

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde**

**KYMBERLE BETZEL KOEHLER**

**ÂNGULO DE FASE E ÍNDICES DE PROGNÓSTICO INFLAMATÓRIO E  
NUTRICIONAL EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

**Vitória**  
**2018**

**KYMBERLE BETZEL KOEHLER**

**ÂNGULO DE FASE E ÍNDICES DE PROGNÓSTICO INFLAMATÓRIO E  
NUTRICIONAL EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Kenji Haraguchi

Coorientador: Prof. Dr. Rogério Graça Pedrosa

**Vitória**

**2018**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do  
Espírito Santo, ES, Brasil)

---

K77a Koehler, Kymberle Betzel, 1993 -  
Ângulo de fase e índices de prognóstico inflamatório e nutricional em  
mulheres submetidas à cirurgia bariátrica / Kymberle Betzel Koehler – 2018.  
75 f. : il.

Orientador: Fabiano Kenji Haraguchi.  
Coorientador: Rogério Graça Pedrosa.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) – Universidade Federal do  
Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Obesidade. 2. Derivação Gástrica. 3. Impedância Elétrica.  
4. Biomarcadores. I. Haraguchi, Fabiano Kenji. II. Pedrosa, Rogério Graça.  
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde.  
IV. Título.

CDU: 61

---

KYMBERLE BETZEL KOEHLER

**ÂNGULO DE FASE E ÍNDICES DE PROGNÓSTICO INFLAMATÓRIO E  
NUTRICIONAL EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.  
Aprovada em 23 de maio de 2018.

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

Prof. Dr. Fabiano Kenji Haraguchi  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

Prof. Dr. Rogério Graça Pedrosa  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Coorientador

Prof. Dr. Valério Garrone Baraúna  
Universidade Federal Do Espírito Santo  
Membro Externo

Profª Drª Luciane Bresciani Salaroli  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Membro Interno

Aos meus pais,  
Lyllia e Ronaldo,  
que nunca mediram esforços pela minha felicidade.

E a minha filha, Letícia,  
que é o grande amor da minha vida  
e a razão da minha busca pelo melhor.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida, pela sabedoria, por todas as portas abertas e as fechadas, pois Ele sabe o que é melhor para mim. Por ter me ajudado até aqui e me reerguido nos momentos em que pensei não ser possível prosseguir.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fabiano Kenji Haraguchi, pela oportunidade de realização do trabalho e por ter acreditado em mim. Pelos conselhos, ensinamentos, atenção e, sobretudo, pela paciência nas discussões, que foram fundamentais na construção deste trabalho. Por ter ampliado meus conhecimentos, abrindo meus horizontes e visão crítica em inúmeros momentos. Porque a sua orientação foi imprescindível para meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Rogério Graça Pedrosa, pela coorientação e conhecimentos compartilhados. Por todo o suporte e auxílio para construção deste projeto.

Aos Profs. Drs. Valério Garrone Baraúna e Luciane Bresciani Salaroli, pelas contribuições e por aceitarem compor a minha banca de defesa.

Às Prof<sup>as</sup>. Dr<sup>as</sup>. Valdete Regina Guandalini e Fabíola Lacerda Pires Soares, pela disponibilidade e por aceitarem compor a minha banca.

Aos colegas de pesquisa: Rafael, Leandra, Larissa, Renata e Fernanda, pelo companheirismo na captação dos pacientes, coleta de dados, contratemplos e aflições da pesquisa. Em especial ao Rafael, por estar comigo desde a chegada ao mestrado, escrita do projeto e submissão ao Comitê de Ética. Por estar sempre disposto a ajudar, por todo o apoio durante o árduo processo de início e realização desta pesquisa e pelo exemplo de profissional e ser humano.

Às alunas de graduação em Nutrição, pelo auxílio na coleta de dados.

Aos profissionais do Programa de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), por toda a parceria e, em especial, ao Dr. Gustavo Peixoto Soares Miguel, por acolher esta pesquisa desde o início.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM, pela assistência prestada nas coletas de sangue e análises bioquímicas, em especial à Bruna e ao Jocitônio, por serem sempre solícitos para comigo.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde (PPGNS), pelo incentivo, atenção e partilha do conhecimento.

Aos meus colegas de mestrado, turma 2015/2, primeira turma do PPGNS. Agradeço por todas as vivências, experiências, dúvidas e anseios compartilhados.

A Lauriete e Aline Porto, minhas amigas, colegas de graduação e mestrandas do PPGNS, que sempre torceram por mim, me apoiaram nesta longa jornada e fizeram parte do meu crescimento acadêmico.

À querida Taísa, pela ajuda com as análises estatísticas, pelo auxílio prontamente prestado, por todo o carinho, respeito e atenção.

Aos pacientes, por terem se disposto a participar da pesquisa, pelo carinho, interesse e crescimento profissional que me proporcionaram. Sem vocês este trabalho não existiria.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida.

À Universidade Federal do Espírito Santo, pela graduação e mestrado realizados nesta instituição.

Aos meus pais, Lyllia e Ronaldo, por todo apoio, dedicação, zelo e amor incondicional. Pelas pessoas excelentes que são e por me ensinarem o valor do caráter. Também por serem avós maravilhosos para a Letícia e por terem me ajudado com ela quando precisei me ausentar. Pelas incontáveis vezes em que abdicaram de suas próprias vidas para me proporcionarem o melhor. Essa vitória é de vocês!

A minha amada filha Letícia, minha Alegria, minha força que me mantém de pé e não me deixa desistir, porque por você tento ser melhor a cada dia. Por ser um verdadeiro anjinho, o que facilitou a minha vitória sobre os obstáculos do caminho até aqui.

Ao meu irmão, Vinícius, por ser uma inspiração e exemplo na busca pelo conhecimento. Por sempre estar disposto a me ajudar e esclarecer o mundo de dúvidas que eu tenho, porque você é um “gênio”.

A minha avó Sandra, pelo amor, carinho e apoio que sempre me proporcionou. Sua torcida e incentivo foram muito importantes nesta caminhada.

A todos os familiares e amigos, pela compreensão das minhas ausências e pela torcida. Em especial a Thyara e tia Ebia, pelo constante amparo físico e emocional.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste momento, os meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

**Introdução:** a cirurgia bariátrica é indicada como tratamento para obesidade grave, e a avaliação nutricional nos primeiros seis meses pós-cirurgia é imprescindível, visto a aguda perda de peso que pode ocorrer nesse período. O ângulo de fase (AF) é um indicador de estado nutricional e prognóstico, e os índices de prognóstico inflamatório e nutricional têm sido utilizados para avaliação de pacientes em diversas situações clínicas. A relação entre AF e índices de prognóstico inflamatório e nutricional é pouco conhecida, especialmente em pacientes bariátricos. Objetivou-se avaliar o AF e sua correlação com índices de prognóstico inflamatório e nutricional em mulheres submetidas à gastroplastia redutora com desvio intestinal em “Y de Roux”. **Métodos:** o estudo foi realizado com pacientes do sexo feminino do Programa de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Elas foram avaliadas em três momentos: aproximadamente um mês antes da cirurgia (M0) e aproximadamente no 2º (M1) e 6º (M2) meses após a cirurgia. Foram avaliados os seguintes parâmetros: peso corporal, altura, índice de massa corporal (IMC), AF, concentrações séricas de pré-albumina, albumina, proteína C-reativa (PCR) e alfa-1-glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GA), a relação PCR/albumina e o Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional (IPIN). Os dados foram analisados utilizando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, teste de ANOVA uma via para medidas repetidas com *post hoc* de Sidak e correlações de Pearson ou Spearman, conforme a natureza dos dados. **Resultados:** o peso corporal e o IMC diminuíram significativamente ao longo dos períodos avaliados ( $p < 0,05$ ). O AF apresentou redução significativa ao longo dos períodos avaliados, sendo que os valores em M1 e M2 diferiram de M0. As concentrações séricas de pré-albumina, PCR e  $\alpha$ 1-GA reduziram significativamente ao longo dos momentos, sendo que as concentrações em M1 e M2 diferiram de M0 ( $p < 0,05$ ). A relação PCR/albumina apresentou redução significativa ao longo dos momentos, sendo M1 e M2 diferentes de M0 ( $p < 0,05$ ). O IPIN não acusou alterações estatisticamente significativas, mas indicou mudança na classificação de baixo risco de complicações para sem infecção/inflamação, demonstrando melhora do prognóstico dessas pacientes. Houve correlação muito forte entre o IPIN e a relação PCR/albumina ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,001$ ). Não houve correlação significativa entre AF e os índices de prognóstico, entretanto, observou-se correlação forte direta entre o AF e as concentrações séricas de pré-albumina ( $r = 0,633$ ,  $p < 0,01$ ), que se manteve moderada em M0 ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,01$ ) e M1 ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ), o que sugere o uso do AF como indicador do estado nutricional durante o período perioperatório de mulheres submetidas à GRDYR. **Conclusão:** ocorreram redução do AF e melhora do prognóstico inflamatório e nutricional. O AF não se correlacionou com a melhora do prognóstico indicada pelos índices, entretanto, a forte correlação do AF com as concentrações séricas de pré-albumina sugere sua aplicabilidade na avaliação do risco nutricional após a GRDYR e reforça sua utilização como ferramenta alternativa para avaliação do estado nutricional.

Palavras-chave: Obesidade. Derivação Gástrica. Impedância Elétrica. Biomarcadores.



## ABSTRACT

**Introduction:** Bariatric surgery is indicated as a treatment for severe obesity, and nutritional assessment in the first six months after surgery is imperative, given the acute weight loss that can occur in this period. Phase angle (PA) is indicated as an indicator of nutritional status and prognosis, and inflammatory and nutritional prognostic indexes have been used to evaluate patients in several clinical situations. The relationship between PA and inflammatory and nutritional prognostic indexes is poorly understood, especially in bariatric patients. The aim of this study was to evaluate PA and its correlation with inflammatory and nutritional prognostic indexes in women submitted to Roux-en-Y gastric by-pass (RYGB). **Methods:** The study was performed with female patients of the Bariatric Surgery Program of the Cassiano Antonio Moraes University Hospital. The patients were evaluated in three moments: approximately one month before surgery (M0), and approximately two (M1) and sixth (M2) months after surgery. The following parameters were evaluated: body weight, height, body mass index (BMI), PA, serum concentrations of prealbumin, albumin, C-reactive protein (CRP), and alpha-1-acid glycoprotein ( $\alpha$ 1-AG), the CRP/Albumin Ratio and the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI). Data were analyzed using the Shapiro-Wilk Normality Test, one-way ANOVA test for repeated measurements with Sidak post hoc, and Pearson or Spearman correlations, depending on the nature of the data. **Results:** Body weight and BMI decreased significantly over the evaluated periods ( $P < 0.05$ ). The PA had a significant reduction over the evaluated periods, with values in M1 and M2 differing from M0. Serum concentrations of pre-albumin, CRP and  $\alpha$ 1-AG were significantly reduced over time, with concentrations in M1 and M2 differing from M0 ( $P < 0.05$ ). The CRP/albumin ratio showed a significant reduction over time, with M1 and M2 being different from M0 ( $P < 0.05$ ). The PINI did not show statistically significant alterations, but indicated a change in the classification of low risk of complications for no infection / inflammation, demonstrating an improvement in the prognosis of these patients. There was a very strong correlation between PINI and the CRP/albumin ratio ( $r = 0.96$ ,  $P < 0.001$ ). There was no significant correlation between PA and prognostic indexes, however, a direct strong correlation between PA and pre-albumin serum concentrations ( $r = 0.63$ ,  $P < 0.01$ ) was observed, which remained moderate in M0 ( $r = 0.55$ ,  $P = 0.01$ ) and M1 ( $r = 0.57$ ,  $P < 0.01$ ), suggesting the use of AF as an indicator of nutritional status during the perioperative period of women submitted to RYGB. **Conclusion:** PA decreased and inflammatory and nutritional prognosis improved. PA did not correlate with improvement in the prognosis indicated by the indexes, however, the strong correlation between PA and pre-albumin serum concentrations suggests its applicability in the evaluation of nutritional risk after RYGB and reinforces its use as an alternative tool to evaluate the nutritional status.

Keywords: Obesity. Gastric Bypass. Electric Impedance. Biomarkers.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Técnicas de cirurgia bariátrica.....	20
Figura 2 – Comportamento do AF em cada paciente nos momentos avaliados.....	40
Figura 3 – Comportamento das concentrações séricas de pré-albumina em cada paciente nos momentos avaliados.....	42
Figura 4 - Correlação entre IPIN e relação PCR/albumina.....	43
Figura 5 - Correlação entre valores de ângulo de fase e concentrações séricas de pré-albumina ( $r=0,633$ , $p<0,01$ ).....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Peso corporal, índice de massa corporal e ângulo de fase nos momentos avaliados.....	39
Tabela 2 - Marcadores do estado nutricional e da resposta inflamatória nos momentos avaliados.....	41
Tabela 3 - Correlação entre ângulo de fase e marcadores do estado nutricional e resposta inflamatória nos momentos avaliados.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
ANOVA	Análise de variância
BIA	Bioimpedância elétrica
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CFM	Conselho Federal de Medicina
cm	Centímetro
DEXA	Absorciometria com Raios-x de dupla energia
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo
GRDYR	Gastroplastia Redutora com Desvio Intestinal em “Y de Roux”
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IPIN	Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional
kg	Quilograma
m	Metro
M0	Período pré-operatório, aproximadamente um mês antes da cirurgia
M1	Período pós-operatório, aproximadamente dois meses após a cirurgia
M2	Período pós-operatório, aproximadamente seis meses após a cirurgia
MIP	Programa de Intervenção Multidisciplinar Não cirúrgico
mL	Mililitro
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCR	Proteína C-reativa
PPGNS	Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde
R	Resistência
rpm	Rotação por minuto
SBCBM	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
WHO	<i>World Health Organization</i>
Xc	Reatância

Z	Impedância
$\alpha$ 1-GA	Alfa-1-glicoproteína ácida

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Obesidade.....	16
1.1.1 <i>Tratamento</i> .....	17
1.2 Cirurgia bariátrica e avaliação nutricional.....	21
1.2.1 <i>Ângulo de fase na cirurgia bariátrica</i> .....	24
1.3 Obesidade e inflamação.....	25
1.3.1 <i>Marcadores do estado inflamatório e nutricional</i> .....	27
1.4 Ângulo de fase, inflamação e estado nutricional.....	32
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 Objetivo geral.....	34
2.2 Objetivos específicos.....	34
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	35
3.1 Desenho do estudo e população.....	35
3.2 Aspectos éticos.....	35
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	36
3.4 Coleta de dados.....	36
3.4.1 <i>Avaliação antropométrica</i> .....	36
3.4.2 <i>Avaliação do ângulo de fase (AF)</i> .....	36
3.4.3 <i>Avaliação dos parâmetros bioquímicos</i> .....	37
3.5 Análise estatística.....	38
4 RESULTADOS.....	39
5 DISCUSSÃO.....	46
6 CONCLUSÃO.....	52

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2016.

REFERÊNCIAS..... 53

APÊNDICES E ANEXOS..... 62

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um importante problema de saúde pública mundial (NG *et al.*, 2014; *WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO*, 2017; 2018). A cirurgia bariátrica é o tratamento indicado para obesidade grave, demonstrando grande eficácia, com elevada perda de peso, manutenção dessa perda e melhora das comorbidades associadas (LUPOLI *et al.*, 2017; *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH*, 2013; SEO *et al.*, 2017).

É essencial que após a cirurgia bariátrica ocorra o mínimo possível de prejuízos nutricionais. Sendo assim, a massa corporal magra deve ser conservada para preservação da capacidade física e metabólica dos pacientes. Entretanto, com a rápida redução de peso após a cirurgia, também ocorre diminuição da massa corporal magra (CIANGURA *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2017; VAURS *et al.*, 2015), que tende a ser mais acentuada durante os primeiros meses pós-cirurgia e reduzir-se após seis meses (CIANGURA *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2017; STUBBS *et al.*, 2011). Assim, a utilização de ferramentas de avaliação nutricional e prognóstica de pacientes nos primeiros meses após a cirurgia ganha importância (CIANGURA *et al.*, 2010; NICOLETTI *et al.*, 2014; THIBAUT *et al.*, 2016; VASSILEV *et al.*, 2017).

O ângulo de fase (AF) é uma variável mensurada por meio da bioimpedância elétrica (BIA), que pode ser utilizado como método de avaliação do estado nutricional e prognóstico em diversas condições clínicas (GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; ZOURIDAKIS *et al.*, 2016), inclusive em cirurgia bariátrica (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014; VASSILEV *et al.*, 2017). A utilização do AF como método de avaliação nutricional possui várias vantagens, como baixo custo, portabilidade e facilidade de manuseio, além de ser método não invasivo (GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; VASSILEV *et al.*, 2017). Pesquisas revelam que a desnutrição e inflamação são fatores que podem influenciar o ângulo de fase (GONZALEZ *et al.*, 2016; STOBÄUS *et al.*, 2012; TOMELERI *et al.*, 2018). Sendo assim, a avaliação do AF pode contribuir para a avaliação de processos inflamatórios e depleção nutricional em pacientes bariátricos.

O índice de prognóstico inflamatório e nutricional (IPIN) e a relação PCR/albumina são utilizados para avaliação prognóstica inflamatória e nutricional em várias condições clínicas (CORRÊA *et al.*, 2002; DELLIERE; CYNOBER, 2017;



GHARSALLAH *et al.*, 2014; INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985). Entretanto, o comportamento de tais índices em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e sua relação com AF são pouco conhecidos. A utilização do AF em substituição aos índices poderia ser vantajosa, pois é um método de avaliação prático, de baixo custo e não invasivo.

Assim, torna-se relevante o estudo do comportamento do AF e de índices de prognóstico inflamatório e nutricional em cirurgia bariátrica, assim como das possíveis correlações existentes entre eles, uma vez que podem contribuir para o acompanhamento clínico e otimização do acompanhamento nutricional durante a fase de perda rápida de peso após a cirurgia bariátrica.

## 1.1 Obesidade

A obesidade é definida como excessivo acúmulo de gordura que pode prejudicar a saúde, sendo um importante fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, diabetes e diversos tipos de câncer. Tais comorbidades estão entre as principais causas de morte do mundo (LUPOLI *et al.*, 2017; WHO, 2017; 2018).

Antes associada a países de renda elevada, atualmente a obesidade também prevalece entre os países de média e baixa renda, assumindo proporções de epidemia global, sendo considerada um importante problema de saúde pública mundial (LUPOLI *et al.*, 2017; NG *et al.*, 2014; WHO, 2017; 2018). Em 2016, 39% da população mundial estavam com sobrepeso e 13% estavam obesos, sendo que a prevalência de indivíduos obesos no mundo quase triplicou desde 1975 (WHO, 2017; 2018; YANG *et al.*, 2018). No Brasil, a prevalência de obesidade aumentou de 14,8 para 18,9% entre 2008-2009 e 2016 (BRASIL, 2016; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2010).

O excesso de peso compromete a qualidade e expectativa de vida. Mais de 2,8 milhões das mortes mundiais são relacionadas à obesidade. Os cuidados com a obesidade e doenças associadas são cada vez mais onerosos para a saúde pública (LUPOLI *et al.*, 2017; WHO, 2017; YANG *et al.*, 2018). No Brasil essas comorbidades representam 8% do total de gastos em saúde pública. Além disso, a obesidade gera gastos indiretos, como afastamentos do trabalho, absenteísmos e

aposentadorias antecipadas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO, 2016).

As causas de obesidade mais conhecidas e amplamente disseminadas são o sedentarismo e a dieta inadequada, com elevada densidade energética. Quando o gasto energético é menor do que o consumo, o balanço energético é positivo, causando o ganho de peso. Entretanto, a obesidade tem causa multifatorial, como as comportamentais supracitadas, genéticas, epigenéticas, fisiológicas e ambientais (HEMMINGSSON, 2014; NIEDERDEPPE *et al.*, 2014; WHO, 2017).

A condição socioeconômica tem sido associada fortemente à obesidade e os fatores psicológicos podem ser o elo entre as desvantagens socioeconômicas e o ganho de peso excessivo. A baixa autoestima, impotência, apatia, depressão, ansiedade, estresse, entre outros, estão entre os fatores emocionais que podem ser causadores de obesidade. Fatores como baixa escolaridade e residir em bairros economicamente desfavorecidos têm sido associados à baixa autoestima e a fatores emocionais negativos, que por sua vez são fortemente relacionados ao excesso de peso (HEMMINGSSON, 2014).

Há registro na literatura científica que exposições ambientais no começo da vida podem provocar modificações no epigenoma, contribuindo para aumento do risco de futura obesidade. Revisão sistemática concluiu que os avanços nesse campo de estudo contribuem para prever o risco de obesidade em indivíduos jovens e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção (VAN DIJK *et al.*, 2015).

### **1.1.1 Tratamento**

O tratamento da obesidade deve ser inicialmente baseado na promoção da saúde e no cuidado clínico com a adoção de um estilo de vida saudável com prática de exercícios físicos e alimentação saudável e, em alguns casos, o uso de fármacos (ABESO, 2016; LUPOLI *et al.*, 2017).

Entretanto, para o combate à obesidade grave, o tratamento cirúrgico tem demonstrado mais eficácia do que o não cirúrgico, com mais perda de peso e manutenção da mesma. Além disso, a cirurgia bariátrica pode amenizar e até mesmo reverter as comorbidades associadas (LUPOLI *et al.*, 2017; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH, 2013; SEO *et al.*, 2017).

A cirurgia bariátrica é indicada como estratégia para o tratamento da obesidade grave, após o paciente não ter obtido sucesso no tratamento clínico prévio por pelo menos dois anos, que inclui orientação e apoio para mudanças de hábitos, realização de dieta, atenção psicológica, prescrição de exercícios físicos e, se necessário, farmacoterapia. Para realização da cirurgia bariátrica, o paciente deve se encaixar nos seguintes critérios: índice de massa corporal (IMC)  $> 40 \text{ kg/m}^2$  ou  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , com comorbidades como: diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, dislipidemias, depressão, entre outras (BRASIL, 2013; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM, 2015). Ademais, são considerados pré-requisitos a avaliação psicossocial criteriosa tanto do candidato à cirurgia como dos familiares, risco cirúrgico aceitável e ter idade de 18 a 65 anos (ABESO, 2016). Pacientes com idade entre 16 e 18 anos ou com mais de 65 anos podem realizar a cirurgia após avaliações mais específicas e criteriosas (ABESO, 2016; BRASIL, 2013).

O número de cirurgias bariátricas no Brasil vem crescendo consideravelmente, sendo o segundo país com mais cirurgias realizadas. No ano de 2016, no Brasil, foram realizadas cerca de 100 mil, configurando aumento de 12% em dois anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA - SBCBM, 2017a).

As técnicas operatórias para cirurgia bariátrica são classificadas em procedimentos restritivos, em que ocorre redução da capacidade do estômago; procedimentos disabsortivos, em que há déficit na absorção dos nutrientes; e procedimentos mistos, quando se verifica combinação de restrição e má absorção (FIG. 1) (LUPOLI *et al.*, 2017). A seguir são descritas as principais técnicas de cirurgia bariátrica:

- a) *Bypass* gástrico ou gastroplastia redutora com desvio intestinal em “Y de Roux” (GRDYR)

É a técnica de cirurgia bariátrica mais utilizada no Brasil e no mundo (respectivamente, 75 e 45% das cirurgias realizadas), sendo considerada padrão-ouro devido à sua segurança e eficácia. Esse é um procedimento de caráter misto, pois possui componente restritivo e disabsortivo. A cirurgia consiste em grampeamento de parte do estômago, criando-se um reservatório gástrico de 20 a

30 mililitros (mL) de capacidade e reduzindo, assim, drasticamente o tamanho e o volume do estômago. Essa porção do estômago é conectada ao intestino delgado, criando-se grande desvio do estômago e intestino inicial. A reconstrução do intestino é feita com uma alça em Y de *Roux* com comprimento que varia de 75 a 150 centímetros (cm). O paciente submetido a essa técnica perde 40 a 45% do peso inicial e de 70 a 80% do excesso de peso inicial (ABESO, 2016; ANGRISANI *et al.*, 2015; CIANGURA *et al.*, 2010; LUPOLI *et al.*, 2017; SBCBM, 2017b; SCHULMAN; THOMPSON, 2017).

b) Gastrectomia vertical

É um procedimento de caráter restritivo. É a segunda técnica bariátrica mais utilizada no mundo (37%), ficando abaixo apenas do *bypass* gástrico. Nela ocorre ressecção de parte do estômago desde o ângulo de His até o antro, a 5 cm do piloro, transformando-o num tubo de 80 a 100 mL de capacidade. Possibilita grande perda de peso, comparável ao *bypass* gástrico e maior que a provocada pela banda gástrica ajustável. A gastrectomia vertical pode ser utilizada como primeira etapa para o *bypass* gástrico ou duodenal switch (ABESO, 2016; ANGRISANI *et al.*, 2015; LUPOLI *et al.*, 2017; SBCBM, 2017b).

c) Banda gástrica ajustável

É uma técnica de caráter apenas restritivo. Nessa técnica é colocado um anel de silicone inflável e ajustável em volta do estômago apertando-o, criando uma bolsa gástrica de 15 a 30 mL e possibilitando controlar o seu esvaziamento. Possui como desvantagem a utilização do anel que pode causar complicações devido à sua presença na cavidade abdominal. Atualmente essa técnica representa no Brasil e no mundo, respectivamente, 1 e 10% dos procedimentos realizados (ABESO, 2016; ANGRISANI *et al.*, 2015; LUPOLI *et al.*, 2017; SBCBM, 2017b).

d) Duodenal *switch* ou derivação biliopancreática

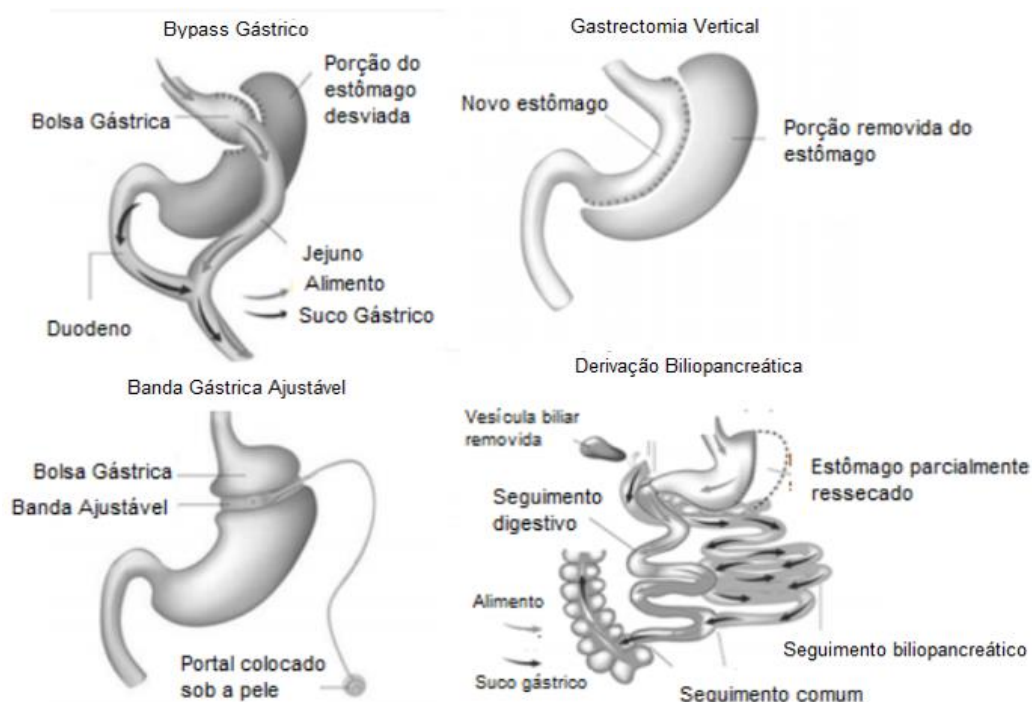
Consiste em uma combinação de gastrectomia vertical e *bypass* gástrico. Nessa técnica a capacidade estomacal é reduzida para 200 a 250 mL. O estômago

é anastomosado ao intestino delgado distal. O intestino delgado excluído (portador da secreção biliar e pancreática) é ligado ao intestino delgado a 50 cm da válvula ileocecal. Dessa forma, os nutrientes só entram em contato com as secreções biliares e pancreáticas nos 50 cm finais do intestino delgado, ocasionando, assim, má absorção. Essa técnica leva à perda de peso de 75 a 85% do excesso de peso inicial. Devido ao elevado risco de complicações nutricionais, essa técnica representa, no Brasil e no mundo, respectivamente, apenas 5% e menos de 2,5% das cirurgias bariátricas realizadas (ABESO, 2016; ANGRISANI *et al.*, 2015; LUPOLI *et al.*, 2017; SBCBM, 2017b).

#### e) Balão intragástrico

Consiste em procedimento não cirúrgico, em que uma prótese de silicone é colocada por endoscopia no estômago. Tem o objetivo de reduzir a capacidade gástrica e proporcionar saciedade precoce no paciente. Trata-se de terapia auxiliar indicada para pacientes com sobrepeso que não possuem indicação para cirurgia bariátrica ou para superobesos (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>) no pré-operatório (ABESO, 2016; SBCBM, 2017b).

Figura 1 – Técnicas de cirurgia bariátrica



Fonte: adaptado de Lupoli *et al.* (2017). Autorizado pela editora Baishideng Publishing Group Inc.

## 1.2 Cirurgia bariátrica e avaliação nutricional

O principal objetivo da cirurgia bariátrica é a perda de peso com mudanças na composição corporal, uma vez que a redução das comorbidades associadas à obesidade está relacionada à perda de peso e de gordura visceral (CIANGURA *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2017; VAURS *et al.*, 2015). Viana *et al.* (2013) observaram, em 48 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, redução de aproximadamente 37 kg de massa corporal e 20% de gordura corporal após um ano de cirurgia. A progressão de perda de peso após a cirurgia bariátrica habitualmente varia ao longo do tempo. A redução de peso e de massa gorda tende a ser bastante acentuada logo após a cirurgia e se estabilizar ou diminuir cerca de um ano após a cirurgia (CIANGURA *et al.*, 2010). Schmatz *et al.* (2017), em estudo com 40 pacientes submetidos à GRDYR, encontraram que a perda de peso foi mais intensa nos primeiros três meses pós-cirúrgicos.

Após a cirurgia bariátrica, a massa celular corporal - parte integrante da massa magra corporal - deve ser conservada para preservação da capacidade física e metabólica dos pacientes. A redução de peso também está associada à diminuição da massa corporal magra (CIANGURA *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2017; VAURS *et al.*, 2015), que tende a ter seu ápice durante os primeiros meses pós-cirurgia e diminuir após seis meses (CIANGURA *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2017; STUBBS *et al.*, 2011). Diante disso, o acompanhamento do paciente nos primeiros meses após a cirurgia bariátrica deve ser feito de forma mais cuidadosa, dadas as grandes alterações corporais que ocorrem nesse período (CIANGURA *et al.*, 2010).

Com isso, ganha importância a avaliação nutricional periódica, uma vez que esta pode identificar pacientes que necessitam de cuidado especial no período pós-operatório. Além disso, a avaliação nutricional pode detectar deficiências nutricionais prévias, podendo determinar, inclusive, o sucesso do tratamento, visto que as condições físicas pré-operatórias influenciam os desfechos pós-operatórios (NICOLETTI *et al.*, 2014; THIBAUT *et al.*, 2016; VASSILEV *et al.*, 2017).

Um dos métodos de avaliação da composição corporal largamente utilizado, inclusive no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica, é a bioimpedância elétrica (BIA). Trata-se de método não invasivo, seguro, portátil, de fácil medição e de baixo custo quando comparado a outras técnicas, como absorciometria com Raios-x de

dupla energia (DEXA) (DE LUIS *et al.*, 2010; GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; VASSILEV *et al.*, 2017).

A BIA consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa frequência e imperceptível pelo corpo humano. Baseia-se no fato de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição é denominada impedância (Z) e possui dois vetores: resistência (R) e reatância (Xc) (DE LUIS *et al.*, 2010; EICKEMBERG *et al.*, 2011; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; VASSILEV *et al.*, 2017).

Os tecidos magros possuem alta quantidade de água e eletrólitos e, portanto, são bons condutores de corrente elétrica, apresentando baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por sua vez, gordura, ossos e pele apresentam baixa condutividade elétrica e elevada resistência (DE LUIS *et al.*, 2010; EICKEMBERG *et al.*, 2011; KYLE *et al.*, 2004a).

O vetor R avalia, portanto, a oposição ao fluxo da corrente elétrica a partir dos meios intra e extracelular, sendo diretamente associado ao estado de hidratação desses meios. O vetor Xc avalia o atraso na condução da corrente elétrica causado pelo armazenamento da corrente elétrica nas membranas celulares por curto período. Devido a esse armazenamento transitório da corrente elétrica, ocorre alteração de fase que pode ser quantificada com base na fórmula: arco-tangente  $[Xc / R] \times [180^\circ / \pi]$  e é denominada de ângulo de fase (AF), expressa em graus (DE LUIS *et al.*, 2010; EICKEMBERG *et al.*, 2011; GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; VASSILEV *et al.*, 2017).

Desse modo, o AF é um parâmetro que pode se relacionar com características celulares como capacitância de membrana, permeabilidade e hidratação, sendo um indicador de integridade e funcionalidade de membrana e preditor de massa celular corporal. Uma vantagem do AF é que ele é estimado diretamente sem necessidade de conversão para componentes específicos do corpo (GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; STOBÄUS *et al.*, 2012; TOMELERI *et al.*, 2018; VASSILEV *et al.*, 2017; ZOURIDAKIS *et al.*, 2016).

Apesar do significado biológico do AF não ser totalmente compreendido, ele tem sido reconhecido como indicador de estado nutricional e prognóstico de pacientes em diversas situações clínicas, como doença renal crônica (ZOURIDAKIS *et al.*, 2016), doença hepática crônica (PERES *et al.*, 2012), transtorno do espectro autista (CASTRO *et al.*, 2017), câncer (PÉREZ *et al.*, 2017) pacientes hospitalizados

e cirúrgicos (KYLE; GENTON; PICHARD, 2013), cirurgia bariátrica (VASSILEV *et al.*, 2017), entre outras (GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2012; STOBÄUS *et al.*, 2012; TOMELERI *et al.*, 2018).

Valores de AF superiores indicam mais reatância para dada resistência, o que indica maior quantidade de membranas celulares intactas e massa celular corporal, que pode ser associado a mais expectativa e qualidade de vida. Em contrapartida, baixos valores de AF indicam morte celular, diminuição de integridade e de massa celular corporal, sendo associados à pior evolução clínica e mais mortalidade (FRIEDRICH *et al.*, 2013; MULASI *et al.*, 2015; STOBÄUS *et al.*, 2012; VASSILEV *et al.*, 2017; ZOURIDAKIS *et al.*, 2016).

Estudo de Kyle, Genton e Pichard (2013) realizado na Suíça com 1.966 adultos (sendo 50% hospitalizados e 50% saudáveis) avaliou o AF, massa gorda e massa corporal magra por meio da BIA. O risco nutricional foi avaliado pela Avaliação de Risco Nutricional de 2002 (NRS 2002), Avaliação Global Subjetiva (AGS) e concentração sérica de albumina. A NRS 2002 é um escore nutricional validado que avalia perda de peso, ingestão alimentar, IMC e gravidade da doença. A AGS é um escore que avalia perda de peso, alterações na ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e exame físico. Os autores encontraram que o AF foi significativamente menor nos indivíduos doentes do que nos saudáveis. Além disso, o baixo valor de AF foi significativamente associado a menor quantidade de massa livre de gordura, elevada percentagem de gordura corporal, ao risco nutricional e com o tempo de internação, além de reduzida taxa de sobrevivência. Os autores concluíram que o AF foi útil para identificar pacientes em risco nutricional no momento da admissão hospitalar, podendo substituir avaliações nutricionais mais complexas.

O AF também tem sido avaliado em pacientes obesos. Estudo com 228 mulheres obesas observou correlação estatisticamente significativa entre AF e parâmetros inflamatórios (como leptina, interleucina-6 - IL-6 -, fator de necrose tumoral - TNF- $\alpha$  -, adiponectina e resistina), sugerindo que o AF seja utilizado na avaliação de risco cardiovascular desses pacientes, uma vez que essas citocinas associam-se a doenças cardiovasculares (DE LUIS *et al.*, 2010).



### 1.2.1 Ângulo de fase na cirurgia bariátrica

O AF tem sido identificado como um bom preditor de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos e hospitalizados (KYLE *et al.*, 2012; KYLE; GENTON; PICHARD, 2013). Pesquisas revelam que o AF se relaciona de forma direta com a massa corporal magra em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014; VASSILEV *et al.*, 2017).

Indivíduos com alto IMC tendem a ter maior AF. Com a maior quantidade de massa corporal, há maior quantidade de células – seja de gordura ou de massa magra –, resultando em mais reatância, uma vez que esta depende da quantidade de membranas celulares (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006; STOBÄUS *et al.*, 2012).

Entretanto, essa relação entre IMC e AF se perde em faixas de IMC entre 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>. A partir do IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> existe uma relação inversa entre AF e IMC. Existem dois mecanismos que podem explicar essa relação inversa:

- a) Aumento na hidratação do tecido: devido a aumento fisiológico da relação água extracelular-água intracelular do tecido adiposo ou devido a uma sobrecarga fisiopatológica de fluidos, como, por exemplo, edema;
- b) perda da funcionalidade das membranas celulares. Essa perda pode ser devida à secreção de citocinas inflamatórias do tecido adiposo (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006; STOBÄUS *et al.*, 2012).

Com a perda de peso corporal, o AF tende a diminuir (STOBÄUS *et al.*, 2012). Friedrich *et al.* (2013), em estudo na Alemanha com 54 obesos, sendo 27 submetidos à cirurgia bariátrica (gastrectomia vertical) e 27 a um programa de intervenção multidisciplinar não cirúrgico (MIP), demonstraram que o AF dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica foi significativamente menor que do grupo MIP no 3º, 6º e 12º meses após as intervenções. Nicoletti *et al.* (2014) realizaram estudo em São Paulo, Brasil, com 43 mulheres submetidas à GRDYR e constataram que o AF foi significativamente menor no 1º, 2º, 3º e 4º anos após a cirurgia quando comparado ao período pré-operatório. Os autores de ambos os estudos sugerem que os baixos valores de AF desses pacientes refletem redução de Xc, o que indica menor quantidade de membranas celulares intactas e piora do estado nutricional após a cirurgia, justificada pela grande perda de peso após a cirurgia ocasionada

pela inadequada ingestão proteico-calórica (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014).

Vassilev *et al.* (2017) avaliaram o AF de 173 pacientes antes e após a cirurgia bariátrica. Foi encontrada correlação entre o AF e a massa celular corporal após seis e 18 semanas e nove meses após a cirurgia. Além disso, foi encontrada correlação entre baixo AF pré-operatório e insuficiente perda de peso pós-operatória. O AF pré-operatório também se correlacionou com a diminuição de gordura corporal e conservação de massa corporal magra, ratificando o uso do AF como um preditor de perda de peso e qualidade da composição corporal após cirurgia bariátrica. Os autores sugerem que pacientes com reduzidos valores de AF no pré-operatório de cirurgia bariátrica tenham acompanhamento com mais atenção (VASSILEV *et al.*, 2017).

### 1.3 Obesidade e inflamação

Na literatura é descrito que a obesidade está associada a um processo inflamatório de baixo grau do tecido adiposo. O excesso de tecido adiposo leva ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como: interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e TNF- $\alpha$  (DE LUIS *et al.*, 2010; LASSELIN *et al.*, 2014; MARSEGLIA *et al.*, 2015; VIANA *et al.*, 2013).

As citocinas pró-inflamatórias levam à diminuição da síntese de proteínas de fase aguda negativas, como albumina e pré-albumina (também conhecida como transtirretina), e ao aumento da síntese de proteínas de fase aguda positivas, como proteína C-reativa (PCR) e Alfa-1-glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GA), também conhecida como orosomucoide (INGENBLEEK; BERNSTEINS, 2015; LASSELIN *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2015; MARSEGLIA *et al.*, 2015; VIANA *et al.*, 2013).

A resposta inflamatória é necessária para os sistemas corporais, contudo, ela pode contribuir com o progresso de doenças como aterosclerose, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, sarcopenia, síndrome metabólica e obesidade. Ademais, os biomarcadores do processo inflamatório podem causar danos e morte celular por meio da apoptose ou necrose celular (TOMELERI *et al.*, 2018).

Sendo assim, torna-se necessária a avaliação de marcadores inflamatórios em indivíduos obesos, inclusive nos candidatos à cirurgia bariátrica, uma vez que

eles podem ser preditores de doenças e indicadores de prognóstico (TOMELERI *et al.*, 2018).

Lasselin *et al.* (2014), em estudo com 37 candidatos à cirurgia bariátrica de ambos os sexos, apuraram associação positiva significativa entre a concentração sérica de PCR e IMC ( $r=0,365$ ,  $p<0,05$ ). Radziavicius *et al.* (2015) avaliaram marcadores inflamatórios entre diferentes classes de obesidade e encontraram que a concentração sérica de PCR foi significativamente maior entre os indivíduos com obesidade classe II e III quando comparados aos com obesidade classe I. Os autores sugeriram a utilização da PCR para verificação de inflamação em pacientes obesos, inclusive naqueles submetidos à cirurgia bariátrica. Bosy-Westphal *et al.* (2006), em população com 214.732 adultos, relataram que a concentração plasmática de PCR foi significativamente maior ( $p<0,05$ ) entre aqueles com AF menor que o percentil 10 da população estudada.

Tem sido demonstrado que a inflamação tende a diminuir com a perda de peso corporal. Schmatz *et al.* (2017), em estudo com 40 pacientes de ambos os sexos submetidos à GRDYR, encontraram que a redução de peso e IMC após a cirurgia foi acompanhada de redução de marcadores inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Viana *et al.* (2013) observaram que após um ano de cirurgia bariátrica (GRDYR ou gastrectomia vertical) houve significativa redução de marcadores inflamatórios, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , acompanhada de redução de peso corporal, IMC e gordura corporal. A redução de inflamação com a perda de peso pode ser explicada pela redução de gordura corporal, uma vez que os adipócitos são os principais produtores de adipocinas. Sendo assim, reduções de gordura corporal podem contribuir para a diminuição de processos inflamatórios, auxiliando na prevenção e controle de doenças associadas à inflamação (DE LUIS *et al.*, 2010; POLYZOS; KOUNTOURAS; MANTZOROS, 2016; SCHMATZ *et al.*, 2017).

Os parâmetros clínicos são úteis para avaliação do estado nutricional e inflamatório em pacientes em nível ambulatorial. Em pacientes críticos, principalmente naqueles com sobrecarga de fluidos, essas medidas se tornam menos fidedignas. Posto isso, para avaliação mais precisa de estado nutricional e inflamatório de pacientes hospitalizados, alguns índices foram sugeridos, entre eles se destacam o índice de prognóstico inflamatório e nutricional (IPIN) e a relação PCR/albumina (CORRÊA *et al.*, 2002; GHARSALLAH *et al.*, 2014).

### **1.3.1 Marcadores do estado inflamatório e nutricional**

As concentrações séricas de algumas proteínas podem ser utilizadas na avaliação do estado inflamatório e nutricional. Como exemplo, podem-se citar a albumina, pré-albumina, PCR e  $\alpha$ 1-GA (DELLIERE; CYNOBER, 2017; GHARSALLAH *et al.*, 2014; INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985; LUO *et al.*, 2015).

A albumina e pré-albumina são sintetizadas principalmente pelo fígado e são proteínas de fase aguda negativa, portanto, tendem a ter suas concentrações séricas reduzidas durante processos inflamatórios. A albumina possui meia-vida longa (entre 14 e 20 dias) e, portanto, não indica alterações imediatas no estado nutricional. Apenas 5% da concentração de albumina são produzidos diariamente pelo fígado. Logo, raramente o consumo dietético recente interfere em seus níveis séricos. Sendo assim, apesar de ser comumente utilizada na avaliação do estado nutricional, ela parece não ser um bom indicador do mesmo (BHARADWAJ *et al.*, 2016; DELLIERE; CYNOBER, 2017). Além disso, as concentrações séricas de albumina podem ser influenciadas por outros fatores como inflamação, desidratação, sepse e traumas. A albumina tem se demonstrado como um bom indicador de morbidade, mortalidade e tempo de hospitalização (BHARADWAJ *et al.*, 2016; DELLIERE; CYNOBER, 2017; GHARSALLAH *et al.*, 2014; NICOLETTI *et al.*, 2013). Pesquisa com 184 pacientes com pênfigo obteve que a baixa concentração de albumina foi um fator de risco independente de mortalidade (KRIDIN; ZELBERSAGI; BERGAM, 2018). Estudo com 33 pacientes com neoplasia peritoneal maligna revelou que a hipoalbuminemia foi um fator prognóstico para eventos adversos nesses pacientes (YIN *et al.*, 2018).

A pré-albumina é uma proteína com menor meia-vida (24 a 48 horas) quando comparada à albumina. Devido a isso, mudanças significativas em suas concentrações podem ser observadas em dias. Sendo assim, a concentração sérica de pré-albumina demonstra alterações nutricionais mais recentes e é considerada um bom marcador do *pool* de proteínas viscerais. Além disso, a concentração de pré-albumina sofre influência da ingestão dietética atual. Com a redução da ingestão alimentar, ocorre diminuição da biodisponibilidade de aminoácidos para a síntese de pré-albumina, ocasionando decréscimo em suas concentrações séricas. Essa proteína é, portanto, considerada um marcador de ingestão proteica e desnutrição energético-proteica. Além disso, sabe-se que a concentração de pré-albumina se

correlaciona diretamente com variáveis de BIA, sugerindo forte correlação entre essa proteína e proteínas somáticas de massa corporal magra (DELLIERE; CYNOBER, 2017; GHARSALLAH *et al.*, 2014; INGENBLEEK; BERNSTEINS, 2015; YANG *et al.*, 2014).

Outros fatores podem influenciar as concentrações séricas dessa proteína, como doença hepática, hipertireoidismo, desidratação e processos inflamatórios. Atualmente, a inflamação é considerada o principal fator causador de decréscimo nos níveis de pré-albumina. Durante a inflamação ocorre produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Por conseguinte, o fígado passa a priorizar a síntese de proteínas de fase aguda positiva, como PCR e  $\alpha$ 1-GA, causando redução da síntese de pré-albumina (DELLIERE; CYNOBER, 2017; INGENBLEEK; BERNSTEINS, 2015; LEE *et al.*, 2015; MARSEGLIA *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2014). Sendo assim, ela não deve ser utilizada para triagem e diagnóstico de desnutrição em pacientes com processos inflamatórios. Todavia, se a inflamação for cessada e as concentrações de pré-albumina não normalizarem, isso sugere a necessidade de acompanhamento nutricional para prevenir complicações clínicas decorrentes de má nutrição. A literatura é controversa em relação à utilização da pré-albumina como indicador de estado nutricional. Os métodos antropométricos demonstram-se como os mais confiáveis para avaliação nutricional. Entretanto, esses métodos subestimam a desnutrição em alguns casos, por exemplo, na obesidade, situação em que um IMC elevado pode mascarar a má nutrição. Sendo assim, a pré-albumina é frequentemente utilizada na prática clínica para o diagnóstico e acompanhamento nutricional (DELLIERE; CYNOBER, 2017; YANG *et al.*, 2014).

Em períodos pré-operatórios a pré-albumina se mostra útil para a avaliação de desnutrição energético-proteica e pode auxiliar na tomada de decisão sobre a melhor estratégia nutricional para esse período. A má nutrição pode contribuir para tempo de internação mais longo e alto risco de complicações e mortalidade (DELLIERE; CYNOBER, 2017). Estudo com 69 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca detectou elevado risco de infecção pós-cirúrgica entre aqueles com baixa concentração sérica de pré-albumina pré-operatória. Além disso, esses pacientes apresentaram alto risco de ventilação mecânica por longo período (YU *et al.*, 2015). Acompanhamento de 299 pacientes com esclerose sistêmica encontrou que baixa concentração sérica de pré-albumina foi um preditor independente de mortalidade (CODULLO *et al.*, 2016). Em estudo com pacientes queimados verificou-se que a

pré-albumina foi associada independentemente à mortalidade (YANG *et al.*, 2014). Esses estudos mostram que a pré-albumina é um bom parâmetro para avaliação de risco de complicações associadas à má nutrição, um indicador de prognóstico nutricional em diversas situações clínicas e adequado marcador para monitoramento da eficácia do suporte nutricional, visando à prevenção de complicações clínicas e mortalidade. Assim, pacientes com baixos níveis de pré-albumina devem receber adequado acompanhamento nutricional para a prevenção de resultados negativos (DELLIERE; CYNOBER, 2017).

A  $\alpha$ 1-GA e a PCR são sintetizadas principalmente pelo fígado e são proteínas de fase aguda positivas, ou seja, seus níveis séricos tendem a aumentar durante processos inflamatórios. As concentrações de  $\alpha$ 1-GA podem aumentar uma a 10 vezes durante a resposta inflamatória. Sendo assim, a  $\alpha$ 1-GA é utilizada como marcador inflamatório. Apesar de serem desconhecidos os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela excreção aumentada de  $\alpha$ 1-GA, ela tem sido utilizada na avaliação de processos patológicos (LAJOS, 2016; LUO *et al.*, 2015; SIERRA *et al.*, 2018). Connelly *et al.* (2016) ressaltaram que a  $\alpha$ 1-GA foi útil para distinguir pacientes com síndrome de Kawasaki entre aqueles com outras doenças bacterianas ou virais. Pesquisa com 97 crianças revelou que a mensuração da concentração da  $\alpha$ 1-GA em série foi útil no diagnóstico de sepse neonatal (IPEK; SARACOGLU; BOZAYKUT, 2010). O tecido adiposo secreta citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, levam ao aumento da síntese de proteínas de fase aguda positiva, como  $\alpha$ 1-GA e a PCR, fato que ratifica o aumento de suas concentrações na obesidade (GRAßMANN *et al.*, 2017; LASSELIN *et al.*, 2014; MARSEGLIA *et al.*, 2015).

As concentrações de PCR podem aumentar até três mil vezes durante infecções ou lesões teciduais (ANSAR; GHOSH, 2013; GHARSALLAH *et al.*, 2014; RENZO *et al.*, 2008). A PCR é comumente utilizada na prática clínica para avaliação da presença e intensidade da inflamação, estado da doença e avaliação prognóstica (ANSAR; GHOSH, 2013). Investigação com 70 pacientes com peritonite bacteriana decorrente de cirrose hepática informou que a concentração de PCR foi um preditor significativo de mortalidade (ILIAZ *et al.*, 2018). Matsuo *et al.* (2018) reportaram que a elevação da concentração de PCR foi um preditor de eventos cardiovasculares graves em 431 pacientes com doença renal crônica. Lis-Swiety *et al.* (2018), na avaliação de 33 pacientes com esclerose sistêmica difusa, detectaram que a

elevação do nível de PCR foi um biomarcador significativo para envolvimento pulmonar e cutâneo entre esses pacientes.

Aumentos moderados de PCR podem estar associados à inflamação de baixo grau da obesidade. Com a perda de peso os níveis de PCR tendem a diminuir consideravelmente (ANSAR; GHOSH, 2013; GHARSALLAH *et al.*, 2014; RENZO *et al.*, 2008). Stankowiak-Kulpa *et al.* (2017) avaliaram parâmetros inflamatórios entre 48 mulheres obesas e 30 mulheres com peso normal (grupo-controle). Concluíram que os níveis de PCR foram significativamente mais elevados entre as mulheres obesas quando comparadas às do grupo-controle. Durante o estudo, as mulheres obesas passaram por dieta de oito semanas, resultando em redução significativa de peso corporal, IMC e concentração de PCR. A PCR se correlaciona com diversas doenças, o que sugere a sua utilização como marcador de prognóstico (ANSAR; GHOSH, 2013).

A partir das concentrações plasmáticas de proteínas de fase aguda alguns índices de prognóstico são propostos para avaliação inflamatória e nutricional, como, por exemplo, o índice de prognóstico inflamatório e nutricional (IPIN) e a relação PCR/albumina (CORRÊA *et al.*, 2002; DELLIERE; CYNOBER, 2017; INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985).

O IPIN foi proposto por Ingenbleek e Carpentier (1985) para avaliação da resposta inflamatória e estado nutricional em pacientes críticos. É calculado pelos valores de dois marcadores bioquímicos de inflamação (PCR e  $\alpha$ -1-GA) e dois marcadores de nutrição (albumina e pré-albumina), com base na fórmula:

$$\text{IPIN} = \frac{\alpha 1 - \text{GA (mg/l)} \times \text{PCR (mg/l)}}{\text{Albumina (g/l)} \times \text{Pré - albumina (mg/l)}} \quad (1)$$

Os pacientes são classificados em diferentes graus de riscos de complicações, de acordo com os seguintes valores de referência:

- a) > 30 – paciente com risco de morte;
- b) 21-30 – paciente com alto risco de complicações;
- c) 11-20 – paciente com médio risco de complicações;
- d) 1-10 – paciente com baixo risco de complicações;
- e) < 1 – paciente sem infecção/inflamação.

Os dados bioquímicos empregados no IPIN são avaliados corriqueiramente na prática clínica. Essas proteínas têm baixo valor preditivo quando avaliadas separadamente. E quando avaliadas em conjunto possuem elevado poder discriminatório, classificando os pacientes por risco de complicações ou morte, configurando-se como uma boa ferramenta de prognóstico (INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985).

O IPIN tem sido utilizado como índice de prognóstico em diversas situações clínicas. Gharsallah *et al.* (2014) avaliaram o IPIN em 20 pacientes cirúrgicos em unidade de terapia intensiva e concluíram que esse índice correlaciona-se com insuficiência orgânica dos pacientes, mas não com a mortalidade. Nelson e Walsh (2002) acusaram valores de IPIN significativamente elevados em estudo com 50 pacientes com câncer avançado, anorexia e perda de peso.

Para Renzo *et al.* (2008), o IPIN de 52 pacientes renais crônicos exibiu forte correlação positiva significativa entre percentual de massa gorda corporal e parâmetros bioquímicos de inflamação (PCR e  $\alpha$ -1-GA). Entre massa gorda corporal e parâmetros bioquímicos de nutrição (albumina e pré-albumina) não foi observada correlação significativa, apoiando a hipótese de que o tecido adiposo exerce importante papel na inflamação, com conseqüente elevação do risco de doenças associadas à obesidade. Não foram encontradas publicações que tenham avaliado o IPIN em pacientes bariátricos, por isso não são conhecidas as possíveis alterações desse índice decorrentes da cirurgia. Investigações a esse respeito são importantes para melhor compreensão do estado inflamatório e nutricional no pré e pós-operatório da cirurgia bariátrica, principalmente na fase rápida da perda de peso, que se caracteriza por importantes alterações bioquímicas e de composição corporal (SCHMATZ *et al.*, 2017; VASSILEV *et al.*, 2017).

A relação PCR/albumina é um índice mais simples e barato quando comparado ao IPIN, visto que este utiliza quatro parâmetros bioquímicos e aquele apenas dois. Além disso, a relação PCR/albumina avalia biomarcador do estado inflamatório (PCR) e nutricional (albumina) - utilizados rotineiramente na prática clínica -, mantendo-se o objetivo do IPIN (CORRÊA *et al.*, 2002).

Corrêa *et al.* (2002) examinaram a correlação de diversas proteínas de fase aguda entre 66 indivíduos (12 sadios e 54 doentes) e obtiveram a melhor correlação entre albumina e PCR ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ). Em seguida foi avaliada a correlação



entre relação PCR/albumina e IPIN ( $r=0,96$ ,  $p<0,0001$ ). Os autores sugeriram a relação PCR/albumina para substituição do IPIN.

Kim *et al.* (2015), no acompanhamento de 670 pacientes hospitalizados com sepse, salientaram significativa associação entre relação PCR/albumina e mortalidade, sendo esse índice um preditor independente de mortalidade nesses pacientes. Segundo Iliaz *et al.* (2018), a relação PCR/albumina foi um preditor de mortalidade entre pacientes com peritonite bacteriana decorrente de cirrose hepática. Já para Kunizaki *et al.* (2018), em 116 pacientes com câncer de células esofágicas, a relação PCR/albumina foi significativamente associada ao estágio de metástase do tumor e à sobrevida dos pacientes. Os autores concluíram que esse índice pode ser uma ferramenta prognóstica simples e acessível nesses pacientes.

Oliveira *et al.* (2015) avaliaram 25 pacientes submetidos à GRDYR em três momentos: momento pré-operatório, 30 dias e 180 dias após a cirurgia. No pré-operatório e 30 dias após a cirurgia, a relação PCR/albumina dos pacientes estava em sua máxima classificação de risco. Após 180 dias de cirurgia, a classificação estava entre médio e baixo risco de complicações. Isso pode ter ocorrido devido ao estado inflamatório ocasionado pelo procedimento cirúrgico, que tende a diminuir após três meses de cirurgia. Os autores inferiram que a cirurgia induziu a melhora do perfil inflamatório dos pacientes e sugerem a utilização desse índice na avaliação periódica de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

#### **1.4 Ângulo de fase, inflamação e estado nutricional**

Valores elevados de AF podem indicar maior quantidade de membranas celulares intactas, da mesma forma que baixos valores de AF podem significar redução da integridade celular ou morte celular. Os aspectos celulares, por sua vez, relacionam-se a estado inflamatório (TOMELERI *et al.*, 2018).

Tem sido descrito na literatura que a desnutrição e a inflamação podem influenciar o AF e que valores reduzidos de AF estão associados a doenças mais graves e prejuízo do prognóstico clínico (GONZALEZ *et al.*, 2016; STOBÄUS *et al.*, 2012). O AF pode ser usado como um instrumento de triagem para distinguir pacientes com risco de inflamação e estado nutricional prejudicado (NORMAN *et al.*, 2012; STOBÄUS *et al.*, 2012). Valor reduzido de AF é considerado um importante marcador de desnutrição, demonstrando alta concentração de água extracelular e

reduzida massa celular corporal (SELBERG; SELBERG, 2002; STOBÄUS *et al.*, 2012).

Tomeleri *et al.* (2018) encontraram relação inversa significativa entre AF e biomarcadores inflamatórios como IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR em estudo com 155 mulheres idosas, sugerindo que o AF é um preditor desses marcadores nesse grupo. Stobäus *et al.* (2012), em 777 pacientes hospitalizados, avaliaram o AF, estado nutricional - a partir do IMC e avaliação global subjetiva - e estado inflamatório - por meio da PCR. Mediante análises de regressão, os autores concluíram que a desnutrição e a inflamação foram preditores significativos de AF, o que explica em parte a capacidade prognóstica do AF (STOBÄUS *et al.*, 2012).

A relação entre o AF e os índices de prognóstico inflamatório e nutricional ou mesmo com parâmetros que os compõem é pouco conhecida, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. A determinação do AF pela BIA, um método de baixo custo, simples e não invasivo, pode ser um recurso auxiliar para a avaliação de alterações bioquímicas decorrentes de processos inflamatórios e de degradação do estado nutricional, condições comumente observadas em indivíduos submetidos à GRDYR. Pesquisas dessa natureza podem trazer informações complementares para o diagnóstico, acompanhamento nutricional e avaliação de prognóstico desses pacientes. Além disso, essas informações podem ajudar a identificar deficiências prévias e auxiliar no tratamento delas. Ressalta-se, ainda, a importância do acompanhamento de pacientes nos primeiros meses após a cirurgia, visto que comumente esse período é caracterizado por grande perda de peso e de massa magra, além de alterações bioquímicas associadas ao estado nutricional.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o ângulo de fase e sua correlação com índices de prognóstico inflamatório e nutricional no período pré e pós-operatório de mulheres submetidas à gastroplastia com desvio intestinal em “Y de *Roux*” (GRDYR).

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever indicadores antropométricos, AF e marcadores bioquímicos do estado nutricional e da resposta inflamatória no período pré e pós-operatório de mulheres submetidas à GRDYR;
- b) Avaliar índices de prognóstico inflamatório e nutricional;
- c) Comparar os resultados obtidos ao longo do período pré e pós-operatório; e
- d) Investigar a existência de correlações entre os parâmetros avaliados.

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo e população**

Trata-se de estudo observacional, longitudinal e prospectivo, realizado com pacientes do sexo feminino do Programa de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) no município de Vitória, Espírito Santo.

O recrutamento das pacientes para participação na pesquisa foi realizado por nutricionistas discentes do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, pesquisadores do projeto intitulado: “Ângulo de fase, lipoperoxidação e índice de prognóstico nutricional e inflamatório em indivíduos submetidos à gastroplastia redutora com derivação em Y de *Roux* e gastrectomia vertical”. As pacientes foram recrutadas pessoalmente nos ambulatórios do HUCAM, onde são realizados os atendimentos para cirurgia bariátrica. Semanalmente os pesquisadores do projeto tinham acesso a uma lista com as pacientes que estavam próximas da realização da cirurgia. Em seguida, por intermédio de contato pessoal e telefônico, os pesquisadores convidavam essas pacientes a participarem da pesquisa.

A coleta de dados se deu entre abril de 2016 e agosto de 2017. As pacientes foram avaliadas em três momentos: no pré-operatório, aproximadamente um mês antes da cirurgia (M0); e no pós-operatório, aproximadamente no 2º (M1) e 6º (M2) meses após a cirurgia. As avaliações foram agendadas por meio de contato telefônico e foram realizadas quando as pacientes tinham alguma consulta e/ou exame a realizar no referido hospital. Todos os dados (antropométricos, ângulo de fase e bioquímicos) foram coletados no mesmo dia.

#### **3.2 Aspectos éticos**

A participação no estudo foi voluntária. As participantes da pesquisa foram esclarecidas sobre os objetivos e metodologia do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), pelo qual tiveram ciência quanto à realização do estudo, garantia de seu anonimato, bem como do sigilo das informações obtidas, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional

de Saúde. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM, registrado sob CAE n. 51519115.7.0000.5071.

### **3.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas na pesquisa mulheres adultas submetidas à GRDYR que atenderam aos critérios para a realização da cirurgia, com idade entre 18 e 60 anos.

Foram excluídas gestantes e pacientes em uso de marca-passo, uma vez que são contraindicações estabelecidas para realização da BIA.

### **3.4 Coleta de dados**

#### **3.4.1 Avaliação antropométrica**

O peso corporal foi aferido em balança plataforma da marca Welmy®, com capacidade máxima de 300 kg e precisão de 0,05 kg, com o indivíduo ereto, com braços estendidos ao longo do corpo, descalço e sem objetos na roupa ou corpo.

A altura foi medida utilizando-se estadiômetro de parede com graduação de 0,1 cm, estando o indivíduo ereto, com os pés juntos e descalços, braços estendidos ao longo do corpo e olhando para um ponto fixo na altura dos olhos.

O IMC foi calculado pela fórmula: peso corporal (kg)/altura<sup>2</sup> (m).

#### **3.4.2 Avaliação do ângulo de fase (AF)**

O AF foi avaliado por meio da BIA, utilizando o equipamento da marca *Biodynamics*®, modelo 450. A avaliação foi realizada com a paciente em posição supina. As participantes da pesquisa foram orientadas a realizar os procedimentos preparatórios para o exame de bioimpedância conforme protocolo estabelecido pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) em 2004, descrito no APÊNDICE B (KYLE *et al.*, 2004b).

### **3.4.3 Avaliação dos parâmetros bioquímicos**

Amostras de sangue adicionais foram obtidas no momento da coleta de sangue prevista no rol de procedimentos do Programa de Cirurgia Bariátrica a que os participantes são submetidos e foram coletadas segundo os Procedimentos Operacionais Padrão utilizados na Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM por profissionais do referido laboratório previamente treinados.

Foram coletadas amostras de sangue entre 7:00 e 10:00h da manhã após jejum de 12 horas. Foram utilizadas agulhas da marca *Greiner bio-one*® de calibre 21 G e tubos de 5 mL, sem anticoagulante e com gel separador de coágulo. Após a coagulação, as amostras de sangue foram centrifugadas por cinco minutos a 3.500 rotações por minuto (rpm) para obtenção do soro.

Foram avaliados os seguintes biomarcadores do estado inflamatório e nutricional: PCR ultrasensível,  $\alpha$ 1-GA, albumina e pré-albumina. A PCR,  $\alpha$ 1-GA e pré-albumina foram analisadas pelo método imunoturbidimétrico. Esse método baseia-se no fato de que cada uma dessas proteínas reage com um anticorpo específico, formando imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida por esses imunocomplexos é proporcional à concentração da proteína em análise na amostra e pode ser lida com espectrofotômetro. A concentração sérica de albumina foi analisada pelo método colorimétrico. Nesse método a albumina reage com um ânion e o aumento de absorvância a 625 nm em referência do branco de reagente é proporcional à quantidade de albumina presente na amostra. Todas as análises foram realizadas na Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM por profissionais do referido laboratório previamente treinados, utilizando-se *kit* comercial *Wiener lab*.® no equipamento automatizado CMD 800i da *Wiener lab*.® por meio de espectrofotometria. Todos os materiais e procedimentos utilizados nas análises estão descritos no ANEXO A. Foram adotados os seguintes valores de referência: PCR <5 mg/L;  $\alpha$ 1-GA 500-1200 mg/L; albumina 34-50 g/L e pré-albumina 200-400 mg/L.

O IPIN foi avaliado por meio da fórmula (2) proposta por Ingenbleek e Carpentier (1985):

$$\text{IPIN} = \frac{\alpha 1 - \text{GA (mg/l)} \times \text{PCR (mg/l)}}{\text{Albumina (g/l)} \times \text{Pré - albumina (mg/l)}} \quad (2)$$

A relação PCR/albumina foi calculada pela fórmula (3):

$$\frac{\text{PCR (mg/l)}}{\text{Albumina (g/l)}} \quad (3)$$

### 3.5 Análise estatística

Os dados foram tabulados com a ajuda do *software Microsoft Office Excel 2010*. A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os indicadores antropométricos, marcadores do estado nutricional e resposta inflamatória foram descritos por meio das medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão) antes e após a cirurgia.

Foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA), uma via para medidas repetidas para comparar a variação das variáveis ao longo do tempo e aplicado o teste *post hoc* de Sidak. Foram realizadas análises de correlação (Pearson ou Spearman) entre o ângulo de fase e os marcadores do estado nutricional e resposta inflamatória.

Foi considerado o nível de significância de 5% para todos os testes e utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 21.0.

## 4 RESULTADOS

Participaram do estudo 25 mulheres, das quais duas desistiram, duas não realizaram a avaliação em M1 e uma não se submeteu à cirurgia. Sendo assim, a amostra final foi composta de 20 pacientes. A média de idade no início do acompanhamento foi de  $40 \pm 8$  anos, com variação entre 27 e 56 anos. A altura média das pacientes foi de  $1,59 \pm 0,07$  metros. O tempo médio de avaliação em M0 foi de  $24 \pm 20$  dias antes da cirurgia e em M1 e M2 foi de  $72 \pm 19$  e  $192 \pm 12$  dias após a cirurgia respectivamente.

A TAB. 1 apresenta os indicadores antropométricos e valores de ângulo de fase (AF) ao longo dos momentos avaliados. Observa-se que o peso corporal diminuiu significativamente ao longo dos períodos, com redução de aproximadamente 29,0 kg do momento M0 para M2, assim como o IMC, que exibiu redução de  $11,6 \text{ kg/m}^2$ . O AF também teve redução significativa ao longo dos períodos avaliados, sendo que os valores em M1 e M2 diferiram de M0.

Tabela 1 - Peso corporal, índice de massa corporal e ângulo de fase nos momentos avaliados

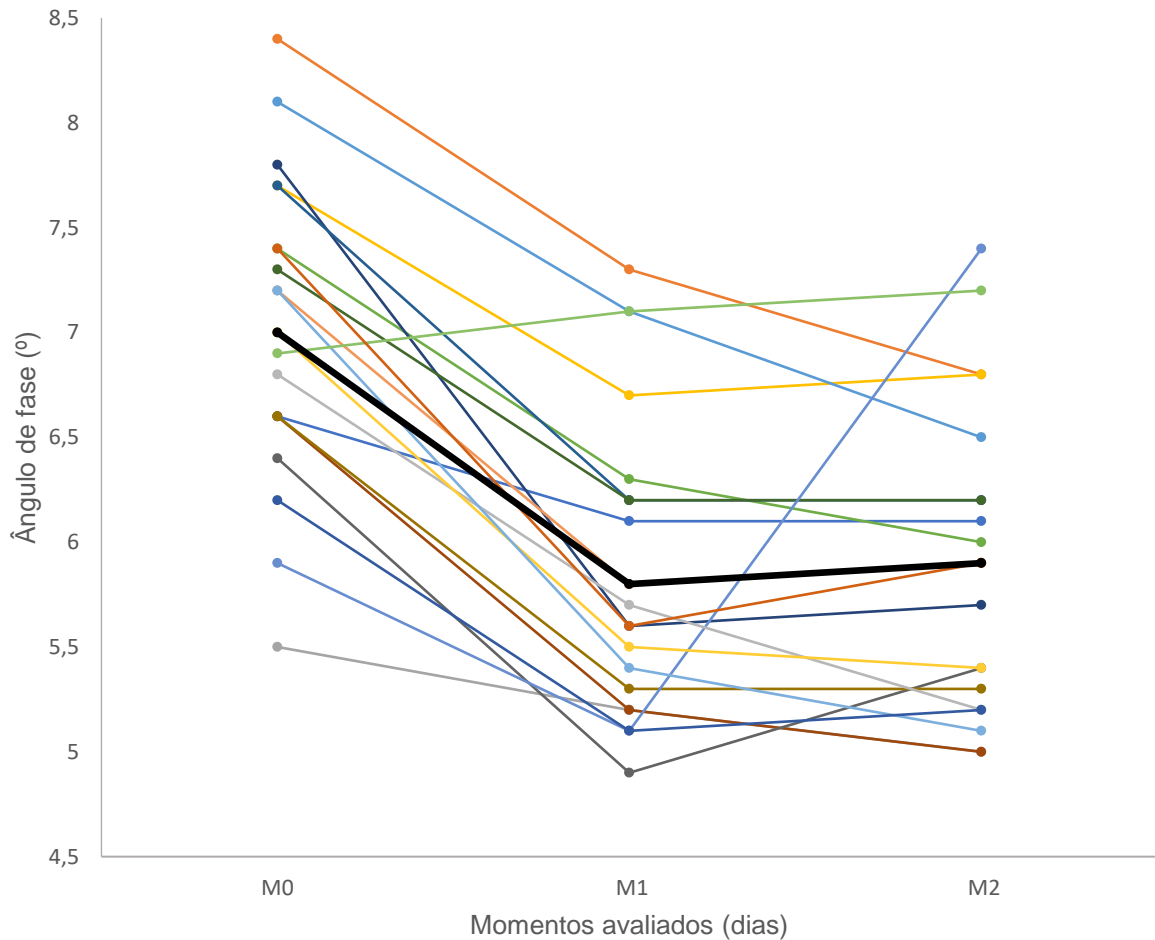
Parâmetro	M0	M1	M2	Valor de P (M0 x M1)	Valor de P (M0 x M2)	Valor de P (M1 x M2)
Peso corporal (kg)	$108,8 \pm 13,9^a$	$91,7 \pm 13,7^b$	$79,8 \pm 13,7^c$	<0,001	<0,001	<0,001
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$43,0 \pm 5,2^a$	$36,1 \pm 5,1^b$	$31,4 \pm 5,2^c$	<0,001	<0,001	<0,001
Ângulo de Fase ( $^\circ$ )	$7,0 \pm 0,7^a$	$5,8 \pm 0,7^b$	$5,9 \pm 0,7^b$	<0,001	<0,001	0,982

Valores descritos como média  $\pm$  desvio-padrão, n=20. ANOVA uma via para medidas repetidas com *Post hoc* Sidak. Dados que não partilham a mesma letra horizontalmente são significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). M0:  $24,7 \pm 20,9$  dias antes da cirurgia; M1:  $72,8 \pm 19,8$  dias após a cirurgia; M2:  $192,0 \pm 12,2$  dias após a cirurgia; IMC: índice de massa corporal.

A FIG. 2 ilustra o comportamento do AF em cada paciente e a média do grupo nos momentos avaliados. Nota-se que na maioria das pacientes (60%; n=12) o AF acompanhou o comportamento da média, com redução do momento M0 para M1 e estabilização do momento M1 para M2.



Figura 2 - Comportamento do AF em cada paciente nos momentos avaliados



M0: 24,7±20,9 dias antes da cirurgia; M1: 72,8±19,8 dias após a cirurgia; M2: 192,0±12,2 dias após a cirurgia. Linha preta representa a média do grupo nos momentos avaliados.

A TAB. 2 mostra os dados de marcadores do estado nutricional e da resposta inflamatória ao longo dos momentos avaliados. Percebe-se que as concentrações de pré-albumina, PCR e  $\alpha$ 1-GA reduziram-se significativamente ao longo dos momentos, sendo que as concentrações em M1 e M2 diferiram de M0.

As concentrações séricas de albumina não se alteraram significativamente ao longo dos momentos avaliados. A relação PCR/albumina teve redução significativa ao longo dos momentos, com valores em M1 e M2 diferentes de M0. O IPIN não se alterou significativamente ao longo dos momentos avaliados. Contudo, houve alteração na classificação de risco, de baixo risco em M0 para sem infecção/inflamação em M1 e M2.

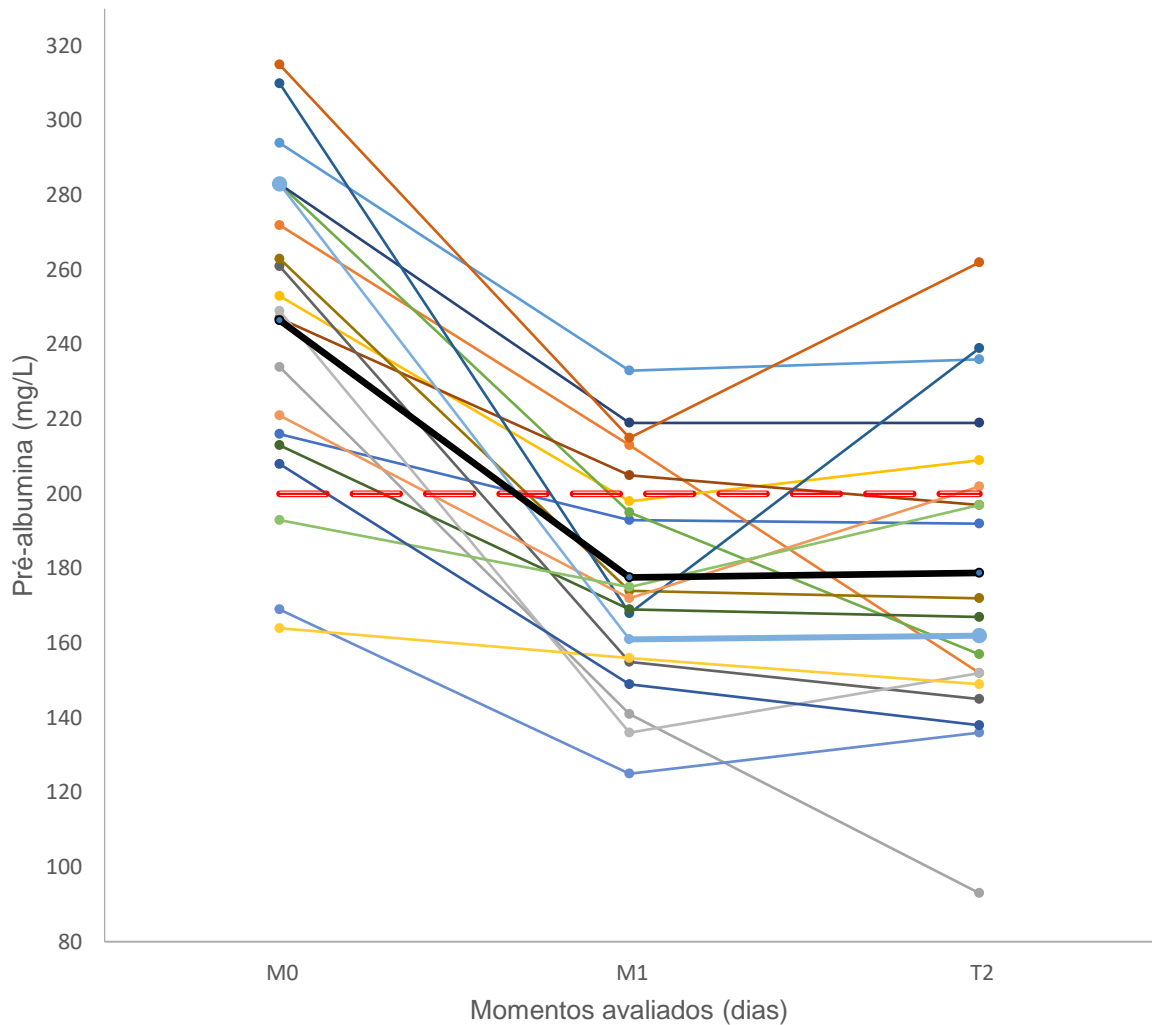
Tabela 2 - Marcadores do estado nutricional e da resposta inflamatória nos momentos avaliados

Parâmetro	Valores de referência	M0	M1	M2	Valor de P (M0 x M1)	Valor de P (M0 x M2)	Valor de P (M1 x M2)
Pré-albumina (mg/L)	200-400	246,5±43,6 <sup>a</sup>	177,6±30,1 <sup>b</sup>	178,8±41,6 <sup>b</sup>	<0,001	<0,001	0,997
Albumina (g/L)	34-50	40,8±2,3 <sup>a</sup>	40,9±1,6 <sup>a</sup>	41,4±2,1 <sup>a</sup>	0,999	0,748	0,835
PCR (mg/L)	<5	11,8±9,5 <sup>a</sup>	7,1±8,3 <sup>b</sup>	4,2±6,0 <sup>b</sup>	0,028	0,005	0,265
α1-GA (mg/L)	500-1200	929,1±174,2 <sup>a</sup>	800,3±166,3 <sup>b</sup>	770,5±193,3 <sup>b</sup>	0,019	0,021	0,831
Relação PCR/albumina	-	0,2±0,2 <sup>a</sup>	0,1±0,2 <sup>b</sup>	0,1±0,1 <sup>b</sup>	0,036	0,005	0,265
IPIN	<1	1,2±1,0 <sup>a</sup>	0,8±1,1 <sup>a</sup>	0,5±1,2 <sup>a</sup>	0,369	0,202	0,805

Valores descritos como média ± desvio padrão, n= 20. ANOVA uma via para medidas repetidas com *Post hoc* Sidak: Dados que não partilham a mesma letra horizontalmente são significativamente diferentes (p<0,05). M0: 24,7 ± 20,9 dias antes da cirurgia; M1: 72,8 ± 19,8 dias após a cirurgia; M2: 192,0 ± 12,2 dias após a cirurgia; PCR: Proteína c-reativa; α1-GA: Alfa-1-Glicoproteína Ácida; IPIN: Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional. PCR e Relação PCR/albumina em M0 (n=19); α1-GA em M0 (n=18); IPIN em M0 (n=17).

A FIG. 3 ilustra o comportamento das concentrações séricas de pré-albumina em cada paciente nos momentos avaliados. Observou-se que o percentual de pacientes com concentrações séricas de pré-albumina abaixo dos valores de referência em M0 era de apenas 15% e este valor aumentou para 75 e 70% em M1 e M2, respectivamente.

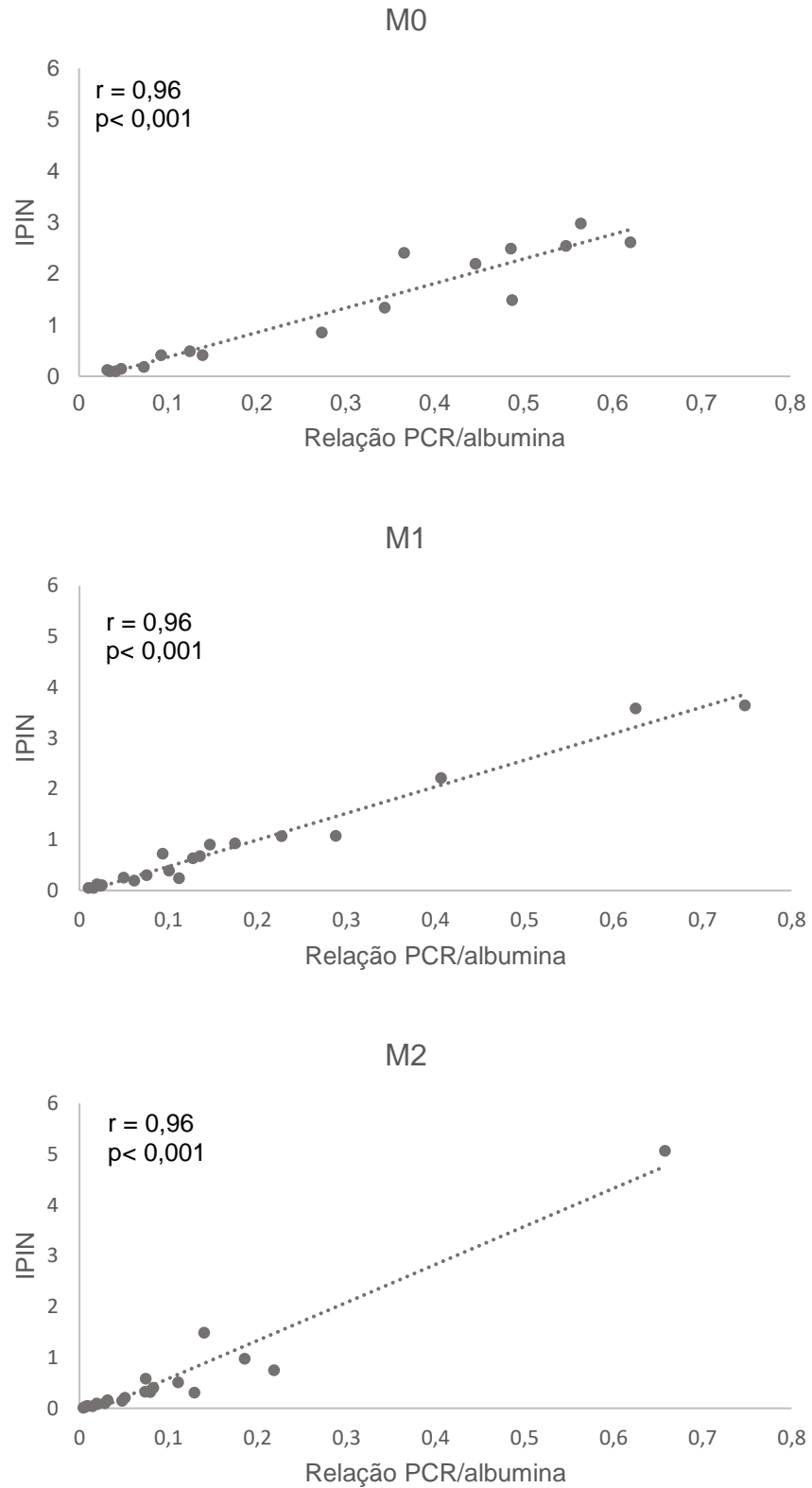
Figura 3 - Comportamento das concentrações séricas de pré-albumina em cada paciente nos momentos avaliados



M0:  $24,7 \pm 20,9$  dias antes da cirurgia; M1:  $72,8 \pm 19,8$  dias após a cirurgia; M2:  $192,0 \pm 12,2$  dias após a cirurgia. Linha preta representa a média do grupo nos momentos avaliados. Linha vermelha tracejada representa o valor mínimo de referência.

A FIG. 4 ilustra a correlação entre relação PCR/albumina e IPIN ao longo dos momentos avaliados. Existiu correlação muito forte entre esses dois índices em todos os momentos avaliados ( $r=0,96$ ,  $p<0,001$ ).

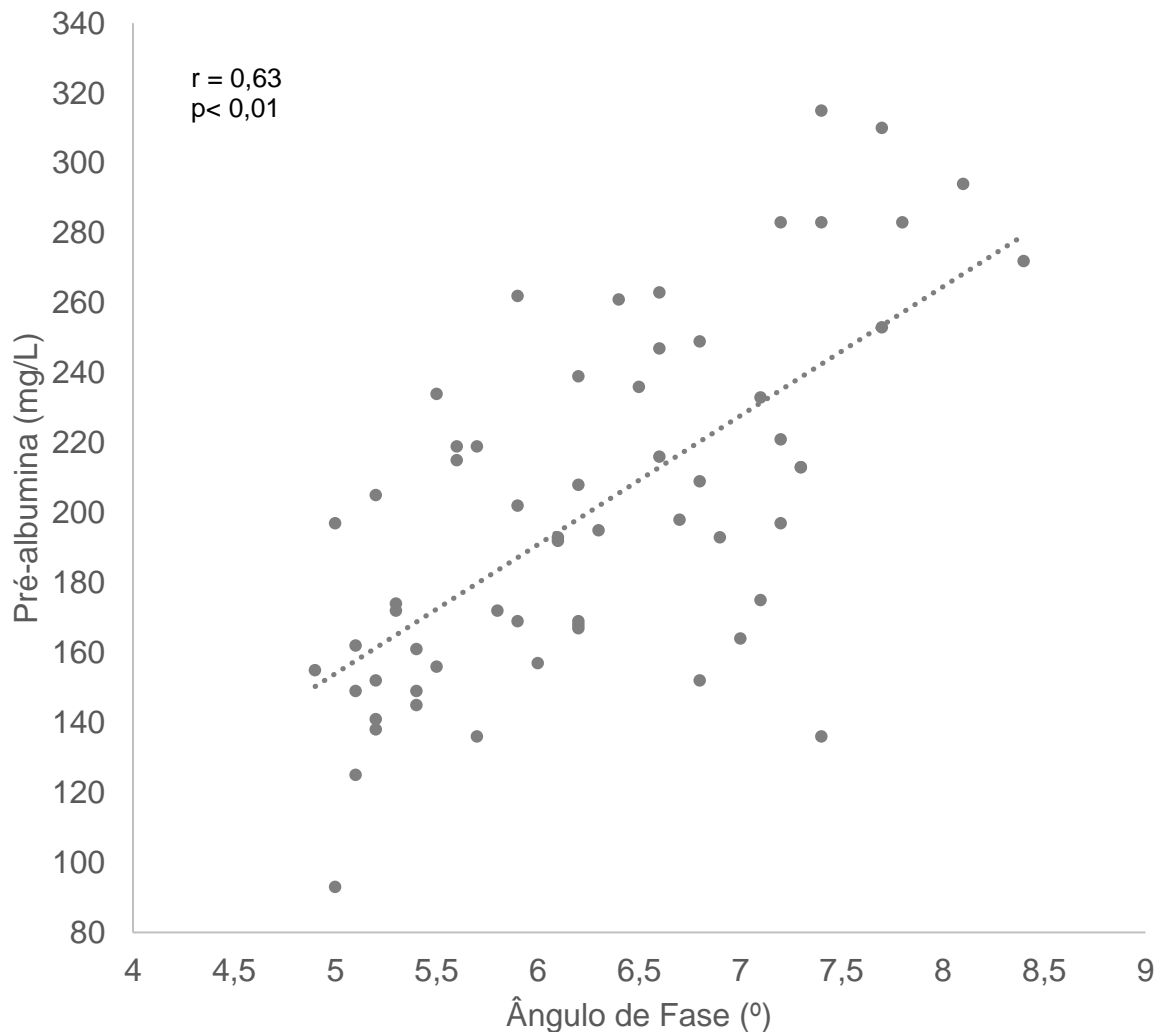
Figura 4 - Correlação entre IPIN e relação PCR/albumina



M0:  $24,7 \pm 20,9$  dias antes da cirurgia; M1:  $72,8 \pm 19,8$  dias após a cirurgia; M2:  $192,0 \pm 12,2$  dias após a cirurgia. IPIN: Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional; PCR: Proteína c-reativa. M0 (n=17).

Na FIG. 5 constata-se correlação forte e significativa entre os valores de AF e as concentrações séricas de pré-albumina ( $r=0,633$ ,  $p<0,01$ ).

Figura 5 - Correlação entre valores de ângulo de fase e concentrações séricas de pré-albumina ( $r=0,633$ ,  $p<0,01$ ).



Correlação de Spearman.

A TAB. 3 traz as correlações entre AF e os índices de prognóstico inflamatório e nutricional e seus componentes ao longo dos momentos avaliados. Pode-se notar que em nenhum dos três momentos o AF apresentou correlação com os índices ( $p>0,05$ ), mas a correlação foi moderada com as concentrações séricas de pré-albumina em M0 ( $p = 0,01$ ) e M1 ( $p<0,01$ ) e com a concentração sérica de albumina em M0 ( $p = 0,01$ ). Nos demais marcadores não existiu correlação com o ângulo de fase ( $p>0,05$ ).

Tabela 3 - Correlação entre ângulo de fase e marcadores do estado nutricional e resposta inflamatória nos momentos avaliados

Parâmetro	Ângulo de Fase					
	M0		M1		M2	
	r	P-valor	r	P-valor	r	P-valor
Pré-albumina	0,55	0,01	0,57	<0,01	0,27	0,23
Albumina	0,53	0,01	0,14	0,53	0,43	0,05
PCR	- 0,12	0,61	0,07	0,76	-0,21	0,36
α-Glicoproteína	- 0,06	0,79	-0,01	0,95	-0,20	0,38
Relação PCR/albumina	- 0,13	0,57	0,06	0,77	-0,22	0,33
IPIN	- 0,15	0,56	0,009	0,97	-0,3	0,19

Os dados foram testados pela correlação de Pearson ou Spearman, n= 20. Os dados são expressos como r (coeficiente de correlação). M0: 24,7 ± 20,9 dias antes da cirurgia; M1: 72,8 ± 19,8 dias após a cirurgia; M2: 192,0 ± 12,2 dias após a cirurgia; PCR: Proteína c-reativa; α1-GA: Alfa-1-Glicoproteína Ácida; IPIN: Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional. PCR e Relação PCR/albumina no momento M0 (n=19); α1-GA no momento M0 (n=18); IPIN no momento M0 (n=17).

## 5 DISCUSSÃO

Entre os principais achados do presente estudo pode-se descrever a redução significativa do peso corporal, IMC, AF, da relação PCR/albumina e das concentrações séricas de pré-albumina, PCR e  $\alpha$ 1-GA ao longo dos momentos avaliados. O IPIN mostrou redução do risco nutricional e inflamatório e apresentou correlação positiva forte com a relação PCR/albumina. Embora o AF não tenha apresentado correlação significativa com tais índices, correlacionou-se significativamente com a concentração sérica de pré-albumina.

A cirurgia bariátrica tem como principal objetivo proporcionar, a partir da perda de peso e de gordura corporal, redução das comorbidades associadas à obesidade. No presente estudo, os indivíduos submetidos à GRDYR apresentaram significativa redução de peso corporal e do IMC aproximadamente após dois e seis meses de cirurgia (TAB. 1). Resultados semelhantes foram descritos em outros estudos (DADALT *et al.*, 2013; GESQUIERE *et al.*, 2017; LASSELIN *et al.*, 2014; MOEHLECKE *et al.*, 2017; SCHMATZ *et al.*, 2017). Lasselin *et al.* (2014), em pesquisa com 37 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (GRDYR ou gastrectomia vertical), obtiveram redução de 12,4 kg de massa corporal no período de um a três meses pós-cirúrgico e redução de 34,5 kg após seis meses de cirurgia. Também relataram redução de IMC de 4,3 kg/m<sup>2</sup> no período de um a três meses após a cirurgia e de 12,4 kg/m<sup>2</sup> após seis meses de cirurgia. Esses dados evidenciam a importância da cirurgia bariátrica no tratamento da obesidade grave.

É fundamental que a perda de peso ocorra sem grandes prejuízos nutricionais. Nesse sentido, tem sido proposto o uso do AF como indicador do estado nutricional e prognóstico em diversas condições clínicas (KYLE; GENTON; PICHARD, 2013; TOMELERI *et al.*, 2018; ZOURIDAKIS *et al.*, 2016), inclusive de pacientes bariátricos (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014; VASSILEV *et al.*, 2017). A utilização do AF como método de avaliação nutricional possui diversas vantagens, entre elas se destacam o baixo custo, portabilidade e facilidade de manuseio. Além disso, o AF é uma ferramenta não invasiva e, diferentemente da determinação dos compartimentos corporais pela BIA, ele não depende de equações específicas (GONZALEZ *et al.*, 2016; KYLE *et al.*, 2004a; MULASI *et al.*, 2015; VASSILEV *et al.*, 2017).

Como observado na TAB. 1 e FIG. 2, os valores de AF diminuíram significativamente ao longo dos momentos avaliados. Esse achado corrobora observações anteriores. Estudo realizado com 43 mulheres submetidas à GRDYR revelou que o AF foi significativamente menor no 1º, 2º, 3º e 4º anos após a cirurgia quando comparado ao período pré-operatório (NICOLETTI *et al.*, 2014). Outro trabalho com 173 pacientes de ambos os sexos submetidos à GRDYR ou à gastrectomia vertical registrou redução contínua, porém não significativa, de AF após um ano de cirurgia (VASSILEV *et al.*, 2017).

Não existe consenso na literatura sobre valores de referência para AF, uma vez que este pode sofrer influência de diversos fatores, como: sexo, idade, IMC, doença associada e mesmo do equipamento utilizado (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006). Alguns autores sugerem que devam ser utilizados pontos de corte específicos para cada doença (GUPTA *et al.*, 2004a; 2004b; 2009), enquanto que outros defendem a utilização de pontos de corte específicos para cada população (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005; BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006; GONZALEZ *et al.*, 2016). Bosy-Westphal *et al.* (2006), em investigação com 213.748 adultos, sugerem o valor de referência de 6,08º para AF de mulheres com características semelhantes às do presente estudo. Vale ressaltar que no presente estudo o valor médio de AF em M0 esteve acima desse valor, porém em M1 e M2 os valores caíram para abaixo desse valor.

Indivíduos com IMC elevado costumam apresentar altos valores de AF devido à maior quantidade de células, resultante da elevada massa corporal (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005; BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006). Tal relação não ocorre em indivíduos com IMC entre 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>, possivelmente devido ao aumento da hidratação do tecido adiposo e por prejuízos nas funções das membranas celulares causados pela secreção de citocinas inflamatórias do tecido adiposo (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006; STOBÄUS *et al.*, 2012). Isso dificulta a proposição de valores de referência de AF específicos para indivíduos obesos. Vassilev *et al.* (2017), acompanhando indivíduos de ambos os sexos propõem que um AF  $\geq 3,9^\circ$  seja preditor para o sucesso de cirurgia bariátrica, com maiores chances de ser alcançada perda de excesso de peso de 50%. Concluíram que os pacientes com baixos valores de AF necessitam de mais atenção no pós-operatório.

No presente estudo apurou-se significativa redução de AF ao longo dos momentos. Tal fato não pode ser justificado apenas pela redução da massa



corporal, visto que no momento M2 os valores de peso corporal continuaram se reduzindo significativamente em relação ao M1, enquanto que o valor de AF em M2 não. Isso ratifica que o AF pode ser alterado também por outros fatores que não apenas a massa corporal (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2006; GONZALEZ *et al.*, 2016; STOBÄUS *et al.*, 2012; TOMELERI *et al.*, 2018).

Não ocorreram mudanças significativas na concentração sérica de albumina ao longo dos momentos avaliados, assim como relatado por outros (NICOLETTI *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2015). A utilização da concentração sérica de albumina como um indicador de alterações do estado nutricional tem sido contestada por outros autores em diferentes condições patológicas (BHARADWAJ *et al.*, 2016; DELLIERE; CYNOBER, 2017; GHARSALLAH *et al.*, 2014). E de acordo com os resultados do presente estudo ela também não parece ser capaz de detectar tais alterações durante a fase rápida de perda de peso de mulheres submetidas à GRDYR.

A concentração sérica de pré-albumina reduziu-se significativamente ao longo dos momentos avaliados, o que também foi descrito por outros autores (ARON-WISNEWSKY *et al.*, 2016; JIAO *et al.*, 2016; VAURS *et al.*, 2015; VERGER *et al.*, 2016). A pré-albumina é uma proteína de fase aguda que tem sido reconhecida como um bom marcador de prognóstico associado à desnutrição, e diminuições em suas concentrações refletem reduções de massa corporal magra (INGENBLEEK; BERNSTEIN, 2015; JIAO *et al.*, 2016). Restrições dietéticas também podem levar a reduções das concentrações de pré-albumina (INGENBLEEK; BERNSTEIN, 2015). A GRDYR é um procedimento misto, de caráter restritivo e disabsortivo, características que podem gerar grande perda de peso corporal e explicar, em parte, as reduções observadas nas concentrações séricas de pré-albumina (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014).

Foram observadas diminuições significativas nas concentrações séricas de PCR e  $\alpha$ 1-GA após a cirurgia. Esses dados sugerem melhora do estado inflamatório dessas pacientes. Oliveira *et al.* (2015) também encontraram redução significativa de PCR e  $\alpha$ 1-GA após seis meses de GRDYR em amostra de 25 pacientes de ambos os sexos. É descrito na literatura que a pré-albumina não deva ser utilizada para triagem e diagnóstico de desnutrição em pacientes com processos inflamatórios, uma vez que nesses períodos a concentração de pré-albumina tende a reduzir-se em consequência da inflamação (DELLIERE; CYNOBER, 2017).

No presente estudo ocorreram reduções nas concentrações séricas de PCR e  $\alpha$ 1-GA nos momentos M1 e M2, sugerindo melhora do estado inflamatório. Concomitantemente, também existiram reduções nas concentrações de pré-albumina nos momentos M1 e M2, sugerindo que essas reduções podem estar associadas a modificações do estado nutricional e não do inflamatório, uma vez que o valor médio de pré-albumina em M0 encontrava-se dentro dos valores de referência, com apenas 15% das pacientes abaixo destes. Em M1 e M2, 75 e 70%, respectivamente, das pacientes tinham concentrações séricas de pré-albumina abaixo dos valores de referência. Ressalta-se que apenas a redução de pré-albumina não é suficiente para diagnosticar piora do estado nutricional, porém tais dados evidenciam a importância do cuidado nutricional nesse período de rápida perda de peso.

O estado inflamatório presente na obesidade se dá pela excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias (LASSELIN *et al.*, 2014; MARSEGLIA *et al.*, 2015; VIANA *et al.*, 2013). Lasselin *et al.* (2014) documentaram um resultado interessante: correlação inversa entre estado inflamatório pré-cirúrgico e perda de peso pós-cirúrgica. E concluíram que o estado inflamatório pré-cirúrgico pode contribuir para a eficaz perda de peso induzida pela cirurgia, principalmente nos estágios iniciais do pós-cirúrgico. Essa relação inversa entre estado inflamatório e perda de peso também foi evidente nos períodos mais avançados do pós-cirúrgico, porém em menor magnitude. Isso se deu possivelmente devido à influência de alterações comportamentais, como dieta e atividade física, que possuem efeitos a longo prazo sobre a perda de peso (LASSELIN *et al.*, 2014).

A investigação de métodos prognósticos em pacientes bariátricos é de fundamental importância, principalmente no período pré-operatório e nos primeiros meses após a cirurgia, visto que podem contribuir para o adequado manejo clínico desses pacientes e identificação daqueles que necessitam de mais atenção. Não são conhecidos estudos que investigaram índices de prognóstico inflamatório e nutricional em pacientes bariátricos. Oliveira *et al.* (2015) avaliaram a relação PCR/albumina em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, mas não avaliaram o IPIN. Após seis meses de cirurgia houve melhora da relação PCR/albumina, com conseqüente redução do risco de complicações quando comparado ao período pré-operatório e um mês após a cirurgia. Não há consenso na literatura sobre valores de referência para a relação PCR/albumina.

No presente estudo também foi verificada redução significativa da relação PCR/albumina, mas que ocorreu exclusivamente pela diminuição nas concentrações séricas de PCR, visto que não ocorreram alterações significativas nas concentrações de albumina. Por outro lado, o IPIN não apresentou alterações significativas, mas indicou uma mudança na classificação de baixo risco de complicações para sem infecção/inflamação, demonstrando melhora do prognóstico dessas pacientes. Constatou-se correlação muito forte entre os dois índices em todos os momentos avaliados ( $r=0,96$ ,  $p<0,001$ ). Isso corrobora as descobertas de Corrêa *et al.* (2002), que sugerem a substituição do IPIN pela relação PCR/albumina, uma vez que esse é um método mais simples e de mais baixo custo para avaliação do estado inflamatório e nutricional do que aquele. Entretanto, os achados do presente estudo sugerem uma interpretação diferente, e a substituição do IPIN pela relação PCR/albumina deve ser examinada com cautela.

Uma possível explicação para os resultados encontrados é o fato de que a relação PCR/albumina utiliza apenas dois parâmetros, enquanto o IPIN utiliza quatro, o que pode ter atenuado as diferenças ao longo dos momentos avaliados. Além disso, ressalta-se que para o cálculo do IPIN a concentração sérica de pré-albumina se encontra na posição de denominador, portanto, diminuições nas concentrações dessa proteína tendem a elevar o resultado final do IPIN.

Também ocorreram reduções significativas dos numeradores da fórmula (PCR e  $\alpha 1$ -GA), gerando, assim, equilíbrio do resultado final do IPIN, ou seja, a melhora do estado inflamatório pode ter mascarado um possível estado de risco nutricional dessas pacientes, o que pode ter contribuído para não se registrar grandes mudanças nos valores do IPIN ao longo dos momentos, ainda que se tenha demonstrado melhora na classificação de risco das pacientes. Logo, os dados do presente estudo sugerem que o uso do IPIN e da relação PCR/albumina como ferramentas de avaliação do risco nutricional e prognóstico nessas pacientes poderia erroneamente sugerir melhora tanto do estado inflamatório como do estado nutricional.

A literatura científica tem evidenciado a desnutrição e a inflamação como fatores que exercem influência sobre o AF, levando a reduções de seus valores (GONZALEZ *et al.*, 2016; STOBÄUS *et al.*, 2012; TOMELERI *et al.*, 2018). Sendo assim, é racional especular que o AF se associe a índices de avaliação do estado inflamatório e nutricional. Na presente investigação não se detectou correlação

importante entre AF e os índices de prognóstico inflamatório e nutricional. Entretanto, ao se avaliar a correlação do AF com os parâmetros que compõem esses índices, constatou-se correlação direta importante ( $r=0,633$ ,  $p<0,01$ ) entre o AF e concentração sérica de pré-albumina, que se manteve presente em M0 ( $r=0,55$ ,  $p=0,01$ ) e M1 ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ).

Esses achados podem sugerir o uso do AF como um marcador de prognóstico associado à desnutrição durante a fase de perda rápida de peso de pacientes submetidos à GRDYR. Gupta *et al.* (2004b), em estudo com pacientes com câncer pancreático, informaram correlação moderada entre AF e concentração de albumina e pré-albumina. Segundo eles, o AF e a concentração de pré-albumina foram fortemente associados ao tempo de sobrevivência ( $p<0,05$ ), enfatizando a importância desses marcadores na avaliação nutricional de indivíduos enfermos. Contudo, o AF foi um preditor de sobrevivência mais forte do que a pré-albumina nos pacientes com câncer pancreático, demonstrando ser mais eficaz na avaliação desses indivíduos do que parâmetros bioquímicos. Além disso, segundo os autores, a avaliação dessas proteínas pode sofrer influências de fatores não nutricionais, como estado de hidratação, que não refletem diretamente a inadequação de ingestão de nutrientes. Sendo assim, os dados do presente estudo e de outros (FRIEDRICH *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2014; VASSILEV *et al.*, 2017) ratificam o uso do AF como uma ferramenta auxiliar para avaliação/prognóstico nutricional. Já os dados do presente estudo sugerem que o AF não deve ser interpretado apenas pelo seu valor absoluto, mas pelo comportamento ao longo do período perioperatório, visto que as reduções de AF podem sugerir não apenas redução da massa celular e de sua integridade, mas também alterações bioquímicas indicadoras do estado nutricional.

A principal limitação desta pesquisa foi o pequeno tamanho da amostra. Além disso, foi analisada pequena quantidade de parâmetros de avaliação do estado inflamatório e nutricional. Sendo assim, investigações posteriores com amostras maiores e com maior número de parâmetros são necessárias para contribuir com o melhor entendimento dos achados deste trabalho.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, concluiu-se que durante a fase de perda rápida de peso de mulheres submetidas à GRDYR ocorreu redução do AF e melhora do prognóstico inflamatório e nutricional.

O AF não se correlacionou com a melhora do prognóstico indicada pelos índices. Contudo, a forte correlação do AF com as concentrações séricas de pré-albumina sugere sua aplicabilidade na avaliação do risco nutricional após a GRDYR e ratifica seu uso como ferramenta alternativa para avaliação do estado nutricional.

## REFERÊNCIAS

ABESO. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4. ed., 2016. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ANGRISANI, L. *et al.* Bariatric Surgery Worldwide 2013. **Obesity Surgery**, v. 25, p. 1822–1832, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835983>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

ANSAR, W.; GHOSH, S. C-reactive protein and the biology of disease. **Immunol Res**, v. 56, p. 131-142, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371836>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ARON-WISNEWSKY, J. *et al.* Nutritional and protein deficiencies in the short term following both gastric bypass and gastric banding. **PLOS ONE**, v. 11, n. 2, Feb. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26891123>>. Acesso em: 16 mar. 2018.

BARBOSA-SILVA, M.C. *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **Am J Clin Nutr**, v. 82, p. 49-52, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002799>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

BHARADWAJ, S. *et al.* Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. **Gastroenterology Rep**, v. 4, n. 4, p. 272–280, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174435>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

BOSY-WESTPHAL, A. *et al.* Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. **J Parent Ent Nutr**, v. 30, n. 4, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804128>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 424, de 19 de março de 2013**. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424\\_19\\_03\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424_19_03_2013.html)>. Acesso em: 07 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não transmissíveis e Promoção de Saúde. **Vigitel Brasil 2016**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

CASTRO, K. *et al.* Body composition of patients with autism spectrum disorder through bioelectrical impedance. **Nutric Hospital**, v. 34, n. 4, p. 875-879, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095012>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

CFM. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 2.131/2015**. Altera o anexo da Resolução CFM nº 1.942/10, publicada no D.O.U. de 12 de fevereiro de 2010, Seção I, p. 72. Brasília, 2015. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131\\_2015.pdf](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2131_2015.pdf)>. Acesso em: 29 mar. 2018.

CIANGURA, C. *et al.* Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. **Obesity J**, v. 18, n. 4, p. 760-765, Apr. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19834464>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

CODULLO, V. *et al.* Serum prealbumin is an independent predictor of mortality in systemic sclerosis outpatients. **Rheumatology**, v. 55, p. 315-319, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359329>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

CONNELLY, M.A. *et al.* Differences in GlycA and lipoprotein particle parameters may help distinguish acute kawasaki disease from other febrile illnesses in children. **BMC Pediatrics**, v. 16, p. 151, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596163>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

CORRÊA, C.R. *et al.* Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 183-190, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442002000300004&script=sci\\_abstract&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442002000300004&script=sci_abstract&lng=pt)>. Acesso em: 29 mar. 2018.

DADALT, C. *et al.* Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 25, p. 580-586, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263721>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

DELLIERE, S.; CYNOBER, L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? **Clin Nutr**, v. 36, p. 364-370, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381508>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

DE LUIS, D.A. *et al.* Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712259>>. Acesso em: 22 fev. 2018.

EICKEMBERG, M. *et al.* Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Rev Nutr**, Campinas, v. 24, n. 6, p. 883-894, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-5273201100060009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-5273201100060009)>. Acesso em: 25 nov. 2017.

FRIEDRICH, A.E. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy compared to a multidisciplinary weight loss program for obesity: effects on body composition and protein status. **Obesity Surgery**, v. 23, p. 1957-1965, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856991>>. Acesso em: 16 nov. 2017.

GESQUIERE, I. *et al.* Micronutrient intake, from diet and supplements, and association with status markers in pre- and post-RYGB patients. **Clin Nutri**, v. 36, p. 1175e1181, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591033>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

GHARSALLAH, H. *et al.* Assessment of nutritional status and prognosis in surgical intensive care unit: The prognostic and inflammatory nutritional index (PINI). **Int J Nutrit Food Sci**, v. 3, n. 5, p. 477-483, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo.aspx?journalid=153&doi=10.11648/j.ijnfs.20140305.27>>. Acesso em: 13 out. 2017.

GONZALEZ, M.C. *et al.* Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. **Am J Clin Nutr**, v. 103, n. 3, p. 712-6, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26843156>>. Acesso em: 17 jan. 2018.

GRAßMANN, S. *et al.* Association between peripheral adipokines and inflammation markers: a systematic review and meta-analysis. **Obesity**, v. 25, n. 10, p. 1776-1785, Oct. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834421>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

GUPTA, D. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. **Am J Clin Nutr**, v. 80, p. 1634-8, 2004a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585779>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

GUPTA, D. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. **Br J Nutr**, v. 92, p. 957-62, 2004b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613258>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

GUPTA, D. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. **BMC Cancer**, v. 9, p. 37, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175932>>. Acesso em: 07 fev. 2018.

HEMMINGSSON, E. A new model of the role of psychological and emotional distress in promoting obesity: conceptual review with implications for treatment and prevention. **Obesity Rev**, v. 15, p. 769-779, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931366>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF**. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2018.



ILIAZ, R. *et al.*, Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, Mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29521663>>. Acesso em 21 abr. 2018.

INGENBLEEK, Y.; BERNSTEIN, L.H. Plasma transthyretin as a biomarker of lean body mass and catabolic states. **Adv Nutrit**, v. 6, n. 5, p. 572-580, Sep. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561832/>>. Acesso em: 23 set. 2017.

INGENBLEEK, Y.; CARPENTIER, Y.A. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. **Int J Vit Nutrit Res**, v. 55, n. 1, p. 91-101, 1985. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3922909>>. Acesso em: 19 ago. 2017.

IPEK, I.O.; SARACOGLU, M.; BOZAYKUT, A. Alpha1-acid glycoprotein for the early diagnosis of neonatal sepsis. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 23, n. 7, p. 617-21, Jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19757331>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

JIAO, X. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass surgery on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: factors associated with postoperative efficacy. **Obes Surg**, v. 26, p. 2924-2930, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165057>>. Acesso em: 17 fev. 2018.

KIM, M.H. *et al.* The C-Reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. **PLOS ONE**, v. 1, n. 7, Jul. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158725>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

KRIDIN K.; ZELBER-SAGI, S.; BERGMAN, R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. **Eur J Dermatol**, v. 28, n. 1, p. 26-37, Fb. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29521637>>. Acesso em 21 abr. 2018.

KUNIZAKI, M. *et al.* Clinical significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio for the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Mol Clin Oncol**, v. 8, p. 370-374, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435305>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

KYLE, U.G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. **Clin Nutrit**, v. 23, n. 5, p. 1226-1243, 2004a. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561404000937>>. Acesso em 25 nov. 2017.

KYLE, U.G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis - part II: utilization in clinical practice. **Clin Nutrit**, v. 23, n. 6, p. 1430-1453, 2004b. Disponível em: <<http://espen.info/documents/BIA2.pdf> >. Acesso em: 19 nov. 2017.

KYLE, U.G. *et al.* Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. **Clin Nutr**, v. 31, p. 875e881, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560739>>. Acesso em: 27 nov. 2017.

KYLE, U.G.; GENTON, L.; PICHARD C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. **Clin Nutr**, v. 32, n. 2, p. 294-299, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561412001689>>. Acesso em: 27 nov. 2017.

LAJOS, J. A heterogén glikoproteinszerkezetek biológiai szerepe. **Orvosi Hetilap**, v. 157, n. 30, p. 1185-1192, 2016. Disponível em: <<http://real.mtak.hu/38305/>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

LASSELIN, J. *et al.* Adipose inflammation in obesity: relationship with circulating levels of inflammatory markers and association with surgery-induced weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 1, p. 53-61, 2014. Disponível em: <[http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2013-2673?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2013-2673?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)>. Acesso em: 26 nov. 2017.

LEE, J.L. *et al.* Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: a systematic review. **Am J Med**, v. 128, n. 9, Sept. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912205>>. Acesso em: 14 fev. 2018.

LIS-ŚWIĘTY, A. *et al.* High acute phase protein levels correlate with pulmonary and skin involvement in patients with diffuse systemic sclerosis. **J Int Med Res**, v. 46, n. 4, p. 1634-1639, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29512396>>. Acesso em 21 abr. 2018.

LUO, Z. *et al.* Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. **J Physiol Bioch**, v. 71, p. 329-340, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711902>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

LUPOLI, R. *et al.* Bariatric surgery and long-term nutritional issues. **World J Diab**, v. 8, n. 11, p. 464-474, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5700383/>>. Acesso em: 10 fev. 2018.

MARSEGLIA, L. *et al.* Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 1, p. 378-400, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307252/>>. Acesso em 28 nov. 2017.

MATSUO, S. *et al.* Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese patients with chronic kidney disease: a study based on the J-ACCESS-3 database. **Eur J Nuclear Med Mol Imag**, v. 45, n. 7, p. 1101-1107, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29502312>>. Acesso em 21 abr. 2018.

MOEHLECKE, M. Early reduction of resting energy expenditure and successful weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Obes Rel Dis**, v. 13, p. 204-209, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692914>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

MULASI, U. *et al.* Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. **Nutrit Clin Pract**, v. 30, n. 2, p. 180-193, 2015. Disponível em: <<http://ncp.sagepub.com/content/30/2/180.long>>. Acesso em 20 nov. 2017.

NELSON, K.A.; WALSH, D. The cancer anorexia–cachexia syndrome: a survey of the prognostic inflammatory and nutritional index (pini) in advanced disease. **J Pain Symptom Manage**, v. 24, n. 4, p. 424-8, Oct. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505211>>. Acesso em 14 fev. 2018.

NG, M. *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. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60460-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60460-8/fulltext)>. Acesso em: 20 nov. 2017.

NICOLETTI, C.F. *et al.* Bioelectrical impedance vector analysis in obese women before and after bariatric surgery: changes in body composition. **Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 569-574, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900713004620>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

NICOLETTI, C.F. *et al.* Protein and amino acid status before and after bariatric surgery: A 12-month follow-up study. **Surg Obes Rel Dis**, v. 9, n. 6, p. 1008-12, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321570>>. Acesso em 21 abr. 2018.

NIEDERDEPPE, J. *et al.* Narrative persuasion, causality, complex integration, and support for obesity policy. **Health Commun**, v. 29, n. 5, p. 431-44, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829316>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

NIH. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National heart, lung and blood institute. managing overweight and obesity in adults. **System Evid Rev Obes Exp Panel**, 2013. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/managing-overweight-obesity-in-adults>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

NORMAN, K. *et al.* Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clin Nutrit**, v. 31, n. 6, p. 854-861, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698802>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

OLIVEIRA, C.S. *et al.* Impacto da derivação gástrica em Y-de-Roux no perfil inflamatório e lipídico. **Rev Col Bras Cir**, v. 42, n. 5, p. 305-310, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v42n5/pt\\_0100-6991-rcbc-42-05-00305.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v42n5/pt_0100-6991-rcbc-42-05-00305.pdf)>. Acesso em: 21 abr. 2018.

PERES, W.A.F. *et al.* Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. **Nutr Hosp**, v. 27, n. 6, p. 2072-2078, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588459>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

PÉREZ, C.D.A. *et al.* Phase angle of bioelectrical impedance analysis as prognostic factor in palliative care patients at the National Cancer Institute in Mexico. **Nutr Cancer**, v. 69, n. 4, p. 601-606, May-Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353355>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

POLYZOS, S.A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C.S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. **Metab Clin Exp**, v. 65, p. 1062-1079, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26725002>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

RADZIAVICIUS, C.C.C. *et al.* Inflammatory markers, tbars and vitamin E in class Ii and Iii obese patients before undergoing bariatric surgery. **Int Arch Med**, v. 8, n. 68, p. 1-7, 2015. Disponível em: <<http://imed.pub/ojs/index.php/iam/article/view/1059>>. Acesso em 25 nov. 2017.

RENZO, L. *et al.* Anti-inflammatory effects of combined treatment with acetyl salicylic acid and atorvastatin in haemodialysis patients affected by Normal Weight Obese syndrome. **Pharmacol Res**, v. 57, p. 93-99, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262432>>. Acesso em 15 dez. 2017.

SBCBM. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Crescimento da cirurgia bariátrica é um dos destaques do 12º GastroRecife**, 2017a. Disponível em: <<http://www.sbcbm.org.br/wordpress/crescimento-da-cirurgia-bariatrica-e-um-dos-destaques-do-12o-gastrorecife/>>. Acesso em: 09 set. 2017.

SBCBM. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Técnicas cirúrgicas**. 2017b. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas/#1508949384744-91002b92-8292>>. Acesso em: 06 dez. 2017.

SCHMATZ, R. *et al.* Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. **Clin Chim Acta**, v. 465, p. 72-79, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000989811630506X>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

SCHULMAN, A.R.; THOMPSON, C.C. endoscopic evaluation/management of bariatric surgery complications. **Curr Treat Options Gastro**, v. 15, p. 701-716, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127551>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **Eur J Appl Physiol**, v. 86, p. 509-516, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944099>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

SEO, D.C. *et al.* The longitudinal trajectory of post-surgical % total weight loss among middle-aged women who had undergone bariatric surgery. **Prev Med Rep**, v. 5, p. 200-204, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219637/>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

SIERRA, T. *et al.* Total  $\alpha$ 1-acid glycoprotein determination in serum samples using disposable screen-printed electrodes and osmium (VI) as electrochemical tag. **Talanta**, v. 180, p. 206-210, Apr. 2018. Disponível em: <<https://europepmc.org/abstract/med/29332802>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

STANKOWIAK-KULPA, H. *et al.* Iron status in obese women. **Ann Agric Environ Med**, v. 24, n. 4, p. 587-591, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29284229>>. Acesso em 21 abr. 2018.

STOBÄUS, N. *et al.* Determinants of bioelectrical phase angle in disease. **Br J Nutr**, v. 107, n. 8, p. 1217-20, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22309898>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

STUBBS, J. *et al.* Problems in identifying predictors and correlates of weight loss and maintenance: implications for weight control therapies based on behaviour change. 2011. **Int Assoc Study Obes**, v. 12, n. 9, p. 688-708, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21535362>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

THIBAUT, R. *et al.* Twelve key nutritional issues in bariatric surgery. **Clin Nutr**, v. 35, n. 1, p. 12-17, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779332>>. Acesso em: 29 nov. 2017.

TOMELERI, C.M. *et al.* Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women. **Experiment Gerontol**, v. 102, p. 12-18, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556517306277>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

VAN DIJK, S.J. *et al.* Members of EpiSCOPE. Epigenand human obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 1, p. 85-97, Jan. 2015 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566855>>. Acesso em: 03 mar. 2018.

VASSILEV, G. *et al.* Phase angle of the bioelectrical impedance analysis as predictor of post-bariatric weight loss outcome. **Obes Surg**, v. 27, n. 3, p. 665-669, Mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465938>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

VAURS, C. *et al.* Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. **Diab Metab**, v. 41, p. 416-421, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022386>>. Acesso em: 29 abr. 2018.

VERGER, E.O. *et al.* Micronutrient and protein deficiencies after gastric bypass and sleeve gastrectomy: a 1-year Follow-up. **Obes Surg**, v. 26, p. 785-796, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205215>>. Acesso em: 17 fev. 2018.

VIANA, E.C. *et al.* Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on il-6 and tnf-  $\alpha$ . prospective clinical trial. **Obes Surg**, v. 23, n. 8, p. 1252-1261, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475776>>. Acesso em: 29 abr. 2018.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **10 facts on obesity**, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>> Acesso em: 29 abr. 2018.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**, 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>> Acesso em: 12 mar. 2018.

YANG, H.T. *et al.* Serum transthyretin level is associated with clinical severity rather than nutrition status in massively burned patients. **J Parent Ent Nutrit**, v. 38, n. 8, p. 966–972, Nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23976768>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

YANG, Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 84, p. 225-244, Jan. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203421>> Acesso em: 12 mar. 2018.

YIN, W. *et al.* Analysis of prognostic factors of patients with malignant peritoneal mesothelioma. **World J Surg Oncol**, v. 16, n. 44, p. 1-8, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836427/>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

YU, P.J. *et al.* Impact of preoperative prealbumin on outcomes after cardiac surgery. **J Parent Enter Nutri**, v. 39, n. 7, p. 870-874 Sept. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898210>>. Acesso em: 21 abr. 2018.

ZOURIDAKIS, A. *et al.* Correlation of bioelectrical impedance analysis phase angle with changes in oxidative stress on end-stage renal disease patients, before, during, and after dialysis. **Renal Failure**, v. 38, n. 5, p. 738-743, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983797>>. Acesso em 29 abr. 2018.

## **APÊNDICES E ANEXOS**

### **APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O(A) Sr.(a) \_\_\_\_\_ foi convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Ângulo de fase, lipoperoxidação e índice de prognóstico nutricional e inflamatório em indivíduos submetidos à gastroplastia redutora com derivação em Y de *Roux* e gastrectomia vertical”, sob a responsabilidade de Rogério Graça Pedrosa.

#### **JUSTIFICATIVA**

A avaliação do estado nutricional no período pré e pós-cirúrgico de indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica pode identificar possíveis deficiências nutricionais e, dessa forma, ajudar para o sucesso do tratamento. Nessa avaliação, a determinação da composição corporal, assim como de substâncias presentes no sangue, pode trazer informações auxiliares para o diagnóstico e acompanhamento nutricional, visando preservar a saúde desses pacientes.

#### **OBJETIVO DA PESQUISA**

Avaliar a composição corporal e parâmetros sanguíneos de pacientes do Programa de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) no período pré e pós-operatório.

#### **PROCEDIMENTOS**

O participante desta pesquisa deverá fornecer uma amostra adicional de aproximadamente 4 mL de sangue para avaliação de parâmetros bioquímicos e se submeter a uma avaliação de composição corporal pelo método da bioimpedância elétrica, que consiste em aplicar uma corrente elétrica imperceptível e segura, através de eletrodos colocados nos pés e mãos. Além disso, será realizado um questionário de atividade física e um recordatório alimentar de 24h. Este será efetuado em três momentos (um presencial e os outros dois por telefone). O questionário, o recordatório, a análise da composição corporal e a coleta de sangue ocorrerão em cinco momentos: no pré-operatório, aproximadamente um mês antes

da cirurgia; no pós-operatório, aproximadamente no 2º, 6º, 12º e 24º meses após a cirurgia.

### **DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA**

O questionário, o recordatório, a análise da composição corporal e a coleta de sangue ocorrerão no HUCAM durante as consultas e avaliações a que o participante da pesquisa já será submetido como parte das atividades previstas no Programa de Cirurgia Bariátrica e durará aproximadamente 10 minutos em cada um dos momentos.

### **RISCOS E DESCONFORTOS**

A composição corporal será avaliada pela bioimpedância elétrica, que consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa frequência e imperceptível pelo ser humano. É, porém, contraindicada para indivíduos que utilizam marca-passo e para mulheres grávidas. Caso o(a) Sr.(a) utilize marca-passo ou esteja grávida antes de cada avaliação, deverá comunicar aos pesquisadores sobre a ocorrência de um desses fatos. Essas informações serão repassadas antes de cada nova avaliação para garantir que o exame seja feito de forma segura e inofensiva. A avaliação será realizada individualmente, em ambiente fechado, climatizado e reservado e somente o(a) Sr.(a) e os pesquisadores permanecerão no local durante a realização do exame, para evitar possíveis constrangimentos.

Em relação à coleta de sangue, o(a) Sr.(a) poderá sentir um leve desconforto no momento de inserção da agulha no braço e um pequeno hematoma no local da retirada do sangue poderá se formar. Para reduzir esses possíveis acontecimentos, a coleta de sangue será realizada por profissionais devidamente treinados, no próprio Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM. Além disso, a amostra de sangue para esta pesquisa será retirada ao mesmo momento da coleta de sangue necessária e prevista no Programa de Cirurgia Bariátrica do qual o(a) Sr.(a) está participando, não sendo necessário, portanto, que o(a) Sr.(a) seja submetido a uma nova coleta.



## **BENEFÍCIOS**

O(A) Sr.(a) terá conhecimento mais detalhado sobre sua condição de saúde antes e após a cirurgia. Além disso, as informações coletadas poderão auxiliar a equipe multiprofissional a adotar a melhor estratégia para o cuidado de sua saúde, aumentando as chances de sucesso no tratamento.

## **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA**

O(A) Sr.(a) receberá esclarecimentos sobre a pesquisa a qualquer momento que desejar; a pesquisa acontecerá durante o período em que o(a) Sr.(a) participar do Programa de Cirurgia Bariátrica do HUCAM. Durante esse período, receberá os resultados de seus exames e, caso seja verificada a necessidade de cuidados médicos ou de outros profissionais da área de saúde, o(a) Sr.(a) será encaminhado para atendimento clínico pelos profissionais pertencentes ao programa.

## **GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA**

O(A) Sr.(a) não é obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento de sua execução, sem que haja penalidades ou prejuízos decorrentes de sua recusa.

## **GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE**

Serão garantidos sua privacidade e o sigilo das informações colhidas. Os resultados dos exames e os dados coletados serão mantidos em sigilo e não serão, sob hipótese alguma, associados à sua identidade e ficarão sob responsabilidade dos pesquisadores envolvidos na pesquisa e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou de cuidados com o Sr.(a).

Parte do sangue coletado será utilizada para análise de parâmetros previstos nesta pesquisa. Caso haja sobra de sangue, o mesmo poderá ser armazenado e utilizado para pesquisas futuras. Entretanto, a utilização de uma possível sobra de sangue para pesquisas futuras só poderá ocorrer mediante sua autorização. Nesse caso, o(a) Sr.(a) será procurado(a) para dar autorização para o(s) novo(s) projeto(s). Se isso não for possível, a utilização de seu sangue armazenado somente será utilizado mediante aprovação do novo(s) projeto(s) pelo Comitê de Ética em Pesquisa ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

**GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO**

A participação neste estudo não implica contrato de trabalho. O(A) Sr.(a) não terá custos extras, uma vez que as análises serão realizadas no mesmo momento das consultas e exames obrigatórios previstos no Programa de Cirurgia Bariátrica do HUCAM. Assim, os participantes não receberão qualquer compensação financeira para participar da pesquisa.

**GARANTIA DE INDENIZAÇÃO**

Caso o(a) Sr.(a) vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito à indenização, conforme descrito no item II.7 da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

**ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS**

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, o(a) Sr.(a) deve contatar o pesquisador Rogério Graça Pedrosa nos telefones (27)3335-7017 e (27)99614-6237. O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes para resolver dúvidas ou relatar algum problema pelo telefone (27)3335-7326 ou correio: Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Av. Marechal Campos, nº 1.355 – Santos Dumont, CEP 29.043-900, Vitória-ES, Brasil.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o teor do presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, como também os meus direitos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Declaro estar ciente da proibição da participação na pesquisa durante gestação e utilização de marca-passo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de igual teor assinada pelo pesquisador.

Vitória, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Participante da pesquisa



Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “ângulo de fase, índice de prognóstico nutricional e inflamatório e lipoperoxidação em indivíduos submetidos à gastroplastia redutora com derivação em Y de *Roux* e gastrectomia vertical”, eu, Rogério Graça Pedrosa, declaro ter cumprido as exigências do item IV.3 da Resolução CNS 466/2012, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Rogério Graça Pedrosa

## **APÊNDICE B - Preparo para realização do exame de bioimpedância**

- 1- As medições foram executadas sempre no mesmo horário entre 07:00 e 10:00h da manhã;
- 2- os participantes foram orientados a realizar jejum de oito horas antes da medição, não ingerir álcool oito horas antes da medição e não praticar atividade física oito horas antes da medição;
- 3- antes das medições os participantes retiraram todos os objetos e/ou adornos metálicos, assim como não tiveram contato com a superfície de metal da maca;
- 4- a pele foi higienizada com álcool antes da medição, observando-se que os eletrodos não deveriam ser fixados em lesões;
- 5- os pacientes fizeram as medições imediatamente após a aferição da altura e peso corporal;
- 6- os participantes foram posicionados em posição supina cinco minutos antes da medição;
- 9- os braços ficaram separados do tronco, formando um ângulo de 30°, e as pernas afastadas formando um ângulo de 45°;
- 10- os eletrodos foram fixados nas seguintes posições:
  - Pé direito: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral;
  - mão direita: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide.
- 11- os eletrodos foram posicionados com distância mínima de 5 cm entre eles;
- 12- no momento da medição foi observado o período menstrual;
- 13- antes da medição o paciente foi orientado a esvaziar a bexiga;
- 14- no momento da medição a temperatura do ambiente foi padronizada em 22°C;
- 15- os eletrodos foram mantidos em sacos fechados protegidos do calor.

## ANEXO A - Materiais e procedimentos utilizados para análises de PCR, $\alpha$ 1-GA, pré-albumina e albumina

**LINHA TURBITEST AA**

# PCR

**Método imunoturbidimétrico com látex para a determinação quantitativa de proteína C reativa (PCR)**

---

**SIGNIFICADO CLÍNICO**  
A proteína C reativa (PCR) é um dos reagentes de fase aguda mais sensível que se sintetizam no fígado. Seus níveis se incrementam em resposta a estímulos agudos ou crônicos de tipo infeccioso, inflamatório ou em caso de ferimento tissular. A determinação de PCR é muito útil tanto para o diagnóstico como em tratamento de estados inflamatórios, posto que o grau de incremento de PCR e sua duração, correlacionam-se estreitamente com a gravidade e atividade da doença inflamatória.

**FUNDAMENTOS DO MÉTODO**  
A proteína C reativa reage com o anticorpo específico formando imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida pelos imunocomplexos é proporcional à concentração de PCR na amostra e pode ser lida com espectrofotômetro.

**REAGENTES FORNECIDOS**  
**A. Reagente A:** solução fisiológica tamponada, pH 7,6.  
**B. Reagente B:** anticorpos monoespecíficos anti-PCR.

**REAGENTES NÃO FORNECIDOS**  
- Solução fisiológica.  
- **PCR Calibrador en serie Turbitest AA**, da Wiener lab.

**INSTRUÇÕES PARA USO**  
Reagentes Fornecidos: prontos para uso.

**PRECAUÇÕES**  
Os reagentes são para uso diagnóstico "in vitro". Todas as amostras de pacientes devem ser manipuladas como se tratando de material infectante. Utilizar os reagentes observando as precauções habituais de trabalho no laboratório de análises clínicas. Todos os reagentes e as amostras devem ser descartadas conforme à regulação local vigente.

**ESTABILIDADE E INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO**  
Reagentes Fornecidos: são estáveis sob refrigeração (2-10°C) até a data do vencimento indicada na embalagem. Não congelar.

**AMOSTRA**  
Soro  
a) Coleta: obter soro da maneira habitual.  
b) Aditivos: não são necessários.  
c) Substâncias interferentes conhecidas: não utilizar

soros hemolisados, lipêmicos ou contaminados. As amostras que apresentem precipitado, devem-se centrifugar prévio à prova.  
Não se observam interferências por bilirrubina até 22 mg/dl (220 mg/l) nem fator reumatóide até 500 UI/ml. Referência bibliográfica de Young para efeitos de drogas neste método.

**d) Estabilidade e instruções de armazenamento:** a amostra deve ser fresca. Caso não seja processada na hora, pode ser conservada 2 meses sob refrigeração (2-10°C) ou 3 anos congelada (-20°C). Evitar os congelamentos e descongelamentos repetidos.

**MATERIAL NECESSÁRIO** (não fornecido)  
- Espectrofotômetro.  
- Cubetas espectrofotométricas de faces paralelas.  
- Micropipetas e pipetas para medir os volumes indicados.  
- Tubos de Kahn ou hemólise.  
- Banho-maria a 37°C.  
- Relógio ou timer.

**CONDIÇÕES DE REAÇÃO**  
- Comprimento de onda: 340 nm  
- Temperatura de reação: 37°C  
- Tempo de reação: 10 minutos  
- Volume de amostra: 80  $\mu$ l  
- Volume final de reação: 1,28 ml  
Os volumes de amostra e reagentes podem variar-se proporcionalmente, sem que sejam alterados os fatores de cálculo.

**PROCEDIMENTO**

**CURVA DE CALIBRACION**  
Em tubos de Kahn corretamente marcados, colocar:

<b>PCR Calibrador en serie (1; 3; 5; 6; 7; 8)</b>	80 $\mu$ l
<b>Reagente A</b>	1000 $\mu$ l
Homogeneizar e incubar 5 minutos a 37°C. Ler a absorbância de cada Calibrador a 340 nm ( $DO_1$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:	
<b>Reagente B</b>	200 $\mu$ l
Homogeneizar. Incubar 5 minutos exatos a 37°C e logo após ler a absorbância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada. Calcular a diferença de absorbância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) para cada calibrador. Representar numa folha de papel marcada com milíme-	

861270500 / 02 p. 4/6

troas as diferenças de absorvância ( $\Delta A$ ) em função da concentração em mg/l de PCR.

#### PROCEDIMENTO PARA AMOSTRAS

Em tubos de Kahn corretamente marcados, colocar:

<b>Amostra</b>	80 ul
<b>Reagente A</b>	1000 ul
Homogeneizar e incubar 5 minutos a 37°C. Ler a absorvância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:	
<b>Reagente B</b>	200 ul
Homogeneizar. Incubar 5 minutos exatos a 37°C e logo após ler a absorvância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada.	

#### CÁLCULOS DOS RESULTADOS

Calcular a diferença de absorvância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) correspondente a cada amostra analisada. Comparar os dados ( $\Delta A$ ) na curva de calibração para determinar a concentração de PCR (mg/l) que corresponde à amostra estudada.

As amostras com absorvância superior à do último ponto de calibração, devem ser diluídas (1:2 ou 1:4) com solução fisiológica e processadas novamente. Multiplicar o resultado obtido pela diluição realizada.

#### MÉTODO DE CONTROLE DE QUALIDADE

Control Imunológico nível 1 Turbitest AA.

Control Imunológico nível 2 Turbitest AA.

Os Controles devem ser processados da mesma forma que as amostras.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

0 - 5 mg/l

Recomenda-se que cada laboratório estabeleça seus próprios valores de referência.

É aconselhável realizar duas ou mais determinações periódicas para seguir o desenvolvimento da doença.

#### LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- Vide Substâncias interferentes conhecidas em AMOSTRA.

- Recomenda-se realizar uma re-calibração completa, quando é utilizado outro lote de reagente ou quando seja necessário segundo o controle de qualidade.

- Durante o desenvolvimento de processos inflamatórios, a PCR pode aumentar até 1000 vezes o nível normal. Recomenda-se diluir as amostras 1:5 ou 1:10 no caso de obter resultados elevados ou de suspeita de processos inflamatórios graves.

- A fim de preservar a integridade dos reagentes devem-se evitar as contaminações, utilizando para a medição unicamente micropipetas preferivelmente limpas e secas.

#### DESEMPENHO

a) **Reprodutibilidade:** determinou-se através de uma modificação do protocolo EP5-A do CLSI. Processaram-se duas

amostras com diferentes níveis de PCR. Com os dados obtidos, calcularam-se as precisões intra-ensaio e total.

#### Precisão intra-ensaio

Nível	D.P.	C.V.
11,9 mg/l	$\pm 0,28$ mg/l	2,4 %
40,6 mg/l	$\pm 0,49$ mg/l	1,2 %

#### Precisão total

Nível	D.P.	C.V.
11,9 mg/l	$\pm 0,72$ mg/l	6,0 %
40,6 mg/l	$\pm 1,30$ mg/l	3,2 %

b) **Limite de detecção:** é a mínima quantidade do analito capaz de ser detectada como uma amostra distinta de zero. Corresponde à concentração de 0,5 mg/l de PCR.

c) **Faixa de medição:** corresponde ao intervalo de valores exatamente quantificáveis e compreende desde 2 mg/l até o último ponto de calibração (aproximadamente 200 mg/l de PCR).

d) **Fenômeno prozona:** não é evidente o efeito até 1000 mg/l de PCR.

Os dados de desempenho obtiveram-se empregando analisador automático Konelab 60i, portanto estes valores podem variar cada vez que seja utilizado outro analisador ou técnica manual.

#### PARÂMETROS PARA ANALISADORES AUTOMÁTICOS

Consultar as adaptações específicas de cada analisador.

#### APRESENTAÇÃO

60 ml: 1 x 50 ml Reagente A

1 x 10 ml Reagente B

(Cód. 1683267)

#### REFERÊNCIAS

- Ledue, T. et al - Clin Chem 49/8:1258 (2003).
- Otsuji, S. - Clin. Chem. 28/10:2121 (1982).
- Dati, F. - J. of IFCC VIII/1:29 (1996).
- Dati, F. - Clin. Chem. Lab. Med. 39/11:1134 (2001).
- WHO Publication WHO/DILLAB/99.1 Rev. 2 (2002).
- Tietz Textbook of Clinical Chemistry - Burtis, C.; Ashwood, E. (5ª Edition) WB Saunders, 2001.
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5ª ed., 2000.
- EP5-A (Vol.19 - N°2) Evaluation of precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline - NCCLS.
- EP17-A (Vol.24 - N°34) Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - NCCLS.



LINHA TURBITEST AA

AGP

Método imunoturbidimétrico para a determinação de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida (AGP/orosomucoide)**SIGNIFICADO CLÍNICO**

A proteína sérica  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida (AGP) conhecida também com o nome de orosomucoide, é um parâmetro para medir a inflamação de fase aguda precoce. A determinação quantitativa de AGP está centrada no monitorio de frequência de tumores.

**FUNDAMENTOS DO MÉTODO**

A  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida reage com o anticorpo específico formando imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida pelos imunocomplexos é proporcional à concentração de AGP na amostra e pode ser lida com espectrofotômetro.

**REAGENTES FORNECIDOS**

**A. Reagente A:** solução fisiológica tamponada, pH 7,5.  
**B. Reagente B:** anticorpo monoespecífico  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida.

**REAGENTES NÃO FORNECIDOS**

- Solução fisiológica.  
- **Calibrador Proteínas nível alto Turbitest AA** da Wiener lab.

**INSTRUÇÕES DE USO**

Reagentes Fornecidos: prontos para uso.

**PRECAUÇÕES**

Os reagentes são para uso diagnóstico "in vitro". Todas as amostras de pacientes devem ser manipuladas como se tratando de material infectante. Utilizar os reagentes observando as precauções habituais de trabalho no laboratório de análises clínicas. Todos os reagentes e as amostras devem ser descartadas conforme à regulação local vigente.

**ESTABILIDADE E INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO**

Reagentes Fornecidos: estáveis sob refrigeração (2-10°C) até a data do vencimento indicada na embalagem. Não congelar.

**AMOSTRA**

Soro ou plasma com heparina  
**a) Coleta:** obter a amostra da maneira habitual.  
**b) Aditivos:** caso que a amostra seja plasma, recomenda-se o uso de heparina como anticoagulante.  
**c) Substâncias interferentes conhecidas:** não utilizar soros hemolisados ou contaminados.

Não se observam interferências por bilirubina até 20 mg/dl, triglicérides até 25 g/l nem hemoglobina até 1 g/dl. Referência bibliográfica de Young para efeitos de drogas neste método.

**d) Estabilidade e instruções de armazenamento:** utilizar soros frescos. Caso que o ensaio não seja realizado no mesmo dia, a amostra pode ser conservada 1 semana sob refrigeração (2-10°C). Caso que deva-se processar num período maior a amostra será conservada a -20°C.

**MATERIAL NECESSÁRIO (não fornecido)**

- Espectrofotômetro.  
- Cubetas espectrofotométricas de faces paralelas.  
- Micropipetas e pipetas capazes de medir os volumes indicados.  
- Tubos de Kahn ou hemólise.  
- Relógio ou timer.

**CONDIÇÕES DE REAÇÃO**

- Comprimento de onda: 340 nm  
- Temperatura de reação: temperatura ambiente (25°C). O controle de temperatura não é crítico, podendo oscilar entre 22 e 30°C.  
- Tempo de reação: 30 minutos.

**PROCEDIMENTO****CURVA DE CALIBRAÇÃO**

Realizar em tubos de Kahn as seguintes diluições em solução fisiológica do Calibrador Proteínas nível alto: 1:10; 1:20; 1:40; 1:80 e 1:160 utilizando solução fisiológica como ponto zero.

Calibrador Proteínas diluído	80 $\mu$ l
Reagente A	800 $\mu$ l

Homogeneizar e ler a absorbância de cada diluição a 340 nm ( $DO_1$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:

Reagente B	120 $\mu$ l
------------	-------------

Misturar e incubar 30 minutos a temperatura ambiente. Ler a absorbância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada. Calcular a diferença de absorbância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) para cada diluição do Calibrador Proteínas, incluindo o ponto zero.

Representar numa folha de papel marcada com milímetros as diferenças de absorbância  $\Delta A$  em função da concentração em mg/dl (g/l) do Calibrador Proteínas.

#### PROCEDIMENTO PARA AMOSTRAS

Realizar diluições 1:10 da Amostra em solução fisiológica.

Amostra diluída	80 $\mu$ l
Reagente A	800 $\mu$ l

Homogeneizar e ler a absorbância de cada diluição a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:

Reagente B	120 $\mu$ l
------------	-------------

Misturar e incubar 30 minutos a temperatura ambiente. Ler a absorbância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada.

#### CÁLCULOS DOS RESULTADOS

Calcular a diferença de absorbância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) que corresponde a cada amostra analisada. Interpoliar os dados ( $\Delta A$ ) na curva de calibração para determinar a concentração em mg/dl (g/l) que corresponde à amostra estudada. As amostras com absorbância superior à do Calibrador Proteínas nível alto devem ser diluídas 1:2 com solução fisiológica e processadas novamente. Multiplicar os resultados obtidos por dois.

#### MÉTODO DE CONTROLE DE QUALIDADE

Control Imunológico nível 1 o Control Imunológico nível 2 Turbitest AA de Wiener lab. O controle é processado da mesma maneira que as amostras.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

50 - 120 mg/dl (0,50 - 1,20 g/l).

Cada laboratório deve estabelecer seus próprios valores de referência.

#### CONVERSÃO DE UNIDADES AO SISTEMA SI

$AGP \text{ (mg/dl)} \times 0,2439 = AGP \text{ (umol/l)}$

#### LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

A turbidez e partículas nas amostras podem interferir com a prova. Porém motivo, as partículas que possam resultar de uma coagulação incompleta ou de uma desnaturação das proteínas devem ser removidas pela centrifugação antes de proceder ao ensaio.

#### DESEMPENHO

a) **Reprodutibilidade:** processando no mesmo tempo 20 duplicatas de uma mesma amostra, obteve-se:

Nível	D.P.	C.V.
27,9 mg/dl	$\pm 1,30$ mg/dl	4,66 %
71,2 mg/dl	$\pm 0,81$ mg/dl	1,14 %
149,8 mg/dl	$\pm 3,67$ mg/dl	2,45 %

b) **Faixa dinâmica:** podem-se obter valores entre a concentração do calibrador mais baixa e mais alta da curva de calibração (envolta de 250 mg/dl).

c) **Limite de detecção:** a mínima concentração quantificável de AGP é 4 mg/dl.

#### PARÂMETROS PARA ANALISADORES AUTOMÁTICOS

Vide as adaptações específicas para cada tipo de analisador. Para a calibração, deve-se utilizar **Calibrador Proteínas nível alto** da Wiener lab.

#### APRESENTAÇÃO

1 x 60 ml Reagente A  
1 x 5 ml Reagente B  
(Cód. 1413261)

1 x 60 ml Reagente A  
1 x 5 ml Reagente B  
(Cód. 1009341)

1 x 60 ml Reagente A  
1 x 5 ml Reagente B  
(Cód. 1009214)

1 x 60 ml Reagente A  
1 x 5 ml Reagente B  
(Cód. 1009338)

#### REFERÊNCIAS

- Ichihara, K. et al - J. Clin. Lab. Anal. 10:110 (1996).
- Itoh, Y. et al - J. Clin. Lab. Anal. 11:39 (1997).
- Maynard, Y. et al - Clin. Chem. 32/5:752 (1986).
- Dati, F - Journal of IFCC VIII/1:29 (1996).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACCC Press, 4<sup>th</sup> ed., 2001.





LINHA TURBITEST AA

# Prealbumin

Método imunoturbidimétrico para a determinação de pré-albumina em soro

## SIGNIFICADO CLÍNICA

A pré-albumina ou transtiretina, é uma proteína rica em triptofano, sintetizada nos hepatócitos. É unida à proteína transportadora de retinol para transportar a vitamina A desde o fígado aos tecidos periféricos. Também age como transportadora de tiroxina.

Tem uma vida útil média de aproximadamente dois dias e é catabolizada nos rins. Por causa da sua vida média curta, sua concentração diminui rapidamente quando diminui a síntese hepática por causa de uma desordem hepática ou ingestão inadequada. Por isso é útil como indicador sensível de má-nutrição e como resposta pronta a tratamentos de nutrição enteral ou parenteral.

A pré-albumina reflete alterações dietéticas recentes mais que um estado nutricional geral. Visto que a sua síntese é realizada no fígado, é um indicador apropriado da função hepática nas enfermidades hepato-biliares.

Esta proteína está aumentada em uremia e desidratação e diminui na resposta inflamatória, jejum, hipotireoidismo, dano hepático severo, sobre-hidratação e gravidez.

## FUNDAMENTOS DO MÉTODO

A pré-albumina reage com o anticorpo específico formando imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida pelos imunocomplexos é proporcional à concentração de pré-albumina na amostra e pode ser lida com espectrofotômetro.

## REAGENTES FORNECIDOS

**A. Reagente A:** tampão fosfato, pH 7,4.

**B. Reagente B:** anticorpos policlonais anti- pré-albumina humana (cabra) em tampão fosfato, pH 7,4.

## REAGENTES NÃO FORNECIDOS

- Solução fisiológica.
- **Calibrador Proteínas nível alto Turbitest AA** da Wiener lab.

## INSTRUÇÕES DE USO

Reagentes Fornecidos: prontos para uso.

## PRECAUÇÕES

Os reagentes são para uso diagnóstico "in vitro".

Todas as amostras de pacientes devem ser manipuladas como potencialmente infectantes.

Utilizar os reagentes observando as precauções habituais de trabalho no laboratório de análises clínicas.

Todos os reagentes e as amostras devem ser descartadas conforme à regulação local vigente.

## ESTABILIDADE E INSTRUÇÕES DE

### ARMAZENAMENTO

**Reagentes Fornecidos:** estáveis sob refrigeração (2-10°C) até a data do vencimento indicada na embalagem. Não congelar.

### AMOSTRA

Soro

**a) Coleta:** obter a amostra da maneira habitual.

**b) Aditivos:** não são necessários.

**c) Substâncias interferentes conhecidas:** não utilizar amostras hemolisadas, lipêmicas ou contaminadas.

As amostras que possuem precipitados devem ser centrifugadas antes de serem analisadas. Não são observadas interferências por hemoglobina até 1000 mg/dl, bilirubina até 20 mg/dl, triglicerídeos até 2500 mg/dl, heparina até 50 mg/dl nem citrato de sódio até 1000 mg/dl. Referência bibliográfica de Young para efeitos de drogas neste método.

**d) Estabilidade e instruções de armazenamento:** a amostra deve ser preferencialmente recém coletada. Caso não seja possível realizar a prova na hora, a amostra pode ser conservada 48 horas sob refrigeração (2-10°C) ou por períodos maiores a -20°C.

### MATERIAL NECESSÁRIO (não fornecido)

- Espectrofotômetro.
- Cubetas espectrofotométricas de faces paralelas.
- Micropipetas e pipetas para medir os volumes indicados.
- Tubos de Kahn ou hemólise.
- Cronômetro.

### CONDIÇÕES DE REAÇÃO

- Comprimento de onda: 340 nm
- Temperatura de reação: temperatura ambiente (25°C). O controle de temperatura não é crítico, podendo oscilar entre 22 e 30°C.

- Tempo de reação: 15 minutos

- Volume de amostra: 10 µl

- Volume final de reação: 1810 µl

Os volumes de amostra e reagentes podem ser alterados proporcionalmente sem que sejam afetados os fatores de cálculo.

### PROCEDIMENTO

#### CURVA DE CALIBRAÇÃO

Realizar em tubos de Kahn as seguintes diluições em solução fisiológica do **Calibrador Proteínas nível alto:**

1:1; 1:2; 1:4; 1:8 e 1:16 utilizando solução fisiológica como ponto zero.

Calibrador Proteínas diluído	10 ul
Reagente A	1500 ul

Homogeneizar e ler a absorbância de cada diluição a 340 nm ( $DO_1$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:

Reagente B	300 ul
------------	--------

Misturar e incubar 15 minutos a temperatura ambiente. Ler a absorbância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada.

Calcular a diferença de absorbância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) para cada diluição do Calibrador Proteínas, incluindo o ponto zero.

Representar numa folha de papel milimetrado as diferenças de absorbância  $\Delta A$  em função da concentração em mg/dl (g/l) do Calibrador Proteínas.

#### PROCEDIMENTO PARA AMOSTRAS

Amostra	10 ul
Reagente A	1500 ul

Homogeneizar e ler a absorbância de cada diluição a 340 nm ( $DO_1$ ) zerando o aparelho com água destilada. Após adicionar:

Reagente B	300 ul
------------	--------

Misturar e incubar 15 minutos a temperatura ambiente. Ler a absorbância a 340 nm ( $DO_2$ ) zerando o aparelho com água destilada.

#### CÁLCULOS DOS RESULTADOS

Calcular a diferença de absorbância ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) que corresponde a cada amostra analisada. Interpolar os dados ( $\Delta A$ ) na curva de calibração para determinar a concentração em mg/dl (g/l) que corresponde à amostra estudada. As amostras com absorbância superior à do Calibrador Proteínas nível alto devem ser diluídas com solução fisiológica e processadas novamente. Multiplicar os resultados obtidos pelo fator de diluição.

#### MÉTODO DE CONTROLE DE QUALIDADE

Recomenda-se o uso de **Control Imunológico nível 1** ou **Control Imunológico nível 2 Turbitest AA** da Wiener lab. O controle é processado da mesma maneira que as amostras.

#### VALORES DE REFERÊNCIA

20 - 40 mg/dl (0,2 - 0,4 g/l).

É recomendável que cada laboratório estabeleça seus próprios valores de referência dentro da sua população de pacientes.

#### LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

Vide Substâncias interferentes conhecidas em AMOSTRA. É recomendável realizar uma nova calibração quando for utilizado outro lote de reagente ou quando isto for determinado pelo controle de qualidade.

Para preservar a integridade dos reagentes, todo tipo de contaminação deve ser evitado, utilizando para a medição somente micropipetas perfeitamente limpas e secas.

#### DESEMPENHO

a) **Reprodutibilidade:** realizando replicados de amostras com diferentes níveis de pré-albumina, foi calculada a precisão intra-ensaio:

Nível	D.P.	C.V.
7,7 mg/dl	± 0,3 mg/dl	4,2%
31,9 mg/dl	± 0,7 mg/dl	2,1%
71,5 mg/dl	± 1,7 mg/dl	2,4%

c) **Limite de detecção:** 4 mg/dl.

b) **Faixa de medição:** 4 - 80 mg/dl.

d) **Efeito prozona:** não é evidenciado efeito prozona até 150 mg/dl de pré-albumina.

#### PARÂMETROS PARA ANALISADORES AUTOMÁTICOS

Vide as adaptações específicas para cada tipo de analisador.

#### APRESENTAÇÃO

60 ml: - 1 x 50 ml Reagente A

- 1 x 10 ml Reagente B

(Cód. 1009360)

#### REFERÊNCIAS

- Dati, F et al. - Proteins-Laboratory testing and clinical use, 2005.
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5ª ed., 2000.



# Albúmina

AA

Método colorimétrico para a determinação de albumina em soro

## SIGNIFICADO CLÍNICO

As proteínas são compostos orgânicos macromoleculares, amplamente distribuídos no organismo. A albumina é o principal contribuinte das proteínas totais plasmáticas.

Entre suas múltiplas funções podem-se nomear:

- transporte de uma ampla variedade de substâncias como hormônios esteroides, ácidos graxos, bilirrubina, catecolaminas, que livres são insolúveis em meios aquosos;
  - mantém a pressão coloidosmótica, que estaria relacionada com o baixo peso molecular e sua grande carga líquida.
- Os aumentos anormais de albumina são ocasionais e relacionam-se quase sempre com a desidratação produzida pela redução no conteúdo de água plasmática.

A hipalbuminemia ocorre em condições patológicas tais como: perda excessiva de proteínas em síndrome nefrótica, desnutrição, infecções prolongadas, queimaduras rigorosas. Outras causas são a diminuição na síntese pela dieta deficiente, doenças hepáticas ou má-absorção.

## FUNDAMENTOS DO MÉTODO

A albumina reage especificamente (sem separação prévia) com a forma aniônica da 3,3',5,5'-tetrabromo cresolsulfon ftaleína (BCG). O aumento de absorbância a 625 nm em referência do Branco de reagente, é proporcional à quantidade de albumina presente na amostra.

## REAGENTES FORNECIDOS

**A. Reagente A:** solução de BCG 0,3 mmol/l, tampão acetato 0,1 mol/l e polioxietilén lauril éter 0,9 g/l.

## REAGENTE NÃO FORNECIDO

Calibrador A plus / Proti 2 Suero Patrón da Wiener lab.

## INSTRUÇÕES DE USO

Reagente Fornecido: pronto para uso.

## PRECAUÇÕES

O reagente é para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar os reagentes observando as precauções habituais de trabalho no laboratório de análises clínicas.

Todos os reagentes e as amostras devem ser descartadas conforme à regulação local vigente.

## ESTABILIDADE E INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Reagente Fornecido: é estável sob temperatura ambiente até a data do vencimento indicada na embalagem.

## AMOSTRA

Soro

**a) Coleta:** deve-se obter soro livre de hemólise.

**b) Aditivos:** não são necessários.

**c) Substâncias interferentes conhecidas:** não interferem bilirrubina até 200 mg/l, triglicédeos até 9 g/l nem hemoglobina até 700 mg/dl.

Referência bibliográfica de Young para efeitos de drogas neste método.

**d) Estabilidade e instruções de armazenamento:** de não se processar na hora, o soro pode ser conservado até 3 dias sob refrigeração (2-10°C) ou uma semana no congelador (-4°C).

## MATERIAL NECESSÁRIO ( não fornecido)

- Espectrofotômetro ou fotocolorímetro.
- Micropipetas e pipetas para medir os volumes indicados.
- Tubos ou cubas espectrofotométricas de faces paralelas.
- Relógio ou timer.

## CONDIÇÕES DE REAÇÃO

- Comprimento de onda: 625 nm em espectrofotômetro ou em fotocolorímetro com filtro vermelho (620-650 nm)
- Temperatura de reação: 15-28°C
- Tempo de reação: 10 minutos
- Volume de amostra: 10 ul
- Volume de Reagente A: 2,5 ml
- Volume final de reação: 2,51 ml

## PROCEDIMENTO

Em três tubos de fotocolorímetro marcados B (Branco), P (Padrão) e D (Desconhecido), colocar:

	B	P	D
Calibrador / Suero Patrón	-	10 ul	-
Amostra	-	-	10 ul
Reagente A	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml

Homogeneizar. Manter os tubos entre 15 e 28°C durante 10 minutos. Ler em espectrofotômetro a 625 nm ou em fotocolorímetro com filtro vermelho (620-650 nm) levando a zero com o Branco de Reagente.

## ESTABILIDADE DA MISTURA DE REAÇÃO FINAL

A cor é estável 20 minutos pelo que a absorbância deve ser lida dentro deste tempo.

**CÁLCULOS DOS RESULTADOS**

$$\text{Albumina (g/dl)} = D \times f \quad f = \frac{\text{Albumina (g/dl)}^*}{P}$$

\*Concentração de albumina no **Calibrador A plus** ou no **Suero Patrón**

$$\text{Relação A/G} = \frac{\text{Albumina (g/dl)}}{\text{Prot. tot. (g/dl)} - \text{Alb. (g/dl)}}$$

**MÉTODO DE CONTROLE DE QUALIDADE**

Processar dois níveis de um material de controle de qualidade (**Standatrol S-E 2 níveis**) com concentrações conhecidas de albumina em cada determinação.

**VALORES DE REFERÊNCIA**

Foi determinado o conteúdo de albumina no soro de pessoas saudáveis, de ambos sexos, com uma dieta alimentar mista normal e idades entre 17 e 40 anos.

Se obtiveram os seguintes resultados:

Albumina: 3,5 a 4,8 g/dl

Relação A/G: 1,2 a 2,2

Recomenda-se que cada laboratório estabeleça seus próprios valores de referência.

**CONVERSÃO DE UNIDADES AO SISTEMA SI**

Albumina (g/dl) x 10 = Albumina (g/l)

**LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO**

Vide Substâncias interferentes conhecidas em AMOSTRA.

**DESEMPENHO**

Os ensaios foram realizados no analisador automático Express Plus<sup>®</sup>.

**a) Reprodutibilidade:** processando conforme ao documento EP5A do NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards), obtiveram-se os seguintes dados:

**Precisão intra-ensaio (n = 20)**

Nível	D.P.	C.V.
3,47 g/dl	± 0,073 g/dl	2,10 %
2,70 g/dl	± 0,067 g/dl	2,48 %
5,23 g/dl	± 0,117 g/dl	2,23 %

**Precisão total (n = 20)**

Nível	D.P.	C.V.
3,43 g/dl	± 0,137 g/dl	3,99 %
2,80 g/dl	± 0,100 g/dl	3,57 %

**b) Recuperação:** adicionando quantidades conhecidas de albumina a diferentes amostras se obteve uma recuperação entre 98 e 100%.

**c) Limite de detecção:** depende do fotômetro utilizado e do comprimento de onda. Conforme a sensibilidade necessária para um  $\Delta A$  mínimo de 0,001, a menor mudança de concentração detectável será de 0,01 g/dl.

**d) Linearidade:** a reação é linear até 7 g/dl.

**e) Correlação:** determinou-se o valor de albumina em 123 amostras com **Albumina AA** da Wiener lab. e um kit comer-

cial baseado no mesmo princípio, obtendo-se o seguinte coeficiente de correlação:

$r = 0,9942$ ;  $\text{pendente } b = 0,9933$ ;  $\text{interseção } a = 0,0999$

**PARÂMETROS PARA ANALISADORES AUTOMÁTICOS**

Para a programação consultar o manual de uso do analisador a ser utilizado.

Para a calibração, pode-se utilizar **Calibrador A plus** da Wiener lab.

**APRESENTAÇÃO**

- 6 x 60 ml (Cód. 1009300).

- 6 x 60 ml (Cód. 1009601).

- 6 x 120 ml (Cód. 1690008).

- 8 x 50 ml (Cód. 1009240).

**REFERÊNCIA**

- Doumas, B.T.; Watson, W.A. & Biggs, H.G. - Clin. Chim. Acta 31/1:87 (1971).

- Pastewka, J.W. & Ness, A.T. - Clin. Chim. Acta 12:523 (1965).

- Rodkey, F.L. - Clin. Chem. 11/4:478 (1965).

- Watson, D. & Nankiville D.D. - Clin. Chim. Acta 9/4:359 (1964).

- Kachmar, J.F. - "Fundamentals of Clinical Chemistry". Tietz, Saunders, pág. 210 (1970).

- Rojkin, M.L.; Olguin de Mariani, M.C.; Drappo, G.A. y Sosa, C.F. - Bioq. Clin. VIII/4:241 (1974).

- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4<sup>ª</sup> ed., 2001.

- Webster, D. - Clin. Chim. Acta 53/1:109 (1974).

- NCCLS document "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", EP5-A (1999).