significativamente associada a uma redução da hiperfiltração após CB (p<0,001), independentemente do sexo e procedimento cirúrgico
Neff et al., 2017 [93]	Coorte prospectiva em que foram acompanhados 461 pacientes durante 5 anos após a CB	Examinar o efeito do bypass gástrico e da banda gástrica na função renal por 5 anos no pós-operatório	A CB aumentou a TFGe principalmente em pacientes com disfunção renal prévia (52 para 68 ml/min/1,73 m ² , p=0,01). Adicionalmente, o estudo demonstrou que a CB é um procedimento eficaz na remissão da HAS
Park et al., 2018 [92]	Estudo prospectivo com 43 pacientes, Os pacientes foram acompanhados 1 e 6 meses após a CB	Investigar se a albuminúria reduz pela perda de peso ou pela melhora da inflamação sistêmica induzida pela perda de peso após a CB	Todos os pacientes apresentavam função renal normal (creatinina ≤ 1,0 mg/dL) e a TFGe foi de 115,7±16,5 mL/min/1,73m ² . Houve redução significativa no peso corporal, IMC, PCR-us e razão albumina/creatinina na urina. Houve correlação positiva entre delta-PCR-us e delta-peso corporal (r=0,349, p=0,043), delta-IMC (IMC, r=0,362, p=0,035) e entre PCR-us e peso corporal (r=0,374, p=0,001), e IMC (r=0,431, p<0,001). Na análise multivariada a PCR-us (β=0,5364, p=0,026) foi fator de risco independente afetando a razão albumina/creatinina
Alkandari et al., 2019 [99]	Acompanhou 24 pacientes submetidos à bypass gástrico em Y de Roux e gastrectomia vertical, 10 controles não cirúrgicos de peso saudável e 7 obesos mórbidos	Avaliar se a perda de peso através da CB leva a alterações nos microRNAs urinários envolvidos na regulação da função renal	A CB aumentou os níveis urinários do miR 192 e do miR 200, principais mRNAs anti-fibróticos que potencialmente podem contribuir para o mecanismo de proteção renal e ter valor como biomarcadores urinários após a CB
McIsaac et al.,	Coorte retrospectiva observacional que incluiu 471	Avaliar a alteração na relação albumina/creatinina em	87% dos pacientes tinha IMC > 40 kg/m ² , e 81% foram submetidos à CB através de bypass gástrico. O IMC médio diminuiu de 47,7±7,8 kg/m ² para 37,1±7,9 kg/m ² aos 6 meses e

2019 [90]	pacientes obesos consecutivos submetidos à CB	pacientes submetidos à CB 12 meses após o procedimento	34,8±8,8 kg/m ² aos 12 meses. Em uma sub-coorte de pacientes com microalbuminúria, a relação albumina/creatinina mostrou uma melhora de 5,1[3,7-7,5] mg/mmol na linha de base para 2,3[1,2-3,6] mg/mmol em 6 meses (p=0,007), e para 1,4[0,9-3,7] mg/mmol no seguimento de 2 anos (p<0,001). Da mesma forma, a TFGe aumentou em pacientes com microalbuminúria de 109±10 mL/min/1,73 m ² na linha de base para 120±36 mL/min/1,73 m ² no seguimento de 2 anos (p=0,013). Houve reduções estatisticamente significativas em triglicerídeos, glicemia de jejum e HbA1c. A CB diminuiu significativamente o peso e, conseqüentemente, melhorou os resultados renais e metabólicos (TFGe, relação albumina/creatinina, glicemia de jejum, colesterol e triglicerídeos) em pacientes com IMC elevado
-----------	---	--	--

2.6.6 Eventos Adversos Relacionados à Cirurgia Bariátrica

As complicações derivadas do procedimento de CB atualmente reduziram em dez vezes comparando ao período em que as técnicas foram inicialmente introduzidas. A equipe cirúrgica multidisciplinar, ao longo do tempo, foi melhorando a qualidade e a segurança dos procedimentos e desenvolvendo protocolos e orientações de cuidados especiais, que reduziram significativamente a morbi-mortalidade dos pacientes submetidos à CB [100]. O *National Institutes of Health* (NIH) americano fundou o *Multicenter Bariatric Surgery Research Consortium*, conhecido como LABS, o qual relatou uma taxa de mortalidade em 30 dias de 0,3% em todos os pacientes, 0,2% para CB com Roux-en-Y e 2,1% para bypass gástrico aberto [101]. Os fatores de risco associados a esta mortalidade foram o extremo de obesidade (IMC >50 kg/m²), apneia obstrutiva do sono, incapacidade para caminhar 200 metros e história de trombose venosa profunda, e também idade avançada, sexo masculino e uso de tabaco [102].

Os eventos adversos da CB mais frequentemente descritos, especialmente do bypass gástrico Roux-en-Y, incluem refluxo gastro-esofágico, obstrução intestinal, úlcera marginal, hérnia ventral e colelitíase [78]. Com menor frequência ocorrem hiperoxalúria e litíase renal recorrente (até 3% dos casos) e essa associação parece estar relacionada ao grau de má absorção de gordura em nível intestinal. Também descrevem-se desnutrição, anemia, deficiência vitamínica e de sais minerais e rabdomiólise, esta principalmente em CB de campo aberto. Os eventos agudos descritos em pacientes submetidos à CB incluem infarto agudo do miocárdio, desidratação, insuficiência renal aguda e fístula gástrica [78].

Embora a CB apresente diversos eventos adversos, em metanálise realizada com avaliação econômica sobre a CB foi evidenciado que, mesmo com os custos de complicações e reoperações em decorrência do procedimento, a CB tem melhor custo/benefício,

proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida e maior sobrevida em curto e longo prazo [76].

3. MARCO CONCEITUAL

Diversos mecanismos diretamente relacionados à obesidade promovem lesão em múltiplos órgãos, como o sistema cardiovascular e renal, e estão associados à SM, DM-2, HAS e fatores hemodinâmicos induzindo resistência insulínica, lipotoxicidade e um processo inflamatório crônico. No contexto da obesidade severa, ocorrem profundas modificações no estado clínico dos pacientes, que envolvem alterações das medidas antropométricas, das citocinas pró-inflamatórias, das adipocinas, da hiperfiltração glomerular e de outros fatores associados à GRO, caracterizada por lesão do podócito glomerular e de suas proteínas específicas. Com a realização da CB, espera-se a atenuação ou mesmo resolução dessas alterações. A partir desses dados, o marco conceitual desse estudo consiste na avaliação do efeito da CB sobre os parâmetros clínicos, metabólicos, inflamatórios e renais pré CB e aos 6 e 12 meses após a sua realização, comparando obesos mórbidos com e sem a intervenção.

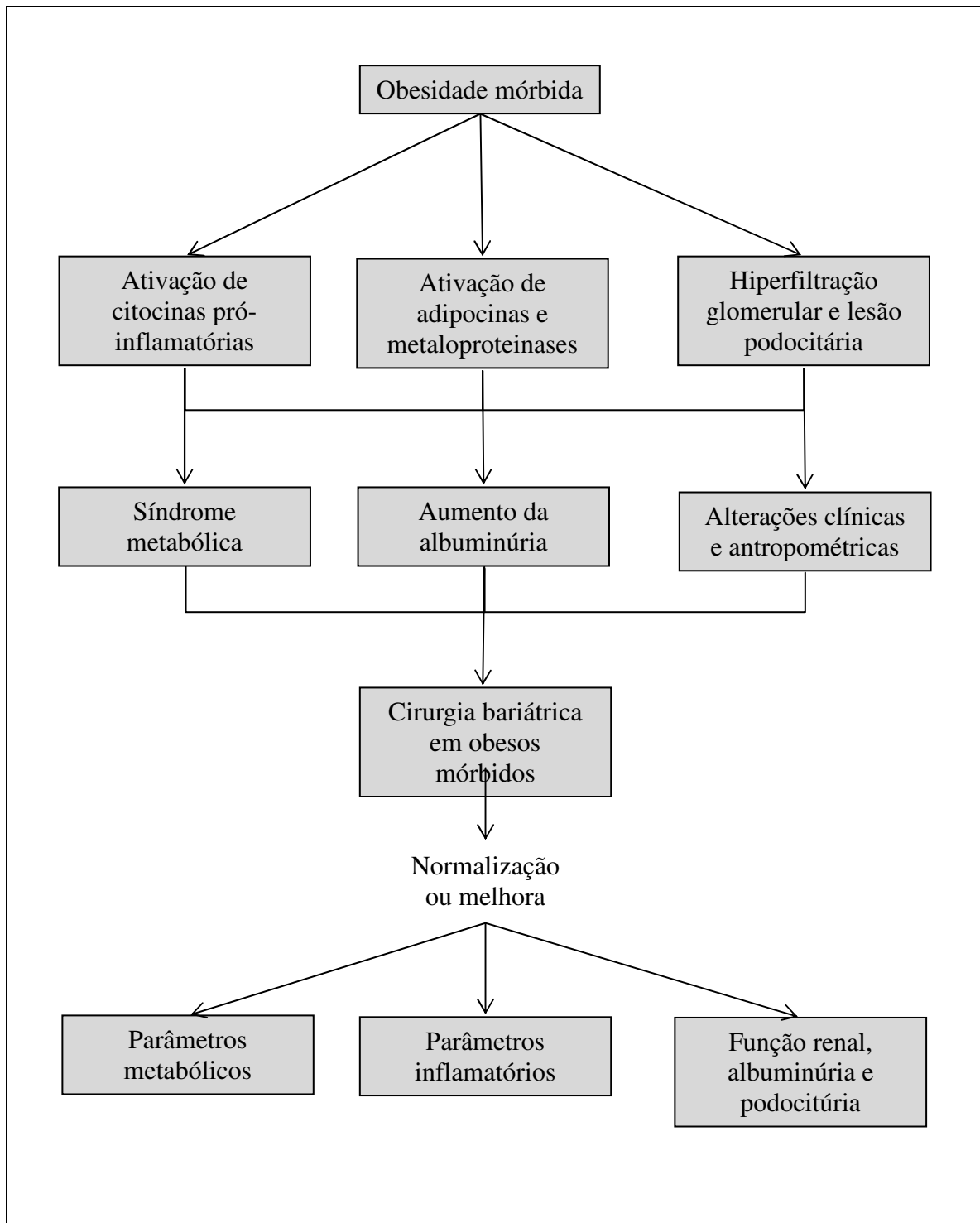


Figura 4. Marco conceitual da pesquisa.

4. JUSTIFICATIVA

A obesidade atualmente é uma epidemia mundial, com elevada e crescente prevalência em diversos países. A obesidade, em associação com DM-2 e HAS, é um importante fator de risco para DRC, afetando indivíduos de todas as etnias e principalmente os de baixo nível socioeconômico. É uma doença multifatorial, envolvendo fatores metabólicos, comportamentais, ambientais e genéticos.

Considerando os diferentes tipos de tratamento não cirúrgico e cirúrgico para perda de peso, a CB tem demonstrado ser a intervenção mais eficiente, provendo marcada redução de peso e ao longo do tempo menor morbimortalidade em obesos severos que não respondem ao tratamento conservador. A demanda pela CB tem crescido em todos os países, e nos países em desenvolvimento a falta de um suporte financeiro adequado pelo sistema público de saúde para cobrir os custos primários da CB se reflete em longas filas de espera para a realização do procedimento. Indivíduos obesos, principalmente aqueles com obesidade mórbida, continuam assim expostos às complicações graves que a doença impõe, como SM, DRC e maior morbimortalidade em curto e em longo prazo.

Nesse contexto, projetamos um estudo longitudinal para comparar obesos mórbidos que realizaram CB e indivíduos com o mesmo grau de obesidade em lista de espera para realizar o procedimento, com o intuito de documentar, ao longo de 12 meses de seguimento, a eficácia da CB sobre diversos parâmetros. Foram avaliados parâmetros antropométricos, SM e outros parâmetros metabólicos como adipocinas e MMP, fatores pro-inflamatórios como citocinas, e marcadores de lesão renal, incluindo a TFG e a albuminúria. Na avaliação do dano renal, e com base nas alterações que induzem a GRO, foram incluídos no estudo marcadores específicos do podócito glomerular, especificamente podocina, *transient receptor potential cation channel member 6* (TRPC6), podocalixina, VEGF-A e TGF- β 1.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito CB sobre parâmetros antropométricos, inflamatórios, metabólicos e renais em pacientes com obesidade mórbida.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o efeito da CB em indivíduos com obesidade mórbida comparando a pacientes em lista de espera para o procedimento, sobre parâmetros antropométricos e clínicos na inclusão, aos 6 e aos 12 meses de seguimento.

Mensurar o efeito da CB sobre parâmetros renais em indivíduos com obesidade mórbida comparando a pacientes em lista de espera para o procedimento na inclusão, aos 6 e aos 12 meses de seguimento.

Mensurar a expressão urinária do RNA mensageiro de proteínas específicas do podócito (podocina, TRPC6 e podocalixina), do TGF- β 1 e do VEGF-A em indivíduos com obesidade mórbida submetidos à CB, comparando a pacientes em lista de espera para o procedimento, na inclusão e aos 12 meses de seguimento.

Avaliar o efeito da CB em indivíduos com obesidade mórbida comparando a pacientes em lista de espera para o procedimento, sobre marcadores metabólicos (adiponectina, leptina, MMP-9) e inflamatórios (IL-1 β , IL-6 e IL-8, TNF- α e IFN- γ), na inclusão e aos 12 meses de seguimento.

6. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acessado em 23 de janeiro de 2020.
2. Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019; 1-5.
3. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562.
4. Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas de frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. Secretaria de Vigilância Sanitária. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília, DF, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2018_vigilancia_fatores_risco. Acessado em 20 de fevereiro de 2020.
5. Klatsky AL, Zhang J, Udaltsova N, Li Y, Tran HN. Body Mass Index and Mortality in a Very Large Cohort: Is It Really Healthier to Be Overweight? *Perm J*. 2017; 21: 16-142.
6. Loureiro LM, Cordeiro A, Mendes R, Luna M, Pereira S, Saboya CJ, Ramalho A. Clinic, Anthropometric And Metabolic Changes In Adults With Class III Obesity

Classified As Metabolically Healthy And Metabolically Unhealthy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 2419-2431.

7. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991-1006.
8. Ding C, Yang Z, Wang S, Sun F, Zhan S. The associations of metabolic syndrome with incident hypertension, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a cohort study. *Endocrine.* 2018; 60: 282-291.
9. Zheng M, Lv LL, Ni J, Ni HF, Li Q, Ma KL, et al. Urinary podocyte-associated mRNA profile in various stages of diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2011; 6: e20431.
10. Kim YJ, Hwang SD, Oh TJ, Kim KM, Jang HC, Kimm H, et al. Association Between Obesity and Chronic Kidney Disease, Defined by Both Glomerular Filtration Rate and Albuminuria, in Korean Adults. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017; 15: 416-422.
11. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One.* 2017; 12: e0173515.
12. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Maiz HB, Kheder A. Clinicopathological Characteristics of Obesity-associated Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35: 176-182.
13. Bauer AC, Montanari CC, Veronese FV. Obesidade e doença renal. In: Veronese FV, Manfro RC, Thomé FS, Barros EG. *Nefrologia na Prática Clínica.* 1 ed., Livraria Balieiro, São Paulo, 2019, pp. 651-664.

14. Martin WP, Docherty NG, Le Roux CW. Impact of bariatric surgery on cardiovascular and renal complications of diabetes: a focus on clinical outcomes and putative mechanisms. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018; 251-262.
15. Park CH, Nam SJ, Choi HS, Kim KO, Kim DH, Kim JW, et al; Korean Research Group for Endoscopic Management of Metabolic Disorder and Obesity. Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019; 29: 2180-2190.
16. Lager CJ, Esfandiari NH, Luo Y, Subauste AR, Kraftson AT, Brown MB, et al. Metabolic Parameters, Weight Loss, and Comorbidities 4 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2018; 28: 3415-3423.
17. Guilbert L, Ortiz CJ, Espinosa O, Sepúlveda EM, Piña T, Joo P, et al. Metabolic syndrome 2 years after laparoscopic gastric bypass. *Int J Surg.* 2018; 52: 264-268.
18. Brix JM, Herz CT, Kopp HP, Feder A, Krzizek EC, Sperker C, et al. Albuminuria in Patients with Morbid Obesity and the Effect of Weight Loss Following Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2019; 29: 3581-3588.
19. Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, Ferreira MJ, Oliveira SC, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, Varela A, Belo S, Freitas P, Carvalho D; AMTCO Group. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique - A 4-Year Follow-Up Study. *Obes Facts.* 2019; 12: 639-652.
20. Vilarrasa N, Vendrell J, Sánchez-Santos R, Broch M, Megia A, Masdevall C, et al. Effect of weight loss induced by gastric bypass on proinflammatory interleukin-18,

soluble tumour necrosis factor-alpha receptors, C-reactive protein and adiponectin in morbidly obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 679-686.

21. Lee YJ, Heo YS, Park HS, Lee SH, Lee SK, Jang YJ. Serum SPARC and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 concentrations after bariatric surgery in obese adults. *Obes Surg*. 2014; 24: 604-610.
22. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004; 12: 962-971.
23. Wolf RM, Jaffe AE, Steele KE, Schweitzer MA, Magnuson TH, Wolfe A, et al. Cytokine, Chemokine, and Cytokine Receptor Changes Are Associated With Metabolic Improvements After Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 947-956.
24. Yan G, Wang J, Zhang J, Gao K, Zhao Q, Xu X. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14: e0224828.
25. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 49-57.
26. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 29-38.

27. World Health Organization. Obesity. Available in: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. Acessado em 17 de março de 2020.
28. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 38: 766-781.
29. Patel SA, Ali MK, Alam D, Yan LL, Levitt NS, Bernabe-Ortiz A, et al. Obesity and its Relation With Diabetes and Hypertension: A Cross-Sectional Study Across 4 Geographical Regions. *Glob Heart*. 2016; 11: 71-79.e4.
30. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med*. 2017; 11: 340-348.
31. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D' Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
32. D'Elia JA, Roshan B, Maski M, Weinrauch LA. Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009; 2: 39-49.
33. Kovesdy CP, Furth SL, Zocalli C, and World Kidney day Steering Committee. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Nephrology* 2017; 22: 191-198.

34. Goumenos DS, Kowar B, El Nahas M, Conti S, Wagner B, Spyropoulos C, et al. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3732-3738.
35. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 251-260.
36. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, Silva AA, Kuo JJ, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2004; 11: 41-54.
37. Camici M, Galetta F, Abraham N, Carpi A. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review. *Front Biosci* 2012; 4: 1058-1070.
38. Pereira SV, Dos Santos M, Rodrigues PG, do Nascimento JF, Timm JR, Zancan R, et al. Increased urine podocyte-associated messenger RNAs in severe obesity are evidence of podocyte injury. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1643-1649.
39. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006; 26: 232– 244.
40. Weinsinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephritic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
41. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 28-36.

42. Anari R, Amani R, Latifi SM, Veissi M, Shahbazian H. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11: 37-41.
43. Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *J Korean Med Sci.* 2018; 34: e7.
44. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinsular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* 2005; 15: 692-699.
45. Naumnik B, Mysliwiec. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit* 2010; 16: 163-170.
46. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4196-200.
47. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol.* 2006; 151: 175-183.
48. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5452-5425.
49. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prosková J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Czech Repub.* 2003; 147: 63-69.

50. Croissandeau G, Chrétien M, Mbikay M. Involvement of matrix metalloproteinases in the adipose conversion of 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem J.* 2002; 15; 364: 739-746.
51. Lauhio A, Färkkilä E, Pietiläinen KH, Åström P, Winkelmann A, Tervahartiala T, et al. Association of MMP-8 with obesity, smoking and insulin resistance. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 757-765.
52. Chade AR, Hall JE. Role of the Renal Microcirculation in Progression of Chronic Kidney Injury in Obesity. *Am J Nephrol* 2016; 44: 354-367.
53. Kelly AS, Ryder JR, Marlatt KL, Rudser KD, Jenkins T, Inge TH. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40: 275-280.
54. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1821-1830.
55. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-1808.
56. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004; 15; 306: 457-461.
57. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002; 420: 333-336.

58. Shi H. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015-3025.
59. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.* 2006; 74: 443-477.
60. Levine JA, Jensen MD, Eberhardt NL, O'Brien T. Adipocyte macrophage colony-stimulating factor is a mediator of adipose tissue growth. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1557-1564.
61. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2792-2800.
62. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111: 1448-1454.
63. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr.* 2004; 14: 201-207.
64. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 674-682.
65. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2409-2415.

66. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(3 Suppl 1): S3-S7.
67. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842: 446-462.
68. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111: 705-713.
69. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol.* 2020; 75: 235-251.
70. Safavi R, Lih A, Kirkpatrick S, Haller S, Bailony MR. Impact of anti-obesity medication initiation and duration on weight loss in a comprehensive weight loss programme. *Obes Sci Pract.* 2019; 5: 468-478.
71. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; 352: 167–172.
72. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, Chow CC, Ko GT, Chan WB, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2428-2435.
73. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med.* 2018; 130: 173-182.

74. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61: 246-252.
75. Anderson JW, Reynolds LR, Bush HM, Rinsky JL, Washnock C. Effect of a behavioral/nutritional intervention program on weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Postgrad Med.* 2011; 123: 205–213.
76. Xia Q, Campbell JA, Ahmad H, Si L, de Graaff B, Palmer AJ. Bariatric surgery is a cost-saving treatment for obesity-A comprehensive meta-analysis and updated systematic review of health economic evaluations of bariatric surgery. *Obes Rev.* 2020; 21: e12932.
77. Tonatto-Filho AJ, Gallotti FM, Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Garcia AMSV. Bariatric surgery in brazilian public health system: the good, the bad and the ugly, or a long way to go yellow sign! *Arq Bras Cir Dig.* 2019; 32: e1470.
78. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016; 118: 1844-1855.
79. Conselho Federal de Medicina. CFM detalha lista de comorbidades que podem levar a indicação da cirurgia bariátrica. [Acessado em 28 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25939>.
80. Conselho Federal de Medicina. CFM divulga critérios exigidos para a realização de cirurgia metabólica no País. [Acessado em 28 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=27326:2017-12-07-18-00-22&catid=3>.

81. Schmid H, Goelzer Neto CF, Dias LS, Weston AC, Espíndola MB, Pioner SR, et al. Metabolic syndrome resolution by Roux-en-Y gastric bypass in a real world: a case control study. *Rev Assoc Med Bras.* 2015; 61: 161-169.
82. García de la Torre N, Rubio MA, Bordiú E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernández C, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4276-4281.
83. Liberale L, Bonaventura A, Carbone F, Bertolotto M, Contini P, Scopinaro N, et al. Early reduction of matrix metalloproteinase-8 serum levels is associated with leptin drop and predicts diabetes remission after bariatric surgery. *Int J Cardiol.* 2017; 245: 257-262.
84. Min T, Prior SL, Dunseath G, Churm R, Barry JD, Stephens JW. Temporal Effects of Bariatric Surgery on Adipokines, Inflammation and Oxidative Stress in Subjects with Impaired Glucose Homeostasis at 4 Years of Follow-up. *Obes Surg.* 2020, Jan 3.
85. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J Cell Biol.* 1998; 140: 947-959.
86. Favre G, Anty R, Canivet C, Clément G, Ben-Amor I, Tran A, et al. Determinants associated with the correction of glomerular hyper-filtration one year after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13: 1760-1766.
87. Reid TJ, Saeed S, McCoy S, Osewa AA, Persaud A, Ahmed L. The effect of bariatric surgery on renal function. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10: 808-813.

88. Hou CC, Shyu RS, Lee WJ, Ser KH, Lee YC, Chen SC. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 202-206.
89. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, Homs M, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S213-S217.
90. McIsaac M, Kaban G, Clay A, Berry W, Prasad B. Long-Term Impact of Bariatric Surgery on Renal Outcomes at a Community-Based Publicly Funded Bariatric Program: The Regina Bariatric Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2019; 6: 2054358119884903.
91. Kim EY, Kim YJ. Does bariatric surgery really prevent deterioration of renal function? *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12: 856-861.
92. Park S, Kim YJ, Choi CY, Cho NJ, Gil HW, Lee EY. Bariatric Surgery can Reduce Albuminuria in Patients with Severe Obesity and Normal Kidney Function by Reducing Systemic Inflammation. *Obes Surg.* 2018; 28: 831-837.
93. Neff KJ, Baud G, Raverdy V, Caiazzo R, Verkindt H, Noel C, et al. Renal Function and Remission of Hypertension After Bariatric Surgery: a 5-Year Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2017; 27: 613-619.
94. Agrawal V, Khan I, Rai B, Krause KR, Chengelis DL, Zalesin KC, et al. The effect of weight loss after bariatric surgery on albuminuria. *Clin Nephrol* 2008; 70: 194-202.
95. Saliba J, Kasim NR, Tamboli RA, Isbell JM, Marks P, Feurer ID, et al. Roux-en-Y gastric bypass reverses renal glomerular but not tubular abnormalities in excessively obese diabetics. *Surgery* 2010; 147: 282-287.

96. Luaces M, Martínez-Martínez E, Medina M, Miana M, González N, Fernández-Pérez C, et al. The impact of bariatric surgery on renal and cardiac functions in morbidly obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(Suppl 4): iv53-57.
97. Getty JL, Hamdallah IN, Shamseddeen HN, Wu J, Low RK, Craig J, et al. Changes in renal function following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg* 2012; 22: 1055-1059.
98. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 7-14.
99. Alkandari A, Ashrafian H, Sathyapalan T, Darzi A, Holmes E, Athanasiou T, et al. Bariatric Surgery Modulates Urinary Levels of MicroRNAs Involved in the Regulation of Renal Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 319.
100. Hatfield MD, Ashton CM, Bass BL, Shirkey BA. Surgeon-Specific Reports in General Surgery: Establishing Benchmarks for Peer Comparison Within a Single Hospital. *J Am Coll Surg*. 2016; 222: 113-121.
101. Belle SH, Berk PD, Chapman WH, Christian NJ, Courcoulas AP, Dakin GF, et al, LABS Consortium. Baseline characteristics of participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9: 926-935.
102. Smith MD, Patterson E, Wahed AS, Belle SH, Berk PD, Courcoulas AP, et al. Thirty-day mortality after bariatric surgery: independently adjudicated causes of death in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011; 21: 1687-1692.

7. ARTIGO ORIGINAL

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que pacientes submetidos à CB apresentaram significativa redução do IMC, dos parâmetros antropométricos, da prevalência de DM-2 e da SM, e também melhora da função renal, o que não ocorreu nos pacientes em tratamento conservador. Esses dados confirmam que CB apresenta efeitos benéficos em pacientes com obesidade mórbida já manifestados um ano após a realização do procedimento. Adicionalmente, a correção das alterações relacionadas às adipocinas, observadas através da redução da leptina, aumento da adiponectina e redução da metaloproteinase-9, demonstra os efeitos positivos da CB nesses parâmetros metabólicos. No seu conjunto, ponderamos que a redução dessas co-morbidades poderão se refletir em redução do risco de doença cardiovascular e mortalidade associada e melhora na qualidade de vida, o que necessita ainda ser investigado em outro estudo com maior tempo de seguimento.

Apesar de ter ocorrido redução do nível sérico das citocinas pró-inflamatórias nos pacientes submetidos à CB, não houve diferença estatística quando comparado ao valor basal, diferente do que foi demonstrado em outros estudos. Tampouco houve redução nos valores urinários das proteínas associadas ao podócito glomerular. Em contrário, houve aumento dos níveis de TRPC6, podocalixina e VEGF-A. Considerando a confiabilidade na precisão e acurácia das técnicas laboratoriais utilizadas para as suas mensurações, ponderou-se que um maior número de pacientes na amostra e um maior tempo de acompanhamento seriam necessários para detectar essas potenciais diferenças.

Concluindo, os resultados do presente estudo demonstram que a CB é um procedimento com efeitos benéficos sobre parâmetros clínicos, antropométricos, metabólicos, inflamatórios e renais mensurados aos 6 meses e um ano após o procedimento.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O efeito da cirurgia bariátrica (CB) em indivíduos com obesidade classe I, I e III tem sido investigado em estudos observacionais, prospectivos e retrospectivos, envolvendo inclusive grandes coortes. O racional da CB é através da redução de peso e do controle sustentado da SM e dos fatores renais e hemodinâmicos manter a remissão das comorbidades associadas à obesidade, promovendo assim redução de mortalidade e uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Contudo, ainda existem poucos estudos longitudinais publicados sobre os efeitos da CB, e a maioria dos artigos ainda envolve um curto período de seguimento, necessitando de posterior validação por ensaios clínicos controlados e coortes mais robustas, com longo tempo de observação.

Como perspectivas futuras, algumas considerações são importantes. Os modelos e intervenções em obesos severos através da CB devem refletir a evolução biológica subjacente da obesidade mórbida e o impacto da intervenção em longo prazo. Como a obesidade é uma condição crônica, com vários riscos à saúde mudando ao longo do tempo, é necessário modelar explicitamente a evolução do tempo, e os estudos atuais são muito restritos no que se refere ao tempo de observação. Deve-se considerar também que é possível que em longo prazo, os efeitos benéficos da CB observados a curto prazo não se mantenham, e diferentes riscos à saúde do paciente podem surgir e mesmo mudar ao longo dos anos, ou mesmo de décadas.

Outro aspecto a considerar é a heterogeneidade entre as características dos pacientes com comorbidades relacionadas à obesidade, que não devem ser ignoradas em modelos futuros de estudos prospectivos e de coortes que avaliem os efeitos da CB em curto e longo prazo. A custo-efetividade da CB também deve considerar os diferentes subgrupos de pacientes e a subdivisão das classes de obesidade em modelos econômicos dos países desenvolvidos e principalmente naqueles em desenvolvimento.

Além dos aspectos mencionados acima, também é importante considerar a atuação de uma equipe multidisciplinar de profissionais envolvidos no cuidado ao paciente obeso e o desenvolvimento de estratégias na rede pública de saúde para aumentar a assistência a esses pacientes. Igualmente, as políticas públicas para conter e prevenir a epidemia da obesidade são fundamentais para reduzir a elevada morbimortalidade associada.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Número do projeto: 160521
CAAE: 57717716.7.0000.5327

Título do Projeto: Efeito da cirurgia bariátrica sobre a injúria renal, controle metabólico e parâmetros inflamatórios em indivíduos com obesidade severa: estudo prospectivo observacional

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é identificar o efeito da cirurgia bariátrica sobre o possível dano nos seus rins, as alterações metabólicas como glicose e gorduras altas no sangue e a inflamação que são causadas pela obesidade (excesso de gordura) em seu corpo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Biologia Molecular aplicado à Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar do estudo, realizará no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre os procedimentos descritos abaixo em **três momentos: antes do início do tratamento, 6 meses e 12 meses após o início do tratamento**. Além disso, durante o seguimento do estudo será realizado um contato telefônico por mês, para verificar a ocorrência de internações hospitalares e/ou eventos adversos que venham a ocorrer. Os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

1. Medidas do seu corpo: Será verificado o seu peso, altura, medida da circunferência da cintura e do quadril. Será medida também sua pressão arterial em alguns momentos. Você realizará exame de bioimpedância, no qual você subirá em uma balança que medirá sua quantidade de líquido, gordura e massa magra. Nenhum destes exames é invasivo, mas você poderá sentir algum constrangimento especialmente ao realizar as medidas do seu corpo.

2. Exame de sangue: Uma amostra de sangue de 10 ml (equivale a uma colher de sopa) será coletada de uma veia de seu braço para medir a concentração de: hemoglobina glicada, insulina, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, triglicerídeos, glicemia, proteína C reativa, fator de necrose tumoral, interleucinas e adiponectina. O exame de sangue será realizado em uma sala apropriada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por técnico treinado.

3. Exame de urina: Você receberá um frasco coletor de urina. Você realizará a higiene íntima e coletará no frasco o primeiro jato de urina da manhã. Este exame será realizado para que seja verificada a presença ou não de lesão dos rins. Caso seja verificada alguma lesão, esta informação será repassada ao seu médico assistente, se você autorizar, para que ele possa realizar os encaminhamentos necessários.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: a coleta do sangue poderá causar um pequeno desconforto no braço, manchas azuladas na pele (chamadas equimoses ou hematomas), e muito raramente infecções no local da punção. Você pode conversar com seu médico para melhores esclarecimentos sobre esses possíveis efeitos. A qualquer momento você poderá abandonar o estudo sem sofrer nenhum prejuízo no seu atendimento ou discriminação por parte dos pesquisadores.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser

ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Francisco Veronese ou com a pesquisadora Carolina Caruccio Montanari, pelo telefone (51) 3359-8878 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, pelo telefone (51) 33203345, na Av. Ipiranga 6681, Prédio 50 - Sala 703.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO B: PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

ID: _____		Código: _____	
Telefones: _____	Grupo: (0) controle (1) intervenção	Data intervenção: __/__/__	
Sexo: (0) feminino (1) masculino	Etnia: (0) negro (1) branco	Idade: _____ anos	

AVALIAÇÃO COMPLETA			
DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS	Basal Data: __/__/__	6 meses Data: __/__/__	12 meses Data: __/__/__
Medicações em uso			
Uso de tabaco	Não () Sim () Se sim, quantos por dia: ____	Não () Sim () Se sim, quantos por dia: ____	Não () Sim () Se sim, quantos por dia: ____
Uso de álcool	Não () Sim () Se sim, quantas vezes por semana: ____ Quantidade: ____ Bebida: _____	Não () Sim () Se sim, quantas vezes por semana: ____ Quantidade: ____ Bebida: _____	Não () Sim () Se sim, quantas vezes por semana: ____ Quantidade: ____ Bebida: _____
Exercício físico	Não () Sim () Quantas vezes por semana: ____ Quanto tempo de duração: ____ Qual atividade: _____	Não () Sim () Quantas vezes por semana: ____ Quanto tempo de duração: ____ Qual atividade: _____	Não () Sim () Quantas vezes por semana: ____ Quanto tempo de duração: ____ Qual atividade: _____
Peso (kg)			
Altura (m)			
IMC (Kg/m ²)			
PAS (mmHg)			
PAD (mmHg)			
Circunferência abdominal (cm)			
Circunferência cintura (cm)			

SANGUE	Basal Data: _/_/_	6 meses Data: _/_/_	12 meses Data: _/_/_
Glicose (mg/dL)			
Hemoglobina glicada (%)			
Colesterol Total (mg/dL)			
Colesterol HDL (mg/dL)			
Colesterol LDL (mg/dL)			
Triglicerídeos (mg/dL)			
Creatinina (mg/dL)			
Albumina (g/dL)			
Insulina (μUI/mL)			
PCR (mg/L)			
TNF-α			
IL-1 (pg/mL)			
IL-6 (pg/mL)			
IL-8 (pg/mL)			
HOMA – IR			
Adiponectina			
URINA	Basal Data: _/_/_	6 meses Data: _/_/_	12 meses Data: _/_/_
Creatinina (mg/dL)			
Proteína (mg/dL)			
Albumina (14mg/dL)			
Podocina			
Podocalixina			
TGF-1			
VEGF-A			
α3β1-Integrina			

ANEXO C – STROBE STATEMENT

CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED IN REPORTS OF OBSERVATIONAL STUDIES

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – pág. 6 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – pág.6
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – pág. 17
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses – pág. 52
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper – pág. 72.
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – pág 72.
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up – N/A. <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls – N/A. <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants – pág. 72. (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed – N/A. <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case – N/A.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – pág. 74.
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group – pág. 72.
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias – N/A.
Study size	10	Explain how the study size was arrived at – pág. 77.
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – pág. 74.
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding – pág. 77. (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions – N/A. (c) Explain how missing data were addressed – pág. 74. (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed – N/A. <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed – N/A. <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy – pág. 74. (e) Describe any sensitivity analyses – N/A.

N/A: Não se aplica.