UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

EDUARDO JOSÉ PASSAMAI DE CASTRO

ANÁLISE DA FIBROSE DO TECIDO ADIPOSO DE MULHERES SUBMETIDAS À ABDOMINOPLASTIA E CIRURGIA BARIÁTRICA

VITÓRIA

2014

EDUARDO JOSÉ PASSAMAI DE CASTRO

ANÁLISE DA FIBROSE DO TECIDO ADIPOSO DE MULHERES SUBMETIDAS À ABDOMINOPLASTIA E CIRURGIA BARIÁTRICA

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

Orientador: Profa. Dra. Flávia Imbroisi Valle Errera

VITÓRIA

2014

EDUARDO JOSÉ PASSMAI DE CASTRO

ANÁLISE DA FIBROSE DO TECIDO ADIPOSO DE MULHERES SUBMETIDAS À ABDOMINOPLASTIA E CIRURGIA BARIÁTRICA

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

Apresentada em 28 de Agosto de 2014.

_____

Orientadora: Prof[a]. Dr[a]. Flávia Imbroisi Valle Errera
Instituição: Emescam/ Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes)

_____

Membro Interno: Prof. Dr. Breno Valentim Nogueira
Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes)

_____

Membro Externo: Prof. Dr. Fábio Xerfran Nahas
Instituição: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

VITÓRIA

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela misteriosa magia exercida neste mundo.

À Profª Drª Flávia Imbroisi Valle Errera pela orientação na pesquisa. Em nossos mundos tão diferentes, aceitou o desafio de ser minha orientadora, proporcionando-me a realização de um sonho. Obrigado por toda ajuda e por abrir as portas do Centro de Pesquisa da Emescam para a realização de nosso trabalho.

À minha família por estar presente nos momentos mais importantes, meus avós, tios e tias. Em especial tia Penha pelo incentivo, tia Rita pela torcida, tio Vicente e tio Paschoal. Agradeço também a meus primos e primas.

À Isabela Binotti. Sua ajuda técnica, suas explicações foram muito importantes, mas nada superou seu incansável carinho, amizade e compreensão neste momento. Tenho certeza de que, mesmo longe, doutoranda na Alemanha, seremos eternos amigos e companheiros de mestrado. Aprendi muito com você e espero um dia poder retribuir toda sua generosidade. Muito obrigado por tudo.

À Lívia meus agradecimentos pela paciência, amizade e amor demonstrado em tão pouco tempo, principalmente neste momento final. Realmente sei que você é uma pessoa especial, não por um momento, mas para uma longa caminhada.

Ao Dr. Gustavo Peixoto, à Dra. Elaine e aos demais residentes e pesquisadores, dentre eles, Janine e Leonardo pela coleta das amostras das pacientes submetidas às cirurgias bariátricas.

Ao Centro de Cirurgia Plástica, em especial ao Dr. Benjamin Gomes por nos deixar coletar parte das amostras em suas pacientes.

Ao Vila Velha Hospital a todos os diretores e funcionários, principalmente ao Dr. Carlos Roberto, Dr. José Américo, Dr. Júlio Carlos. Não tenho palavras para agradecer toda a confiança depositada em meu trabalho. Sou grato pela oportunidade a qual me foi oferecida. Além da coleta das amostras, vocês me

proporcionaram uma chance de crescimento. Meus sinceros agradecimento e minha admiração a cada um de vocês.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa da Emescam, sobretudo a Marcela, Luiz Antônio, Luciana e Cristiane, e aos alunos, Andressa, Aliny, Bia, Carol Machado, Letícia, Iza e Felipe pela ajuda nas coletas e análises das amostras. Aos colegas Karine e Fabiano pelo auxílio no trabalho e organização das amostras.

Ao professor Fábio X. Nahas pela confiança e nova oportunidade de poder trabalhar em conjunto, e aos professores Breno Valentim e Marco Cunegundes pelo uso do laboratório de pesquisa na Ufes.

À Creuza, ser humano e profissional admirável, companheira e parceira de trabalho, muitas vezes amiga, obrigado pela dedicação, orações e pelo carinho, comigo e com toda nossa equipe e pacientes. E a Soares, seu marido, por sua paciência, dedicação e compreensão com o nosso trabalho.

À Lorena Bonfim, sua parceria no campo cirúrgico, suas palavras de apoio e seu profissionalismo são um exemplo a ser seguido. Obrigado por tudo.

À Creuza Faustino Garcia pelo afeto e acolhimento materno, pelo sorriso aberto que me dá segurança e pelos seus pedidos a Deus por mim.

Ao tio Mário Tomar e à tia Rita Tomar por suas orações, apoio, amor e carinho sempre presentes.

À Dra. Cristina Helena Banhos, amiga-irmã, parceira de cirurgia e à Dra. Lorena Z. Nascimento, amiga e companheira de ambulatório, obrigado por todo carinho e amizade.É nos momentos difíceis que conhecemos os verdadeiros amigos.

Aos amigos e funcionários do ambulatório do Hospital Dr. Dório Silva, em especial a Regina e Nívea. Obrigado pelo carinho e compreensão sempre com todos nós.

À Universidade Federal do Espírito Santo, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, e a seus membros por possibilitarem a oportunidade de realização do Mestrado em Biotecnologia.

Às agências de apoio e financiamento: Capes, Fapes, CNPq e Fapesp.

A todos que de alguma forma contribuíram com minha caminhada até este degrau meus agradecimentos.

À minha mãe, Maria Herminia Baião Passamai, eterna amiga, professora e orientadora, meus agradecimentos. Minha vida, não seria perfeita sem sua presença, seus ensinamentos, seu carinho e profundo amor. Com este trabalho tento alcançar a cada dia, o mais belo status profissional, o de um dia poder ser professor. Tenha certeza do meu amor e de minha admiração por você existir e estar presente em cada dia em minha vida.

RESUMO

PASSAMAI, E. J. **ANÁLISE DA FIBROSE DO TECIDO ADIPOSO DE MULHERES SUBMETIDAS À ABDOMINOPLASTIA E CIRURGIA BARIÁTRICA**, 2014, 77f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Espírito Santo.

A fibrose é um acúmulo demasiado de matriz extracelular, resultante de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação dos seus componentes. É associada às alterações metabólicas do tecido adiposo, contudo sua ocorrência nos diferentes depósitos e repercussões clínicas ainda não são totalmente compreendidas. O objetivo deste estudo foi analisar a fibrose no tecido adiposo em relação à presença de obesidade, localização do depósito [tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA) e visceral (TAV)] e sua associação a variáveis clínicas. Amostras de gordura do TASA e TAV foram obtidas de 21 mulheres submetidas à cirurgia bariátrica (IMC>40Kg/m^2) e 25 amostras de TASA das submetidas à abdominoplastia (IMC<30Kg/m^2). As amostras foram processadas para histologia convencional. O corante *picrosirius* foi utilizado para avaliação das fibras colágenas totais. As imagens obtidas foram analisadas no ADIPOSOFT®. O percentual de fibrose no TASA e no TAV foi analisado com testes estatísticos não paramétricos, adotando-se um valor de p<0,05. A fibrose no TASA foi maior em mulheres com obesidade (p<0.0006). A fibrose entre os depósitos de TASA e de TAV foi observada apenas em mulheres pardas e negras com obesidade (p<0,012). A fibrose no TASA não foi correlacionada com as variáveis clínicas nas mulheres sem obesidade. No entanto, nas submetidas à cirurgia bariátrica, foram observadas correlações da fibrose no TASA com Índice de Massa Corpórea (IMC), hemoglobina glicada (A1c), LDL e triglicerídeos; e no TAV com porcentagem de perda gordura pré-operatório, % de perda de gordura total, % de massa magra pré, Taxa Metabólica Basal (TBM) e Gasto Energético Basal (GEB). Os parâmetros metabólicos e de perfil antropométrico antes da cirurgia bariátrica foram associados à fibrose no TASA, enquanto os parâmetros após a cirurgia foram associados à fibrose no TAV.

Palavras-chave: Fibrose, obesidade, alteração metabólica, abdominoplastia e cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

PASSAMAI, E.J **TISSUE FIBROSIS ANALYSIS OF WOMEN UNDERGOING ABDOMINOPLASTY AND BARIATRIC SURGERY**, 2014, 771. Master's Thesis – Espírito Santo Federal University

Fibrosis is an exceeding accumulation of extracellular matrix, resulting from an unbalance between the synthesis and degradation of its components. It is associated with the metabolic alterations in the adipose tissue, however, its occurrence in the different deposits and clinical repercussions are not yet fully understood. The study aims at assessing fibrosis in the adipose tissue regarding the presence of obesity, location of the deposit [subcutaneous abdominal adipose tissue (SAAT) and the visceral one (VAT)] and its association with clinical variables. Samples of fat from SAAT and VAT were obtained from 21 women undergoing bariatric surgery (IMC>40kg/m²) and 25 VAT samples from the ones undergoing abdominoplasty (IMV<30kg/m²). The samples were processed for conventional histology. The red stain *picrosirius* was used to evaluate the total collagen fibers. The pictures obtained were analyzed in ADIPOSOFT®. The fibrosis percentage found in SAAT and VAT were analyzed through non-parametric static tests, using the value of $p<0,05$. SAAT amount present was bigger in women with obesity ($p<0.0006$). The fibroses between the deposits of SAAT and VAT was only observed among mulatto and black women with obesity ($p<0,012$). The amount of fibrosis in SAAT was not correlated to the variable clinics in women without obesity. However, with the ones undergoing bariatric surgery, it was observed correlations of fibrosis in SAAT with body mass index (BMI), glycated hemoglobin (A1c), LDL, triglycerides; and in VAT with the percentage of preoperative fat loss, percentage of total fat loss, percentage of pre lean mass, Basal Metabolic Rate (BMR) and Basal Energetic Consumption (BEC). The metabolic parameters and the anthropometric profile of the bariatric surgery were associated to the fibrosis in SAAT, while the post-surgery parameters were associated to the fibrosis in VAT.

Keywords: Fibrosis. Obesity. Metabolic Alteration. Abdominoplasty. Bariatric Surgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição de gordura corporal..... 25

Figura 2: Desenho esquemático da anatomia abdominal..... 30

Figura 3: Origem e desenvolvimento de células do tecido adiposo branco e marrom..... 31

Figura 4: Estrutura do adipócito unilocular e do tecido adiposo branco..... 33

Figura 5: Esquema simplificado da síntese e degradação de triglicerídeos nos adipócitos..... 34

Figura 6: Localização anatômica dos maiores depósitos de tecido adiposo branco visceral e subcutâneo..... 37

Figura 7: Deposição de gordura ectópica na obesidade visceral e subcutânea..... 39

Figura 8: Expansão saudável e patológica do tecido adiposo..... 40

Figura 9: Fotomicrografia evidenciando a área de fibrose tecidual..... 46

Figura 10: Comparação da idade entre as pacientes dos grupos com e sem obesidade e com obesidade 50

Figura 11: Comparação entre as diferentes matrizes extracelulares de pacientes com obesidade e sem obesidade 50

Figura 12: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e IMC de mulheres com obesidade.....54

Figura 13: Gráfico de dispersão entre o percentual de fibrose em TASA e o percentual de gordura pré-operatória em mulheres com obesidade..... 54

Figura 14: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e hemoglobina glicada de mulheres com obesidade 54

Figura 15: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e triglicerídeos de mulheres com obesidade..... 54

Figura 16: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e LDL de mulheres com obesidade..... 55

Figura 17: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e Taxa Metabólica Basal (TBM) pré-operatória de mulheres com obesidade 55

Figura 18: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e porcentagem de gordura total de mulheres com obesidade 55

Figura 19: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e Gasto Energético Basal (GEB) de mulheres com obesidade..... 55

LISTA DE SIGLAS

WHO Organização Mundial de Saúde (do inglês *World Health Organization*)

DM *Diabetes Mellitus*

HAS hipertensão Arterial Sistêmica

SUS Sistema Único de Saúde

MEC Matriz Extracelular

POF Pesquisa de Orçamento Familiar

IMC Índice de Massa Corporal

TASA Tecido Adiposo Subcutâneo Abdominal

VLDL Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (do inglês *Very Low Density Lipoprotein*)

LDL Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês *Low Density Lipoprotein*)

TAM Tecido Adiposo Marrom

TAB Tecido Adiposo Branco

TAS Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV Tecido Adiposo Visceral

TNF-α Fator de Necrose Tumoral-α (do inglês *Tumoral Necrosis Factor*)

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO 14

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 17

2.1 Aspectos Gerais da Obesidade 17

2.1.1 Etimologia 17

2.1.2 Aspectos Históricos 18

2.3 Epidemiologia 24

2.4 Aspectos Anatômicos do Abdome 26

2.4.1 Embriologia da Parede Abdominal 26

2.4.2 Anatomia da Parede Abdominal 27

2.4.3 Cavidade Abdominal 28

2.5 Tecido Adiposo 30

2.5.1 Adipócito 30

2.5.2 Estrutura Molecular do Adpócito 31

2.5.3 Adipócitos Constituintes dos Tecidos Adiposos Branco e Marrom 34

2.5.4 Os Diferentes Depósitos de Tecido Adiposo Branco 35

2.5.5 Fibrose no Tecido Adiposo 39

3. OBJETIVOS 40

3.1 Objetivo Geral 40

3.2 Objetivos Específicos 40

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS 41

4.1 Pacientes sem Obesidade 41

4.1.1 Procedimentos Cirúrgicos 41

4.2 Pacientes com Obesidade 43

4.3 Estudo Morfológico 43

4.3.1 Processamento histológico 44

4.4 Análise Morfológica Semiquantitativa 45

4.5 Antropometria, Composição Corporal e Parâmetros Bioquímicos.....46

4.6 Análises Estatísticas 46

4.6.1 Variáveis estudadas em pacientes sem obesidade.....46

4.6.2 Variáveis estudadas em com obesidade 46

4.6.3 Análise Estatística 47

4.7 Considerações Éticas.....47

5. RESULTADOS.....48

5.1 Dados Antropométricos, Composição Corporal e Parâmetros Bioquímicos 48

5.1.1 Fibrose nos Depósitos Adiposos Subcutâneos entre Mulheres com e sem obesidade.....49

5.1.2 Fibrose nos Depósitos Adiposos TASA de Grupo Sem Obesidade.....50

5.1.2 Fibrose nos Depósitos Adiposos TASA e TAV de Mulheres Com Obesidade 52

6. DISCUSSÃO 56

7. CONCLUSÕES 61

8. REFERÊNCIAS.....62

9. ANEXOS 72

1. INTRODUÇÃO

A obesidade humana já foi considerada uma condição de saúde e beleza, especialmente no caso das mulheres, retratadas por artistas como exemplos dos padrões vigentes à época, como ocorreu na Idade Média. No entanto, a partir da metade do século passado, tem sido uma preocupação mundial destacada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como uma doença letal visto sua cronicidade e seu aspecto progressivo (JENSEN, 1997).

A obesidade não exigia tratamento porque não era considerada como uma doença. Era vista apenas como descuido, maus hábitos alimentares, falta de atividade física, entre outras causas. No entanto, nas últimas décadas, especialmente a partir do final do século XX e início do século XXI, houve o reconhecimento dos males que poderia ocasionar à saúde, tornando-se um problema de saúde pública, que é independente do estrato social, relacionada diretamente com padrões comportamentais ligados à ingestão calórica e ao baixo gasto energético, além de problemas associados às questões da taxa metabólica.

Após constatados os danos que a obesidade traz à saúde, a OMS tem chamado a atenção para o contínuo aumento desses casos na população. Caracterizada como uma doença, com sua epidemiologia distribuída por todo o planeta, que, além de dar origem a vários problemas de natureza estética, fisiológica, causa, também, diversas doenças, como prevalência de *diabetes mellitus* (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

A obesidade é uma doença crônica, com prevalência crescente, que requer estratégias eficientes para prevenção e tratamento. Essa doença possui etiologia complexa e sua manifestação depende tanto de fatores genéticos quanto ambientais. Além disso, a obesidade é fator de risco para o desenvolvimento de múltiplas comorbidades, constituindo-se em um grave problema de saúde pública (WHO, 2000).

A distribuição global da obesidade não chega a ser uniforme, pois há locais, como a ilha de Nauru, na Oceania, em que 80% de sua população tem obesidade, e países, como a Somália, na África, em que ainda existe um grande índice de subnutrição, com 75,02% da população passando fome, conforme dados da OMS (2003).

Em 2006, segundo a OMS, havia 1,6 bilhõesão de adultos (idade superior a 15 anos) com sobrepeso e 400 milhões já estariam em faixas de peso para serem considerados obesos, com estimativa, para 2015, de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e taxa de obesos superando 700 milhões. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF – 2002-2003) revelou que 40,6% da população adulta apresentavam sobrepeso e 10,9% já seriam obesos afetando mais as zonas urbanas do que as rurais, demonstrando que, tanto em nível mundial como em nível local, a obesidade é considerada, pela OMS, como um dos dez principais problemas de saúde pública do mundo (WHO, 2014a).

De acordo com esses estudos a obesidade aumentou de 11% para 15%, entre 1989 e 1997, mantendo-se estável desde então. A pesquisa mostra que, em 2010, havia cerca de 17 milhões de obesos no Brasil, o que representa 9,6% da população, e aproximandamente 300 milhões de obesos no mundo, dos quais um terço está nos países em desenvolvimento. A World Health Organization (WHO) considera a obesidade um dos dez principais problemas de saúde pública do mundo, classificando-a como uma doença que merece atenção dos Poderes Públicos (WHO, 2014b).

Devido às repercussões, tanto individual quanto social, que essa situação tem desencadeado, especialmente relacionadas com as questões médicas, psicológicas, sociais e econômicas, somadas ao insucesso das abordagens mais tradicionais para o tratamento da obesidade, como as dietas, o uso de fármacos e, sobretudo, para que seja conseguida uma perda de peso elevada e duradora, há a busca por uma forma que seja mais radical na resolução do aumento de peso. Nesse contexto, são indicados, principalmente para a obesidade dita mórbida (estágio mais grave, com IMC acima de 40 kg/ m^2). Com a possibilidade de resultados de longo prazo, como também da diminuição nos custos dos cuidados relativos à saúde dos indivíduos. Por essa razão, o próprio Sistema Unificado de Saúde (SUS) tem oferecido os procedimentos cirúrgicos a uma parcela significativa da população obesa. A finalidade dessas cirurgias é induzir e manter a perda de peso corporal e, ao mesmo tempo, reduzir as comorbidades comuns em indivíduos obesos, dando-lhes melhor qualidade de vida (MIGUEL, 2009).

No entanto, é importante destacar que o procedimento cirúrgico não é a cura da obesidade, visto que há necessidade de adoção de mudanças comportamentais e acompanhamento clínico com equipe multidisciplinar pelo resto da vida, independente da técnica cirúrgica escolhida. Existem algumas que são mais restritivas que outras – capazes em maior grau de restringir a capacidade gástrica, permitindo a saciedade com menor quantidade de alimentos – e podem ser realizadas tanto por laparotomia (cirurgia aberta) quanto por videolaparoscopia (FLEGAL, 2005).

Estudos evidenciam a disfunção no tecido adiposo e sua relação com a obesidade, a qual aumenta os riscos de diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. Dentre os processos biológicos, inflamação e fibrose são duas vertentes que explicam as consequências metabólicas da obesidade e da lipodistrofia (CHUN, 2012).

A fibrose é uma causa comum de disfunção e falência de órgãos e é definida pelo acúmulo demasiado de componentes de matriz extracelular (MEC), o qual é resultado do desbalanço entre a síntese excessiva de componentes fibrilares e a redução da degradação dessas proteínas (SUN et al., 2013). Estudos recentes sugerem que indivíduos obesos exibem excesso de colágeno depositado em tecido adiposo branco (IBRAHIM, 2011; CHUN, 2012).

A natureza e as consequências desse remodelamento de MEC no processo fibrótico, bem como suas repercussões clínicas vêm sendo estudadas mais recentemente, porém ainda m ser mais bem compreendidas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos Gerais da Obesidade

2.1.1 Etimologia

A palavra é originária do latim, *obesitas*. Segundo Houaiss (2009) significa "[...] excesso de peso caracterizado por uma participação da massa de tecido adiposo superior a 20% no peso total do indivíduo" e, de acordo com as visões que a sociedade tinha e tem do corpo humano, sua associação oscila entre doenças, riqueza e prosperidade, beleza ou mesmo a fertilidade, especialmente no caso das mulheres.

A obesidade é considerada como uma doença crônica multifatorial, na qual a reserva natural de gordura ultrapassa os parâmetros ideais aceitos pela medicina moderna, levando a um aumento da morbidade, "[...] conjunto de causas capazes de produzir uma doença" (HOUAISS, 2009, p.1959), associada à mortalidade, gerando o que se chama de morbimortalidade. Em uma visão simplificada, é o resultado do balanço energético positivo, ou seja, a ingestão alimentar é superior ao gasto energético diariamente produzido.

A obesidade mórbida advém dos estudos da nediez, que dá aspecto brilhante devido à gordura e à pimelose. Do grego, *pimelé* (gordura) e também do grego *ósis*, para designar o processo de doença. Assim, a obesidade mórbida corresponde a um acúmulo exagerado (em diferentes graus) da gordura humana advinda de grande ingestão de alimentos, de doenças que provocam a baixa queima energética ou da associação de ambas as situações.

2.1.2 Aspectos Históricos

A obesidade está sendo interpretada hoje como uma das mais sérias epidemias a serem combatidas pela humanidade, porém nem sempre foi assim. Em seu estudo sobre obesidade, Lana (2011) faz uma análise de um livro sobre a História da Obesidade, de Georges Vigarello[1]. A autora relata como Vigarello descreve as formas de percepção do corpo e, mais especificamente, da gordura corporal. O autor que ela analisa percorre um período da história descrevendo a obesidade pela visão da sociedade em épocas distintas. Assim, durante a Idade Média,

> [...] época em que a gordura corporal é prestigiada. A escassez de alimentos, ocasionada pela dificuldade de distribuição e estocagem, motiva a criação de mitos de fartura. O glutão medieval é assim celebrado por sua saúde e seu vigor. As sanções são dirigidas apenas aos excessos e ao corpo disforme do 'muito gordo' (LANA, 2011, p. 187).

Após séculos de pobreza, a Europa entrou em um período de prosperidade. A população, principalmente aquela das classes mais elevadas, passou a se vestir bem, morar bem, comer bem e, principalmente, comer muito.

A gordura, como sinal de prosperidade e, nas mulheres, de beleza é destacada pelos artistas da época, por exemplo, nos quadros de Peter Paul Rubens (1577-1640), como em *Le jardin d'amour*.

> A compreensão do limite entre o glutão e o excessivamente gordo (ou doente) revela as primeiras tentativas de explicar o que seria a gordura corporal. Já naquela época, há o entendimento de que a gordura protege e dá forma ao corpo humano. A investigação da composição da gordura chama atenção para seu caráter líquido, que umedece o corpo, e também gasoso, que o infla (LANA, 2011, p.187).

Nesse enfoque, em uma visão sociocultural do corpo, Vigarello (2012) investiga a percepção que a transformação da obesidade tem sofrido ao longo do tempo desde a valorização das curvas mais abundantes à magreza extrema, à obsessão pelo corpo esquálido. Faz relatos de como, nos séculos medievais, os glutões, com suas anatomias maciças, vistos como sinal de poderio e ascendência, eram

---

[1] Ver outros trabalhos do cientista social Georges Vigarello, tais como: *História dos Corpos* (2006); *História da Beleza* (2004), entre outros.

transformados depois em símbolos de problemas referentes à saúde ressaltando as tensões sociais entre dominantes e dominados. Lana (2011 p.187) destaca que o supracitado pesquisador

> [...] vem desenvolvendo há alguns anos um programa de pesquisa sobre a história do corpo ocidental. Em síntese, [...] o pesquisador discute o processo sociocultural de aumento da vigilância sobre a gordura nas sociedades ocidentais. A partir de documentos primários muito variados como cartas, retratos, pinturas, narrativas biográficas, mensagens religiosas, fábulas, crônicas, romances e propagandas, o autor recupera as maneiras como o corpo gordo é registrado e debatido ao longo do tempo [...] trabalha com um universo reflexivo relacionado à história sociocultural da alimentação, do corpo e da cosmética. Outro eixo importante para a argumentação do autor é o campo da medicina, fonte de estudos sobre patologias, fármacos, cirurgias e anatomia humana.

O conceito do corpo gordo vai se modificando através dos tempos alterando a predileção ao corpo gordo da Idade Média para a introdução de cuidados com a saúde aliadas a mensagens religiosas, coforme chama a atenção a análise de Lana (2011, p. 187-188):

> [...] as mensagens religiosas de austeridade e os textos médicos alertam para o cuidado com a alimentação, mas ainda com sanções apenas aos casos de gordura muito excessiva. A partir do século XV, nota-se uma mudança no registro dos contornos corporais. Em um gesto inédito, pinturas e miniaturas explicitam contrastes entre corpos, por meio do realismo das silhuetas, que podem atestar o poder dos nobres ou ridicularizar personagens.

A imagem do indivíduo gordo passa a fazer parte do ridículo social, associado à preguiça, indolência, à incapacidade de realização de determinadas. Essas imagens são retratadas em personagens dos autores literários da época. No entanto, uma nova perspectiva corporal passa a ser o ideário de saúde e de elegância. Para Vigarello (2012, p. 48), “O universo de imagens dissemina diferenças segundo aspecto e espessura. O volume do corpo parece existir de outra maneira, impondo seus ‘defeitos’, sugerindo seus excessos”. Com essa posição, entram em cena os discursos médicos que passam a ver o gordo além de sua anatomia, mas também analisando-o em seus aspectos fisiológicos sem, no entanto, ter ainda uma preocupação com registros médicos sobre o peso corporal.

Com o advento do Renascimento e a expansão das artes, há o desejo de expressão artística de corpos reais. Essa é a época em que aparecem registros de regimes com fórmulas que pudessem propiciar o emagrecimento. Por outro lado, a estética exterior passa a fazer uso de objetos que favorecessem o afinamento da silhueta. O período do Iluminismo acentua, sobremaneira, a impotência do corpo gordo e destaca um modelo corporal diverso daquele da Idade Média. Surge, então, o estigma que vem acompanhando a gordura humana e os primeiros aparelhos destinados a medir o peso. O conceito de obesidade ganha conotação de doença, e Vigarello (2012) chama a atenção para a questão social, pois a nobreza e a burguesia têm mais problemas com o peso do que o povo.

É também nessa época que avançam os estudos sobre a anatomia humana com a descoberta das fibras musculares, conforme destaca Lana (2011, p. 188).

> Em relação à anatomia humana, a descoberta das fibras musculares participa da compreensão da impotência do corpo gordo. Junto a isso, as receitas de emagrecimento, que antes eram apareciam de maneira tímida, tornam-se mais difundidas. Sabonetes dissolventes de gordura, purgantes e vinagres são utilizados para que o alimento não permaneça no corpo obeso. Surgem também os tônicos, comercializados pela primeira vez em aproximadamente 1760, os banhos emagrecedores (frios ou quentes) e os exercícios físicos. A preocupação com a alimentação dos obesos consolida-se nos regimes e nas dietas, por meio da indicação de alimentos secos, vegetais estimulantes e diminuição do consumo de carne. Nesse sentido, durante o século XVIII, desenvolve-se pela primeira vez o debate em torno da ingestão de carne.

O século XIX traz maior compreensão do peso e das medidas corporais associada a registros e maior preocupação médica com a questão. Mesmo sem haver balanças que possibilitassem calcular o peso corporal, existe um olhar diferente que mede os corpos, como destaca Vigarello (2012). O citado autor relaciona essa nova forma de ver o peso com a conformação social da época. Por outro lado, há coincidência no período com

> [...] pesquisas no campo da química avançam, e o excesso de peso passa a ser considerado pela primeira vez energia não queimada pelo corpo. Como consequência, os tônicos de emagrecimento, em voga no século XVIII, perdem espaço para o estudo dos alimentos. Açúcar,

> amido, biscoito e pão, antes considerados como inofensivos, são pela primeira vez tratados como inimigos do corpo. A inteligência do estômago e os primeiros sinais da criação de uma ciência da alimentação humana surgem também nessa época (LANA, 2011, p. 189).

A partir da metade do século XIX em diante, os regimes entram na rotina da vida moderna, assim como a vigilância sobre as medidas e o peso do corpo por via das balanças, das comparações entre peso e altura. A maior exposição dos corpos em situações antes muito restritas, como temporadas em praias, mudam bastante a forma de se ver o corpo. Somam-se a tudo isso os avanços tecnológicos que facilitam o aparato médico, como salienta Lana (2011, p.189).

> Os estudos medicinais também avançam no sentido de diferenciar com mais precisão os tipos de obesidade (pequena, média ou grande). Dados como a identificação de obesos na família ou a associação da obesidade a outras doenças (como gota, diabetes ou artrite) distinguem dois tipos de causas da obesidade: a predisposição, no caso da hereditariedade, e a ocasional, no caso do consumo excessivo de alimentos.

Os regimes passam a ser de outra natureza pela descoberta dos valores alimentares o que coincide com o movimento chamado “revolução da magreza”. Há busca contínua por corpos esguios, quase esquálidos e, nos meios médicos, fortalece-se a pesquisa pela cura da obesidade.

> Com isso, surge a preocupação com os primeiros sinais de gordura. Novas estruturas anatômicas são descobertas: a celulite e a gordura localizada, que precisam ser eliminadas. Nessa mesma época, as balanças passam a ser anunciadas como um produto básico de toalete; surgem ainda novas terapias de emagrecimento, como a ginástica de quarto associada ao controle diário da curva de peso. O martírio, indicado por Georges Vigarello [...], refere-se ao tom das narrativas pessoais sobre a obesidade. Inéditas até 1920, as histórias íntimas sobre a vitória contra a gordura ou o testemunho do sofrimento pessoal gerado pela obesidade conduzem o obeso a um lugar de humilhação na sociedade (LANA, 2011, p.189).

Também, entre as novas terapias para o emagrecimento, o uso de anfetaminas é difundido por celebridades (modelos e manequins) com a difusão da magreza como

padrão evoluindo para a “febre” das academias de ginásticas e para o corpo definido.

Com a busca pelas academias e a criação do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado de acordo com o peso e a altura, definem-se definitivamente os parâmetros para sobrepeso e obesidade (leve, moderada, severa). Aparece uma nova patologia, a vigorexia, bigorexia ou transtorno dismórfico muscular (difundida entre os alterofilistas). Ocorre quando o volume e a intensidade de exercício físico praticado por um indivíduo excedem a sua capacidade de recuperação. Pode estar associada a uma autoimagem um tanto distorcida e a um transtorno psicológico similar à anorexia (FELIPPE, 2006).

Porém, mesmo com a mudança de estereótipo da mulher mundial, com a beleza ditada pelas passarelas, e enquanto boa parte das mulheres fecham a boca para entrar no biquíni e fazer bonito no verão, em países como a Mauritânia, no norte da África, o excesso de gordura é quase um requisito de beleza para arrumar um bom casamento. Mas nem sempre a receita vale a pena e as candidatas ao altar podem acabar no hospital (FELIPPE, 2006).

Ainda nesse século, surgiu um método cirúrgico para emagrecimento, hoje já difundido em todo o mundo, a cirurgia bariátrica. A primeira cirurgia bariátrica foi realizada por Kremen e Liner em 1954. Nessa ocasião, o procedimento foi feito com o intuito de promover a redução de peso e foi utilizado o By-Pass (desvio) do intestino. Em 1982, foi feita a inserção de um método cirúrgico que se tornou bastante utilizado ao longo dos anos, a gastroplastia vertical com bandagem. Esse método é simples e com poucas complicações. No início dos anos 90, surgiu um novo tipo cirúrgico que utilizava os mecanismos associados à restrição dos alimentos e a má absorção dos nutrientes. Foi desenvolvido por Rafael Capella. Esse método tem seu nome sendo bastante utilizado atualmente (FLEGAL, 2005; MIGUEL et al., 2011).

A cirurgia bariátrica não tem fins estéticos, por se tratar de uma cirurgia que vai alterar os hábitos e a qualidade de vida do paciente, com o objetivo de fazê-lo ter uma vida mais saudável e longa. Os métodos para o tratamento cirúrgico contra a

obesidade são radicais e devem ser feitos em condições extremas, ou seja, quando o paciente não consegue mais reduzir seu peso sozinho e corre risco de morte devido à obesidade. Portanto existem critérios os quais devem ser respeitados para a realização de uma cirurgia bariátrica. No entanto, permanece como desafio a questão do estudo do obeso saudável (FLEGAL, 2005)

Por outro lado, em um país como Brasil, cujo clima e a cultura favorecem a exposição corporal, as questões estéticas apresentam-se relevantes e associadas a um aumento do número de cirurgias plásticas, como abdominoplastias, lipoaspiração e/ou lipoescultura do contorno corporal.

Existem algumas técnicas consagradas de abdominoplastia. A sua indicação é única a cada paciente examinado. No entanto, todas tendem a obter o melhor resultado estético possível, mantendo sempre uma relação proporcional e estética entre o abdome, o tronco e os membros. Na maioria dos casos, realizamos a plicatura da aponeurose (aproximação) da musculatura abdominal que se encontra afastada, conforme comprovação em trabalho publicado por Nahas e colaboradores (1997) e Passamai de Castro e colaboradores (2013). Dessa maneira, conseguimos uma melhora da silhueta, com uma cintura mais delicada e bem torneada. Porém, para se obter um perfil mais próximo do desejado, podem ser realizadas outras cirurgias em um mesmo tempo cirúrgico, como mamoplastia, prótese de mama ou uma lipoaspiração do contorno corporal.

Definida como técnica em 1977, levando a uma diminuição das cicatrizes causadas para correção do contorno corporal, existe uma grande diferença na lipoaspiração realizada em pacientes homens e em mulheres, devido ao acúmulo diferenciado de gordura entre os sexos. A lipoaspiração vem auxiliar o cirurgião na retirada de pequenas quantidades de gorduras localizadas, principalmente em dorso, flancos abdome e coxas. Podemos extrair em torno de 5 a 7% do peso corporal, devendo sprocedimento sempre ser realizado em um ambiente hospitalar. Após a lipoaspiração, podemos realizar a lipoenxertia da gordura, principalmente nos glúteos, ocasionando um aumento. Outros preenchimentos por gorduras, como na face ou em alguma depressão corporal, também podem ser realizados. Assim como na abdominoplastia, essa cirurgia pode ser associada a outras, como prótese de mama, mamoplastia, abdominoplastia, entre outras.

2.3 Epidemiologia

As condições de vida nos dias atuais, associadas ao consumo progressivo de alimentos industrializados e ao desenvolvimento tecnológico, estresse, deficiências de quantidade e qualidade do sono, fatores metabólicos e sociais, dentre outros, aumentam a diferença entre ingestão calórica e o gasto energético, o que eleva a possibilidade do ganho de peso. Além disso, o crescimento do número de obesos mantém a tendência progressiva, com raras exceções, seja nos países de primeiro , seja nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil (WHO, 2014).

As análises da POF revelaram o aumento da prevalência da obesidade com o avanço da idade, atingindo valores máximos aos 45 a 54 anos para os homens (12,4%), e aos 55 a 64 anos para as mulheres (21,8%), indicando que nelas a questão é mais acentuada e grave. Outra pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2008 e 2009, mostrou que a obesidade atinge 12,4% e 16,9% de homens e mulheres, respectivamente, com idade superior a 20 anos, além de 4,0% e 5,9% de jovens homens e mulheres, respectivamente, na idade entre 10 e 19 anos, portanto, já atingindo a infância (POF 2003).

Atualmente os estudos da OMS revelam que cerca de 700 milhões de pessoas se tornarão obesas em 2015. O excesso de peso não atinge somente as populações privilegiadas, mas também domicílios mais pobres, devido à desinformação sobre alimentação bem como a dificuldade de acesso a alimentos nutritivos, compensada pela ingestão de mais calorias por dia. Assim, a obesidade é vista como uma epidemia mundial, que deve ser tratada como questão sanitária.

O Índice de Massa Corporal (IMC) ou índice de Quetelet é uma das técnicas mais amplamente utilizadas para avaliar a obesidade em estudos epidemiológicos, por basear-se apenas em dados antropométricos, ser de simples aplicação e de baixo custo. O peso em adultos é comumente classificado por esse índice, que é definido como o peso da pessoa em quilos dividido pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2). De acordo com o valor de IMC, a obesidade pode ser classificada em grau I, grau II e grau III (ou grave) e está relacionada com o risco de surgimento de

comorbidades, como o T2DM, e doenças cardiovasculares (WEIGLEY, 1989 / WHO, 2014a) (Tabela 1).

Tabela 1 Classificação do excesso de peso em adultos pelo IMC

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Baixo Peso	< 18,5	Baixo (mas com alto risco para outros problemas clínicos)
Variação Normal	18,5 – 24,99	Médio
Excesso de Peso	≥ 25,0	
Sobrepeso	25,0 – 29,99	Aumentado
Obesidade Grau I	30,0 – 34,99	Moderado
Obesidade Grau II	35,0 – 39,99	Alto
Obesidade Grau III	≥ 40,0	Muito Alto

IMC: índice de massa corporal.
Fonte: WHO (adaptado).

A circunferência da cintura e a relação cintura-quadril são medidas utilizadas para identificar o acúmulo de gordura regional: a obesidade abdominal (androide, conhecida como “maçã”) ou a inferior (ginoide, conhecida como “pera”, caracterizada pela deposição de gordura em torno dos quadris, coxas e nádegas) (Figura 1). Apesar de homens e mulheres poderem apresentar os dois tipos de distribuição corporal de gordura, o padrão androide é mais comumente encontrado nos homens, enquanto o padrão ginoide é o mais frequente entre as mulheres. O padrão de distribuição corporal é uma observação importante, pois a obesidade abdominal está relacionada com o aumento do risco de doenças, principalmente, as cardiovasculares (VAGUE, 1947; KARASTERGIOU et al., 2012). No entanto, o surgimento de comorbidades pode acontecer tanto na obesidade androide quanto na ginóide, dependendo do grau de obesidade apresentado e de cada indivíduo (Figura 1).

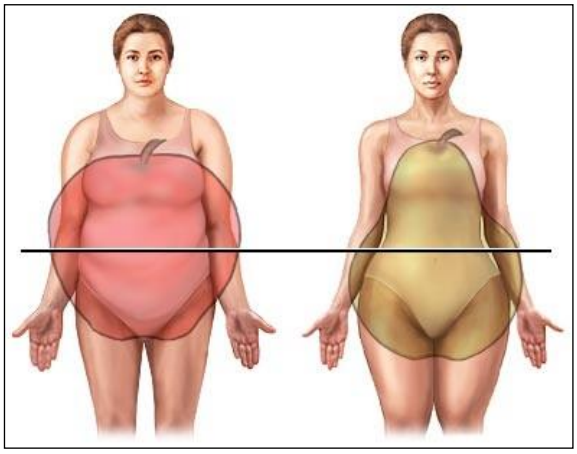

Figura 1: Distribuição de gordura corporal.
À esquerda, forma andróide (maçã) e ginóide (pêra), à direita.
Fonte: ADAM, 2012 (adaptado).

A mudança no estilo de vida da população mundial, caracterizada por uma diminuição da atividade física, devido à natureza cada vez mais sedentária de muitas formas de trabalho, aos novos modos de transporte e à urbanização crescente (WHO, 2012a), contribui fortemente para o aumento do excesso de peso. Esse fato explica a prevalência elevada da obesidade em países com renda alta, e o rápido aumento dessa doença nos países em desenvolvimento, principalmente se levarmos em conta que o genoma humano evoluiu no sentido de economizar energia (NEELS, 1971).

2.4 Aspectos Anatômicos do Abdome

2.4.1 Embriologia da Parede Abdominal

Os músculos abdominais têm origem segmentária nos somitos torácicos inferiores e lombares superiores. Nascem por diferenciação das células de miótomos que sofrem multiplicação e migração em direção à somatopleura. Com o desenvolvimento, as fibras musculares adjacentes se fundem e sofrem laminação em camadas. A última etapa é a substituição da parte das áreas musculares em fáscias, ligamentos e aponeuroses.

Durante a terceira semana, o mesoderma do embrião humano inicia um processo conhecido por segmentação ou metamerização. Consiste na segmentação da massa mesodérmica axial em 40 pares de somitos os quais irão formar as vértebras, costelas e os músculos do pescoço e tronco. Cada somito se diferencia em: miótomo, que origina os músculos estriados, esclerótomo, o esqueleto e dermatômero, parte da derme. Enquanto a epiderme tem origem na ectoderme, a derme e o tecido adiposo subcutâneo têm origem mesodérmica (MOORE, 2011).

O mesentério (do grego *μεσεντέριον*) é um ligamento em forma de leque que dá suporte ao jejuno e ao íleo. Faz parte do peritôneo e é formado por tecido conjuntivo denso extraperitoneal, vasos sanguíneos, nervos, vasos e gânglios linfáticos. Na fase embrionária, o peritônio é divido em dois pelos mesentérios ventral, que gradualmente desaparece deixando apenas a parte caudal do intestino anterior, e o dorsal (MOORE, 2011). Em pessoas corpulentas, o mesentério, assim como o

omento, contém uma quantidade excessiva de gordura. Esse aumento de peso do tecido mesentérico tende a alongá-lo irregularmente, predispondo a uma hérnia (MOORE, 2011).

2.4.2 Anatomia da Parede Abdominal

O abdome, parte do tronco situada entre o tórax e a pelve, forma a parte superior e principal da cavidade abdominopelvica, abrigando a maioria dos órgãos do sistema digestório e do sistema urogenital. A contenção anterolateral, superior e inferior é realizada pelas paredes musculoaponeuróticas, diafragma e músculos da pelve, respectivamente (AGUR, 2009).

A parede abdominal é composta por nove camadas: pele, tecido celular subcutâneo, fáscia superficial, músculo oblíquo externo, músculo obliquo interno, músculo transverso do abdome, fáscia endoabdominal ou fáscia transversalis, tecido adiposo pré-peritoneal e o tecido areolar, além do peritônio. Embora contínua, é subdividida em paredes: anterior direita, esquerda e posterior, para fins descritivos. A parede é musculoaponeurótica, exceto a parede posterior, que inclui a região lombar da coluna vertebral. O limite entre a parede anterior e a lateral é denominado parede abdominal anterolateral, que é formada por pele e tecido subcutâneo (tela subcutânea), composto principalmente por gordura, músculos, suas aponeuroses e fáscia muscular, gordura extraperitoneal e peritônio parietal (MOORE, 2011).

O tecido subcutâneo da maior parte da parede contém uma quantidade de gordura variável e é um depósito de gordura importante. O Tecido Adiposo Subcutâneo Abdominal (TASA) é uma camada com muitos centímetros de espessura nos pacientes de obesidade mórbida, formando uma ou mais dobras flácidas (AGUR, 2009).

Nas porções superiores da parede abdominal, o TASA é mais fino, enquanto caudalmente ele se torna mais expesso, com características especiais. Na parte baixa, são bem evidentes três camadas: uma de tecido adiposo superficial, a fáscia areolar (de Camper), a outra profunda com menos tecido gorduroso, a fáscia lamellar (de Scarpa) e, entre as duas camadas, a fáscia superficial ou intermediária.

Esta fáscia superficial forma uma membrana que adquire muitas vezes aspecto aponeurótico (AGUR, 2009).

2.4.3 Cavidade Abdominal

Ao penetrar a cavidade abdominal, após atravessar as estruturas da parede abdominal, encontramos, na face interna da parede abdominal, um revestimento realizado por lâminas membranáceas e areolares, de espessura variável denominada fáscia parietal do abdome (ou endoabdominal). O revestimento brilhante da cavidade abdominal, o peritônio parietal, é formado por uma única camada de células epteliais e tecido conjuntivo de sustentação, que está situado internamente à fáscia transversal, separado dela por uma quantidade variável de gordura extraperitoneal.

O omento é uma extensão ou prega de peritôneo em duas camadas que vai do estômago e da parte proximal do duodeno até os órgãos adjacentes na cavidade abdominal. É dividido em omento maior e omento menor. O omento maior é uma prega peritoneal proeminente, que possui quatro camadas e pende como um avental da curvatura maior do estômago e da parte proximal do duodeno. Após descer, dobra-se de volta e se fixa à superfície anterior do colo transverso e seu mesentério. O omento menor é uma prega peritoneal muito menor, dupla, que une a curvatura menor do estômago e a parte proximal do duodeno ao fígado. Também une o estômago a uma tríade de estruturas que seguem entre o duodeno e o fígado na margem livre do omento menor (Figura 2) (WRONSKA; KMIEC, 2012).

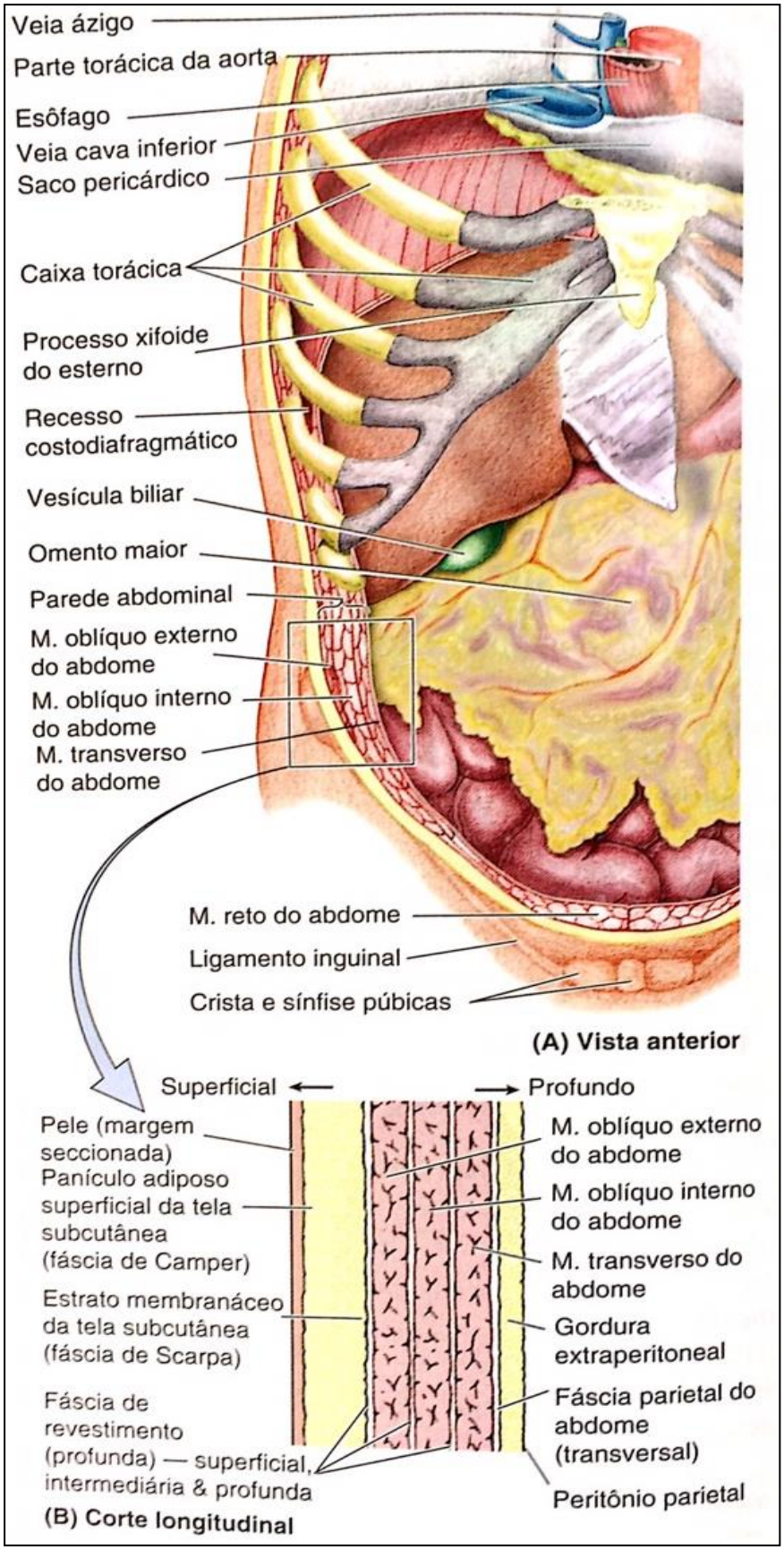

Figura 2: Desenho esquemático da anatomia abdominal. (**A**) vista anterior do abdome, (**B**) vista longitudinal das camadas que revestem o abdome.
Adaptado: Moore, 2011.

2.5 Tecido Adiposo

2.5.1 Adipócito

Os adipócitos são células que armazenam gorduras e que regulam a temperatura corporal. Essas células fazem parte do tecido adiposo, que, por sua vez é classificado histologicamente em tecido conjuntivo. Acredita-se que os adipócitos evoluam a partir de células do tipo fibroblasto (Figura 3), tanto no desenvolvimento normal de um mamífero quanto em várias doenças, como na distrofia muscular, quando as células musculares morrem e são gradualmente substituídas por tecido conjuntivo adiposo (DIVOUX; CLÉMENT, 2011).

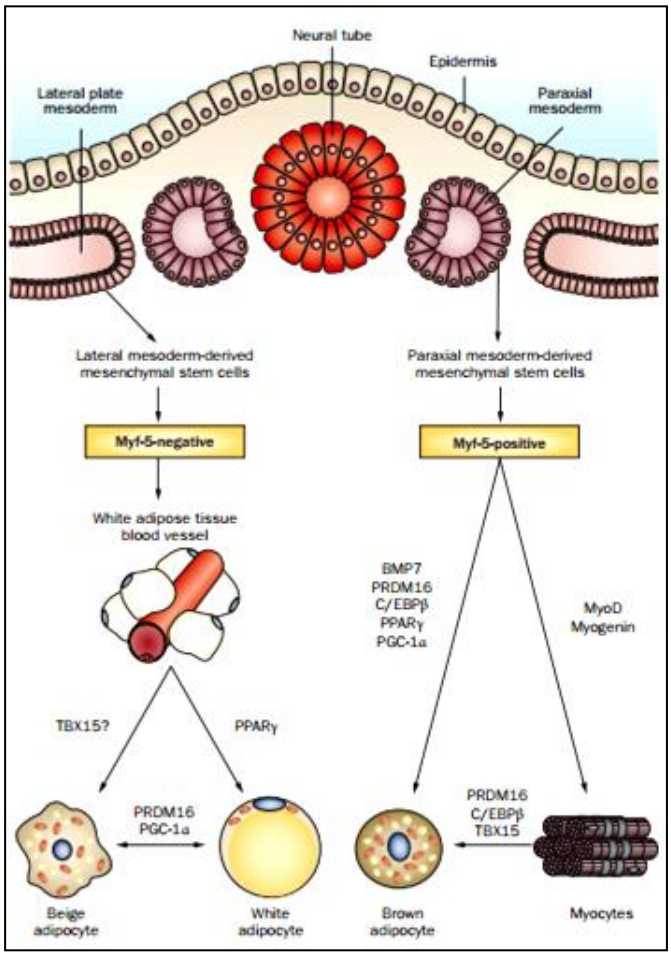

Figura 3: Origem e desenvolvimento de células do tecido adiposo branco e marrom.
Adipócitos brancos e beges são derivados do mesoderma lateral myf-5-negativo, enquanto adipócitos marrons são derivados do mesoderma paraxial myf-5-positivos.
Adaptado: Hassan et al., 2012.

A diferenciação em células desse tipo inicia-se com produção de enzimas específicas, seguida da acumulação de gotículas de gordura, que logo se juntam e aumentam o tamanho da célula, distendendo uma borda de citoplasma em volta a uma massa de lipídio. Um dos principais hormônios que participam desse processo é o Hormônio do Crescimento (GH), que não é o único. Os precursores de células adiposas, que foram estimulados pelo hormônio de crescimento, tornam-se sensíveis ao fator de crescimento-1 do tipo insulina (IGF-1), o qual estimula a proliferação de células adiposas em diferenciação.

2.5.2 Estrutura Molecular do Adpócito

Além de seu papel de regulação da temperatura corporal, armazenamento de gordura no corpo, uma das funções dos adipócitos é a estruturação do arcabouço celular. Cada célula adiposa armazena determinada quantidade de gordura e, em geral, são capazes de reter gorduras até dez vezes o seu tamanho. Quando é ultrapassado o limite de armazenamento de uma célula adiposa, ocorre a criação de uma nova célula no tecido adiposo. Portanto, o tecido adiposo acompanha o desenvolvimento do corpo humano desde a infância até a idade adulta (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006; MORENO-NAVARRETE; FERNÁNDEZ-REAL, 2012).

O tecido adiposo branco é caracterizado por seus adipócitos grandes, esféricos e uniloculares, envolvidas por uma matriz extracelular rica em colágeno, além de ser bastante vascularizado. Em adipócitos maduros, uma grande gotícula de gordura preenche quase todo o volume celular, sendo delimitada somente por uma monocamada lipídica reforçada por proteínas estruturais (OHSAKI et al., 2009). Outros componentes do tecido adiposo são as fibras nervosas e as células do estroma, como os pré-adipócitos, células endoteliais, fibroblastos, leucócitos e macrófagos, bem como células-tronco mesenquimais (Figura 4).

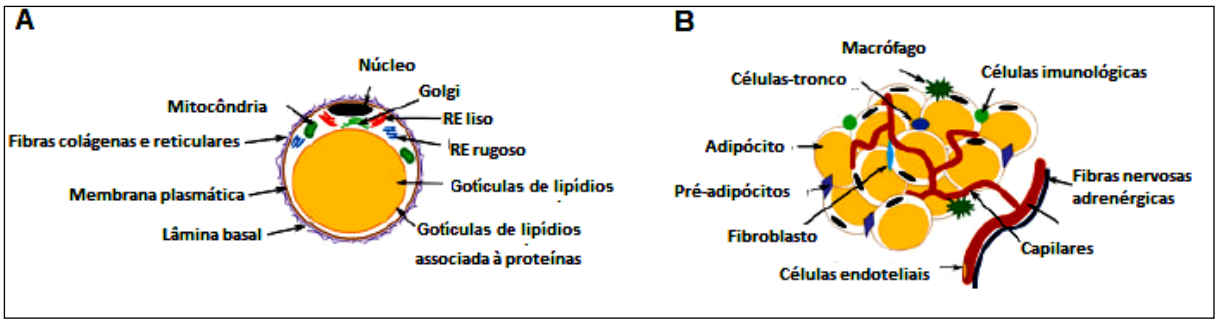

Figura 4: Estrutura do adipócito unilocular (A) e do tecido adiposo branco (**B**). RE: Retículo endoplasmático.
Adaptado: Wronska; Kmiec, 2012.

Uma molécula de gordura é composta por três moléculas de ácidos graxos presas ao glIcerol por ligações de éster. Os triglicerídeos (triglicerois) não possuem carga e são insolúveis em água, formando gotículas de citosol. O glicogênio é a primeira fonte de energia do organismo. Ele é a principal forma de armazenagem de carboidratos em células de vertebrados (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

Os triglicerídios transportados na corrente sanguínea, por quilomícrons e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), sofrem ação da lipoproteína lipase (LPL), liberando ácidos graxos e glicerol. A LPL é produzida nos adipócitos, secretada para as células endoteliais adjacentes e se encontra ancorada na face lumial do endotélio capilar de vários tecidos extra-hepáticos. (KARASTERGIOU et al., 2012).

Os ácidos graxos liberados são captados pelos adipócitos, ativados a acil-coenzima A e transferidos ao glicerol. Um intermediário essencial para a reesterificação é o glicerol-3-fosfato, formado a partir do catabolismo da glicose na via glicolítica, pois os adipócitos não são capazes de fosforilar o glicerol endógeno, já que não possuem a respectiva quinase. Assim, as células adiposas precisam de glicose para que ocorra a biossíntese dos triglicerídios. Os triglicerídios armazenados são hidrolisados a ácidos graxos e glicerol, sofrendo ação das enzimas triacilglicerol lipase e lipase hormônio sensível (KARASTERGIOU et al., 2012) (Figura 5).

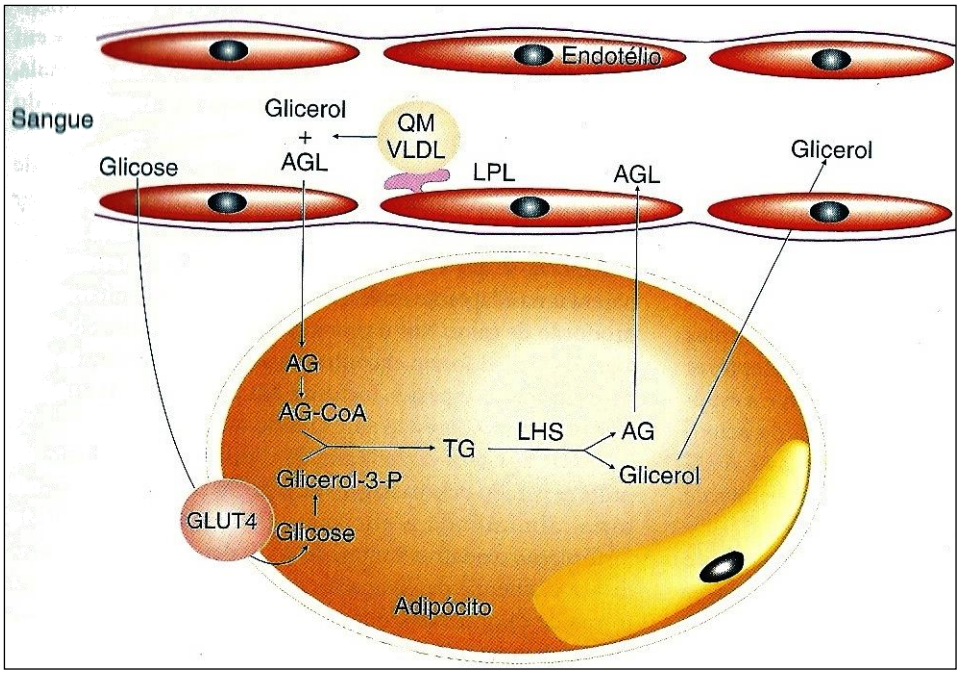

Figura 5: Esquema simplificado da síntese e degradação de triglicerídeos nos adipócitos.
TG: Triglicerídios. QM: Quilomícrons. VLDL: Lipoproteínas de densidade muito baixa. LPL: Lipoproteína lipase. LHS: Lipase hormônio sensível. AG: Ácidos graxos. LHS: Lipase hormônio sensível.
Adaptado: Carvalho; Collares-Buzato, 2005.

Os triglicerídios estão continuamente sendo hidrolisados e ressintetizados no adipócito. O glicerol derivado da lipólise é liberado na corrente sanguínea e reutilizado no fígado. A maior parte dos ácidos graxos formados na lipólise será reesterificada se o glicerol-3-fosfato for abundante, como no período pós-prandial. Em contraste, se o glicerol-3-fosfato estiver escasso em virtude do baixo aporte de glicose para os adipócitos, por exemplo, no jejum ou no T2DM, os ácidos graxos serão liberados na corrente sanguínea. Assim, a captação da glicose pelo adipócito é um importante determinante do destino dos ácidos graxos do adipócito, isto é, se eles serão liberados para o sangue ou reesterificados intracelularmente. A insulina é o principal estimulante da captação de glicose pelos adipócitos para a lipogênese, enquanto as catecolaminas e o glucagon estimulam a lipólise (KARASTERGIOU et al., 2012).

2.5.3 Adipócitos Constituintes dos Tecidos Adiposos Branco e Marrom

O tecido adiposo marrom (TAM), que também conhecido como tecido adiposo multilocular, é formado por células que contêm várias gotículas de gordura, ou seja, possui vários vacúolos de gordura e várias mitocôndrias. Sua cor castanha é devido à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias, que fazem gerar energia mais rápido que o tecido unilocular.

Sua principal função é a geração de calor, funcionando como “blocos de aquecimento”. São capazes de reanimar animais em hibernação e proteger as áreas sensitivas de recém-nascidos humanos do frio, pois, nessas células, a maior parte da energia de oxidação é dissipada, preferencialmente, na forma de calor do que pela conversão de Adesosina Trifosfato (ATP) (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006; MORENO-NAVARRETE; FERNÁNDEZ-REAL, 2012).

Porém, as células da gordura marrom possuem, na membrana interna de grandes mitocôndrias, uma proteína transportadora especial, que permite aos prótons se moverem a favor do seu gradiente eletroquímico sem ativar a ATP sintase. Como resultado, as células oxidam os seus estoques de gordura em um ritmo rápido e produzem mais calor que ATP, realizando assim os “blocos de aquecimento” (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006; MORENO-NAVARRETE; FERNÁNDEZ-REAL, 2012).

Tecido adiposo branco (TAB), conhecido como tecido adiposo unilocular, ou tecido adiposo comum ou amarelo é o principal armazenador de lipídio do organismo para a geração de energia em forma de ATP. O principal lipídio armazenado é o triglicerídeo, formado pela síntese a partir da glicose. É denominado unilocular porque suas células de gordura apresentam somente uma gotícula predominante em seu citoplasma. A variação da coloração desse tecido deve-se à variação de carotenoides dissolvidos na gordura a depender também da dieta do indivíduo (ARNER et al., 2010).

Desde o nascimento, a camada dessa gordura é disposta de modo uniforme, porém, com o passar da idade, a puberdade e com a idade adulta, ela sofre influência de hormônios, podendo ser regulada por eles. A leptina e adiponectina, assim como VEGF e os hormônios sexuais, como estrógeno, progesterona e testosterona, são

exemplos de alguns hormônios que atuam na regulação desse tecido adiposo, tanto em sua distribuição pelo corpo, como na regulação de sua quantidade de armazenamento, após a idade adulta (ARNER et al., 2010).

2.5.4 Os Diferentes Depósitos de Tecido Adiposo Branco

Desde o século passado, Vague (1947) notou que o padrão de distribuição da gordura corporal exercia efeitos sobre a saúde dos indivíduos. Ele observou que a obesidade androide era mais associada ao diabetes e a doenças cardiovasculares que a obesidade ginoide. Desde então, estudos mostraram que, em humanos, o TAB apresenta diferenças de metabolismo, conforme a localização anatômica, e que os diferentes depósitos desse tecido exercem maior impacto sobre o desenvolvimento e a progressão de doenças metabólicas do que a massa total de gordura (WAJCHENBERG et al., 2000; TCHERNOF A et al., 2006; DESPRÉS, LEMIEUX, 2006).

A distribuição corporal do tecido adiposo branco pode ser dividida em dois depósitos principais: subcutâneo (TAS) e visceral (TAV). O TAV envolve órgãos internos da cavidade abdominal e mediastino, enquanto o TAS consiste em uma camada de gordura sob a pele, chamada de hipoderme, que se acumula principalmente nas regiões abdominal, glútea e femoral (Figura 6). Quantidades menores de TAV são encontradas no mediastino (TAV intratorácico) e em torno de órgãos específicos, como o coração (TAV epicárdico), estômago (TAV epigástrico) e vasos sanguíneos (TAV perivascular) (IOZZO, 2011).

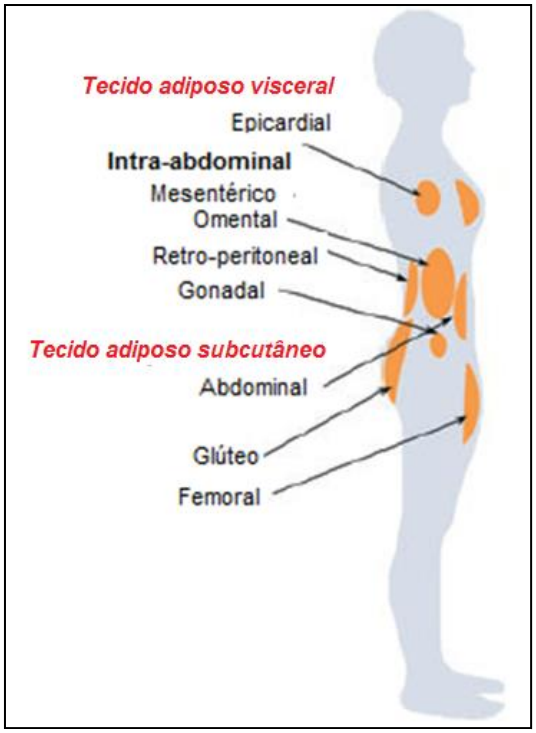

Figura 6: Localização anatômica dos maiores depósitos de tecido adiposo branco visceral e subcutâneo.
Adaptado: Wronska; Kmiec, 2012.

A expansão do tecido adiposo pode ocorrer por hiperplasia, por hipertrofia de adipócitos ou por ambos. A hiperplasia está relacionada com o número de adipócitos maduros que compõem o tecido e depende de adipogênese. A hipertrofia e quaisquer outras alterações no volume e tamanho de adipócitos acontecem em resposta a funções metabólicas típicas, como lipogênese e lipólise. Essa resposta varia de acordo com a necessidade de incorporação e liberação de lipídeos pela célula e com o equilíbrio entre lipólise e lipogênese. Assim, a hipertrofia pode sofrer influência de vários fatores, como estado nutricional, gasto energético e resposta hormonal (QUEIROZ et al., 2009; GRAY; VIDAL-PUIG, 2007).

Tchkonia e colaboradores (2005) descobriram que o TAS é rico em pré-adipócitos de replicação e diferenciação rápidas, e o TAV omental em pré-adipócitos de replicação e diferenciação mais lentas. Esse grupo, em 2007, mostrou que a variação na função dos depósitos de TAB é atribuída, ao menos em parte, a diferenças nas propriedades inerentes dos progenitores das células adiposas.

Em geral, o TAS parece ser mais eficiente na captação direta dos ácidos graxos, apresentar maior atividade da lipase lipoproteica e secretar mais proteínas protetoras cardiometabólicas, como leptina e adiponectina. Já o TAV parece apresentar menor captação de ácidos graxos livres e aumentar a lipólise por

diminuição da sensibilidade à insulina, além de estar relacionado com a maior secreção de adipocinas ligadas a processos pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e fator tumoral de necrose-α (TNF-α) (ALLEN; FEBBRAIO, 2010).

Na obesidade, a expansão tanto de TAS quanto de TAV pode estar relacionada com o risco de desenvolvimento de comorbidades. No entanto, a deposição de gordura ectópica e riscos elevados à saúde são mais fortemente associados à obesidade visceral, como esquematizado na Figura 7, e seus mecanismos ainda não são totalmente conhecidos. Estudos mais recentes indicam que a deposição de gordura em TAS gera um efeito protetor contra lipotoxicidade (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006; WRONSKA; KMIEC, 2012).

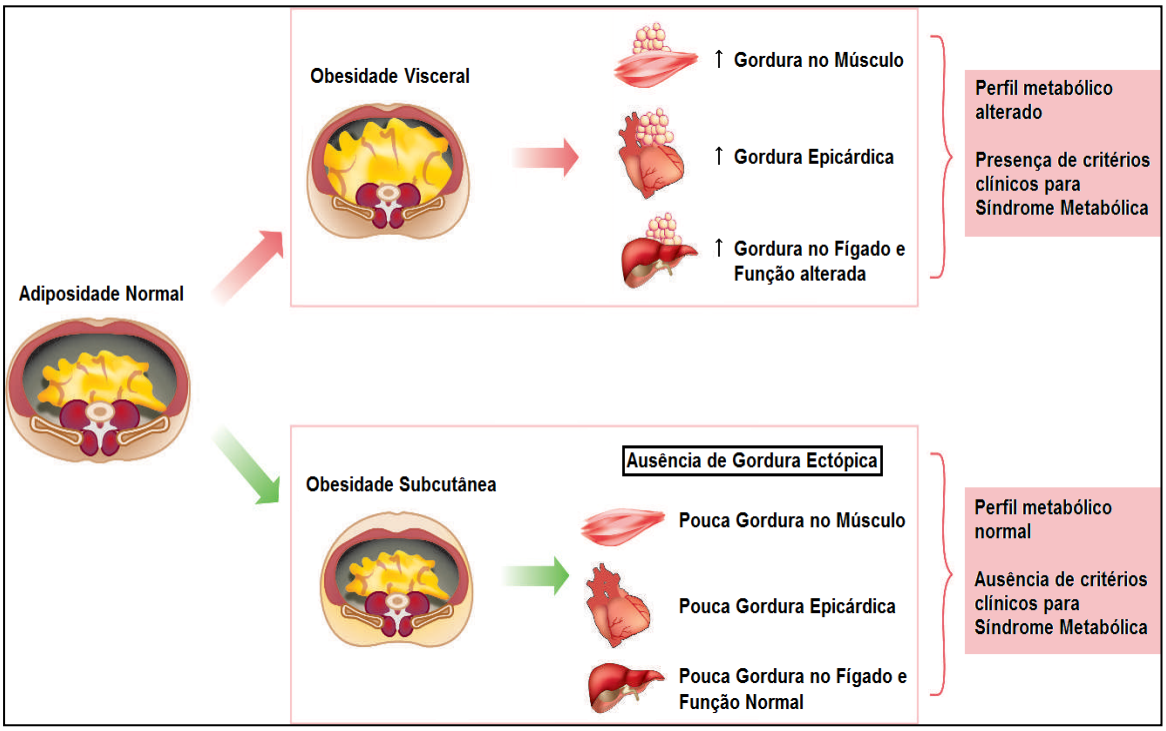

Figura 7: Deposição de gordura ectópica na obesidade visceral e na obesidade subcutânea.
Adapatado: Després; Lemieux, 2006.

Recentemente, Veilleux e colaboradores (2011) corroboraram a hipótese de que a hiperplasia e a hipertrofia são indicadores do perfil metabólico. Eles notaram uma associação entre adipócitos hipertróficos do TAV omental e hipertrigliceridemia, independente do número de adipócitos do TAS, composição corporal e distribuição de gordura. Esses resultados mostraram que a hipertrofia do TAV omental, mas não

a do TAS, parece ser um indicador independente de hipertrigliceridemia em mulheres.

De fato, as evidências sugerem que os adipócitos hipertróficos estão relacionados com um maior risco cardiometabólico. Essa associação parece ocorrer, principalmente, pois os adipócitos hipertróficos: a) promovem hipóxia no tecido, que leva ao recrutamento de macrófagos e, assim, aumento da inflamação (VIRTANEN et al., 2002; KABON et al., 2004; FLEISCHMANN et al., 2005) e b) são associados à expressão de adipocinas pró-inflamatórias (CHEN et al., 2006; HOSOGAI et al., 2007; WANG et al., 2007; YE et al., 2007) (Figura 8).

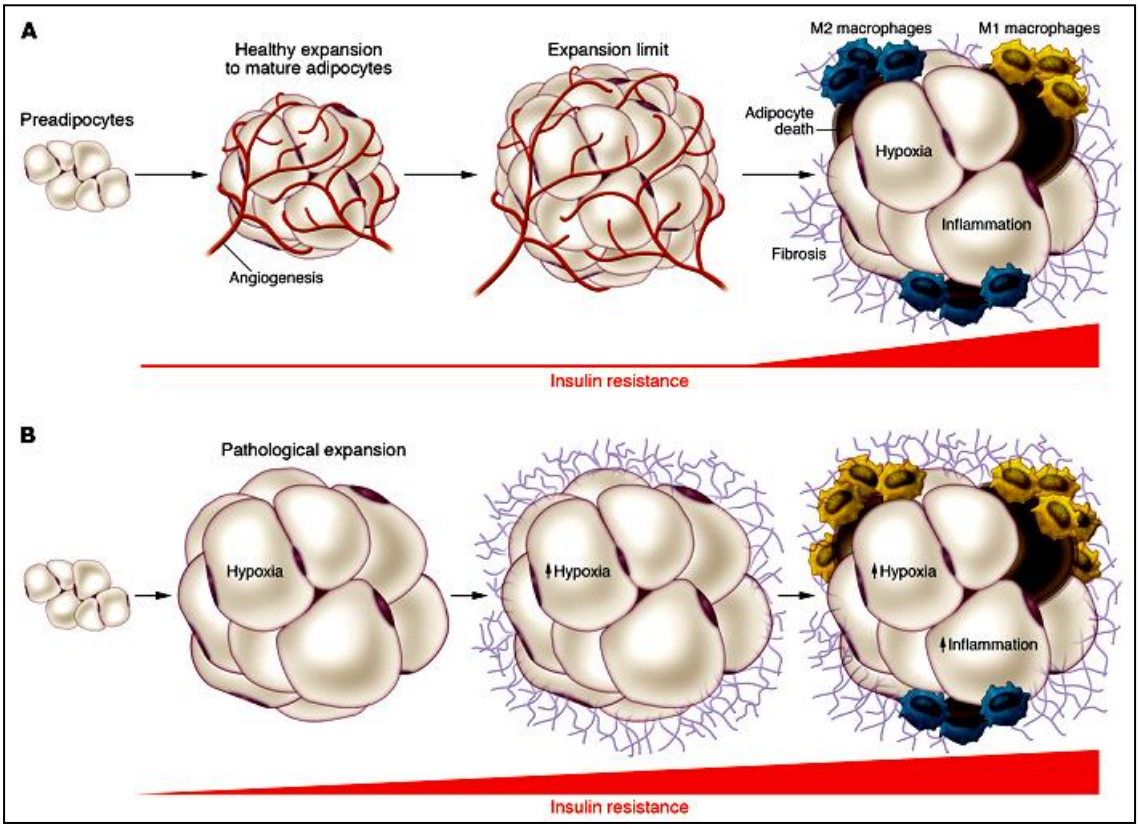

Figura 8: Expansão saudável e patológica do tecido adiposo.
(**A**) Expansão saudável do tecido adiposo consiste em aumento do tecido por recrutamento efetivo de células precursoras adipogênicas juntamente à adequada resposta angiogênica concomitante ao remodelamento de matriz extracelular. (**B**) Em contraste, a expansão patológica consiste em aumento excessivo dos adipócitos pré-existentes, angiogênese limitada e ambiente hipóxico. Como resultado, a proteína induzível por hipóxia-1α (HIF-1α) é ativada que causa a indução de processos fibróticos. Por último, macrófagos do tipo M1 estimulam a inflamação local que fenotipicamente está fortemente associado com resistência à insulina.
Adaptado: Sun et al., 2011.

2.5.5 Fibrose no Tecido Adiposo

A fibrose vem sendo apontada como um marcador de disfunção metabólica no tecido adiposo (DIVOUX et al., 2010; SUN et al., 2013). Os adipócitos encontram-se cerrados em uma rede de proteínas de matriz extracelular (MEC) as quais servem como suporte mecânico e respondem a diferentes eventos de sinalização (KHAN et al., 2009). A MEC é indispensável para a diferenciação e funcionamento do adipócito e, devido ao seu alto grau de flexibilidade e remodelamento, permite ao tecido adiposo uma expansão saudável sem consequências metabólicas adversas (SUN et al., 2013).

Ao longo do curso da obesidade, o aumento na fibrose intersticial em TAB diminui essa flexibilidade da MEC assim como reduz sua plasticidade tecidual, que conjuntamente levam à disfunção dos adipócitos. Uma deposição imperfeita de colágeno está intimamente associada a processos inflamatórios, caracterizados pela presença de macrófagos e de outras células inflamatórias (SUN et al., 2011). De fato, o perfil fenotípico de obesos demonstra superexpressão de colágenos diversos (tipos I, IV, V, VI, VII, VIII e IX).

Em virtude disso, o impacto patológico da fibrose e ainflamação na obesidade têm sido investigados intensivamente ao longo da última década (SUN et al., 2013). É possível que a inflamação crônica não resolvida seja um dos indutores da fibrose (WYNN, 2007), cuja progressão em TAB de indivíduos com obesidade parece instituir uma limitação mecânica para a hipertrofia dos adipócitos e, desse modo, pode promover a deposição ectópica de gordura (SZENDROEDI; RODEN, 2009), ocasionando complicações metabólicas.

Recentemente, Divoux e colaboradores (2010), em um dos poucos estudos que avaliam a fibrose em pacientes com e sem obesidade e nos dois depósitos principais, descreveram que precursores de adipócitos secretam componentes de MEC, os quais sofrem modulação pela presença de macrófagos. A natureza e as consequências desse remodelamento MEC no processo fibrótico, bem como suas repercussões clínicas vêm sendo estudadas mais recentemente, porém ainda precisam ser mais bem compreendida.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a fibrose no tecido adiposo abdominal em relação à presença de obesidade e quanto à localização dos diferentes depósitos: subcutâneo e visceral.

3.2 Objetivos Específicos

a) comparar a fibrose no tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA) de mulheres com e sem obesidade;

b) comparar a fibrose no TASA e no tecido adiposo visceral (TAV) de mulheres com obesidade;

c) Verificar se existe correlação entre a fibrose com as variáveis clínicas antropométricas, composição corporal e perfil pré e pós-cirúrgico.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo observacional do tipo transversal, desenvolvido com amostras de gordura obtidas de pacientes do sexo feminino com obesidade (casos) e sem obesidade (não casos). Todos os serviços hospitalares se localizam na região da Grande Vitória, ES, Brasil. As pacientes denominadas “casos” foram atendidas em um serviço público de cirurgia bariátrica, e as “não casos” foram atendidas em serviços particulares de cirurgia plástica.

4.1 Pacientes sem Obesidade

Em paciente sem obesidade (pacientes com IMC < 30kg/m^2), foram selecionadas 25 pacientes mulheres com idades entre 30 e 55 anos, cuja variação de índice de massa corporal se enquadrava em peso normal (IMC até 25kg/m^2) e em sobrepeso (IMC até 29,9kg/m^2). Essas pacientes foram submetidas à cirurgia plástica da parede abdominal, abdominoplastia, lipoaspiração ou ambas. Antes das cirurgias, foi realizado o estudo da parede abdominal por ultrassonografia em todas as pacientes, como protocolo para avaliação da possibilidade de hérnias na parede abdominal (NAHAS, 2001; van UCHELEN et al., 2001; PASSAMAI de CASTRO et al., 2013).

Foram considerados como fatores de não inclusão: pacientes com risco cirúrgico elevado, ou seja, histórico de trombose, doenças cardiopulmonares sem tratamento, e pacientes com IMC acima de 30kg/m^2.

4.1.1 Procedimentos Cirúrgicos

Para a obtenção das amostras de gordura do grupo não caso, foi firmado um acordo entre os serviços hospitalares de Vitória: o Centro de Cirurgia Plástica e o Vila Velha Hospital, e o Centro de Pesquisa “Isabel Andreatta Lemos Paulo”, da Escola de Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam).

A equipe foi composta por três médicos-cirurgiões dos dois serviços de cirurgia. Os pesquisadores foram previamente orientados a respeito da classificação das

pacientes e método de coleta, assim como da necessidade da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Durante a pré-seleção, as pacientes foram informadas sobre o trabalho e avisadas que seriam entrevistadas por um membro do grupo no momento da internação hospitalar.

As pacientes foram entrevistadas na manhã da cirurgia por um membro da equipe, respondendo ao questionário e assinando o TCLE, na qual permitiam a autorização da coleta de sangue e de parte do tecido adiposo subcutâneo. Para todas as pacientes, assim como para cada cirurgião, foi oferecida uma cópia do TCLE para anexar ao prontuário, e a paciente poderia se retirar do trabalho caso desejasse. Até a presente data não foi recebido nenhum pedido de solicitação para exclusão por parte das pacientes ou pelo médico cirurgião.

As cirurgias ocorreram pela manhã ou no início da tarde. As pacientes seguiam o mesmo procedimento no pré-operatório: jejum por pelo menos oito horas, internação na manhã do procedimento e nenhuma medicação realizada até esse período que pudesse alterar os dados referidos.

Na sala operatória, cerca de 15ml de sangue foram coletados pelo médico anestesiologista. Divididos em três frascos, os quais foram encaminhados para o laboratório de genética da Emescam e para um laboratório particular participante colaborador do projeto, laboratório Bioclínico, para realização dos exames bioquímicos solicitados.

No decorrer da cirurgia, foi realizada uma incisão cirúrgica na região inferior abdominal. Em geral, as cirurgias foram do tipo abdominoplastias ou miniabdome, com ou sem lipoaspiração associada. O plano cirúrgico foi definido pelo cirurgião e por sua paciente, não havendo, em momento algum, a interferência de um membro da equipe de pesquisa. Durante a dissecção do abdome, foi coletada a alíquota de tecido adiposo subcutâneo abdominal.

A alíquota de gordura foi acondicionada em criotubos, congelada em nitrogênio líquido e transportada ao centro de pesquisa, para armazenamento em ultrafreezer -80°C até o momento do processamento histológico.

4.2 Pacientes com Obesidade

Em pacientes com obesidade grau III, obesidade mórbida, foram obtidas amostras de gordura de 36 de pacientes obesas, todas do sexo feminino e com obesidade grau III (IMC maior 40kg/m^2). Todas as pacientes selecionadas foram voluntárias de um protocolo de pesquisa que visava a comparar duas técnicas cirúrgicas do trato digestivo, grupo gastrectomia vertical com anel (GVA; n = 33) e derivação gástrica em Y-de-Roux com anel (DGA; n = 32). Dessas, foram relacionadas 21 pacientes as quais apresentavam todos os exames correlacionados e com as amostras de TASA e TAV (registrado em clinicaltrials.gov - NCT00873405) (MIGUEL et al., 2011).

Neste estudo foram considerados critérios de inclusão: pertencer ao sexo feminino, ser obesa mórbida com IMC de 40 a 45 (inclusive), ter entre 20 e 60 anos de idade (inclusive), e ter fracasso em tratamento conservador da obesidade instituído por um período mínimo de dois anos. Os critérios de não inclusão dessas pacientes foram: nenhuma possuir histórico de doença mental, uso de drogas ilícitas, risco cirúrgico elevado, compulsão por doces e cirurgia anterior no trato digestivo. Além disso, as pacientes não apresentavam doenças inflamatórias, infecciosas e tireoidianas e também não faziam uso de antidepressivos ou drogas antiobesidade durante o período de estudo de cirurgia. As pacientes passaram, antes e após a cirurgia, por uma avaliação clínica, laboratorial, nutricional e cardiovascular. Todas elas tiveram acompanhamento mínimo de um ano e, durante esse período, informações clínicas foram obtidas em entrevistas e análise de seus prontuários.

Na análise histológica, foram incluídas apenas pacientes que não estavam na menopausa (obesidade grau III).

4.3 Estudo Morfológico

Para análises em microscopia óptica (MO), a amostra foi fixada com a solução de paraformaldeído a 4% tamponada em solução fosfato de sódio, pH 7,0. Todo procedimento histológico relativo à microscopia óptica (MO) foi realizado conjuntamente entre o laboratório da Emescam e o Laboratório de Ultraestrutura Celular Carlos Alberto Redins (LUCCAR), do Centro de Ciências da Saúde/ Ufes.

4.3.1 Processamento Histológico

Decorridas 48 horas após a fixação, as amostras identificadas foram alocadas em cassetes histológicos, para processamento histológico em um processador automático de tecidos – histotécnico (*LUPE®, Brasil*) em baterias de desidratação crescente em alcoóis (70%, 80%, 90% e 3 repetições de 100%), passagem em solução álcool-xilol (1:1), diafanização em xilol puro (3 repetições) e inclusão em parafina histológica. Todos os banhos duraram uma hora cada um totalizando um protocolo de 12 horas de inclusão.

O emblocamento do material foi realizado usando-se moldes histológicos de alumínio (dimensões 15 x 15 x 5mm) e os blocos parafinados foram armazenados em geladeira (4°C) até o momento da microtomia.

4.3.2 Cortes histológicos

Foram obtidos cortes de 4µm de espessura usando-se micrótomo rotativo manual (*Leica Biosytems, Germany*), a partir dos quais foram montadas lâminas convencionais para histoquímica para cada paciente. As lâminas foram armazenadas em caixas histológicas, no freezer (-20°C), até a realização da coloração, sendo realizadas uma lâmina para cada paciente.

4.3.3 Coloração

As lâminas foram retiradas do freezer e organizadas em acessórios de vidro para o início da coloração.

A sequência de desparafinização química foi iniciada com o uso de xilol, por três sucessivas passagens, bateria de álcool PA e xilol (1:1) e três passagens em álcool PA – todos em tempos de cinco minutos cada um. Em seguida, as lâminas foram lavadas por três minutos em água corrente e submetidas à coloração por Picrosirius

para análise descritiva dos aspectos morfológicos gerais, bem como para análise descritiva específica para alterações de matriz extracelular.

O protocolo, usando o corante *Picrosirius*, durou uma hora, duas passagens rápidas em água corrente, passagem em álcool PA por três vezes, com solução de álcool-xilol e baterias de xilol PA. Todas as passagens foram realizadas com o tempo de cinco minutos. A montagem final das lâminas foi feita em meio não aquoso DPX [*p-xylene-bis* (*N-pyridinium bromide*)] (*Sigma-Aldrich, USA*).

4.4 Análise Morfológica Semiquantitativa

Para estudo morfológico, as lâminas das pacientes foram fotodocumentadas em microscópio óptico Olympus (*Olympus Corporation, Japan*) com câmera AxioCam (*Carl Zeiss MicroImaging, Germany*) acoplada, em objetiva de 20x. Foram analisados dez campos não consecutivos por lâmina.

As imagens para cada conjunto de fotos foram obtidas pelo *software* AxioVision Imaging System 4.8 (*Carl Zeiss MicroImaging, Germany*). Foi quantificada a porcentagem de fibras colágenas coradas usando-se o programa Adiposoft® (*NIH, USA*) (GALARRAGA et al., 2012), evitando-se áreas com presença de vasos (Figura 9).

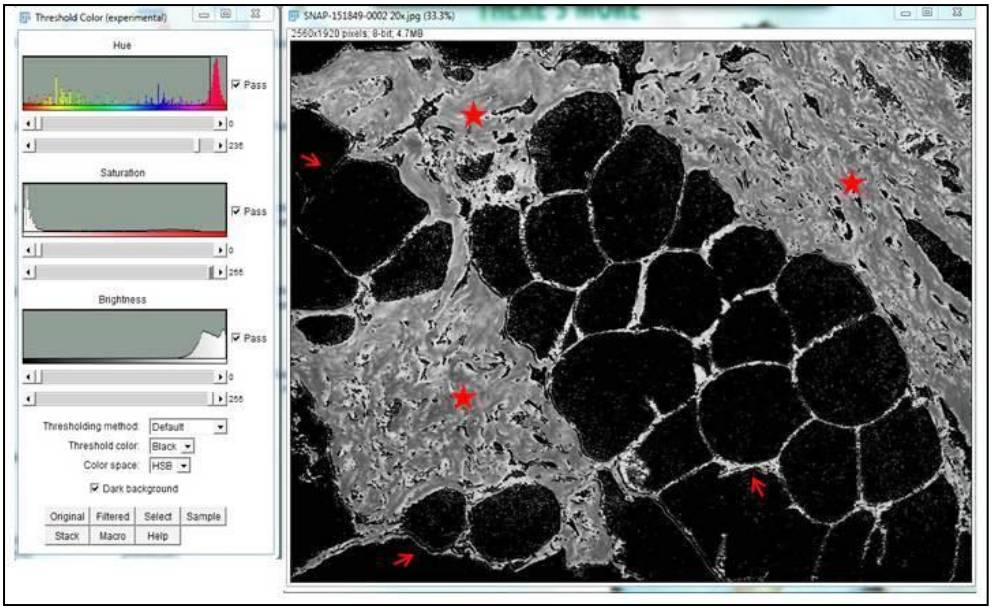

Figura 9: Fotomicrografia evidenciando a área de fibrose tecidual usando-se Adiposoft®
À esquerda, quadro das ferramentas utilizadas para modificar o aspecto original da foto a fim de evidenciar a quantidade de fibras colágenas (★) depositadas ao longo do tecido adiposo (➔). À direita, fotomicrografia demonstrando a inversão de cores para posterior leitura da área relativa à deposição de colágeno.

4.5 Antropometria, Composição Corporal e Parâmetros Bioquímicos

Todas as pacientes foram acompanhadas seguindo os protocolos clínicos multidisciplinares do Programa de Cirurgia Bariátrica, os quais viabilizaram a obtenção dos dados desta pesquisa. Foram analisados dados relativos ao peso corporal (kg), Índice de Massa Corporal (IMC, kg/m²) e circunferência abdominal (cm), bem como porcentagem de gordura corporal (%) e porcentagem de massa magra (%). O excesso de peso foi calculado pela diferença entre o peso das pacientes e o peso ideal, de acordo com a altura. Além disso, também foram verificados dados bioquímicos relativos aos níveis do TOTG, teste de glicemia em jejum, triglicerídeos, colesterol total e frações.

4.6 Análises Estatísticas

4.6.1 Variáveis estudadas em pacientes sem obesidade

A associação do percentual de fibrose no TASA foi analisada com as seguintes variáveis: 1) IMC; 2) WHR (Relação de cintura/ quadril); 3) GLICEMIA; 4) Hb GLICADA; 5) HDL; 6) LDL; 7) TRIGLICERÍDEO; 8) TSH.

4.6.2 Variáveis estudadas em pacientes com obesidade

A associação do percentual de fibrose no TASA e TAV foi analisada com as seguintes variáveis: 1) IMC; 2) WHR; 3) GLICEMIA; 4) Hb GLICADA; 5) HDL; 6) LDL; 7) TRIGLICERÍDEO; 8) TSH; 9) SAT c2; 10) VAT c2; 11) TAT c2; 12) GORDURA TOTAL; 13) SAT; 14) VAT; 15) % GORDURA PRÉ; 16) % GORDURA PÓS; 17) % PERDA DE GORDURA; 18) % MASSA MAGRA; 19) % MASSA MAGRA PRÉ; 20) % MASSA MAGRA PÓS; 21) % GANHO DE MASSA MAGRA; 22) IMPEDÂNCIA PRÉ; 23) IMPEDÂNCIA PÓS; 24) TBM PRÉ; 25) TBM PÓS; 26) GEB PRÉ; 27) GEB PÓS; 28) IL-6 PRÉ (sérico); 29) IL-6 PÓS (sérico); 30) TNF-α PRÉ (sérico); 31) TNF-α PÓS (sérico).

4.6.3 Análise Estatística

Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Os grupos foram analisados em relação ao percentual de fibrose do TASA e idade por meio do Teste Não Paramétrico de Mann-Whitney.

Para estudar a associação do porcentual de fibrose TASA, a TAV e as demais variáveis do estudo, foi obtido o Coeficiente de Correlação de *Spearman* e sua significância. Esse coeficiente é uma alternativa não paramétrica ao Coeficiente Linear de Pearson e varia entre -1 e 1. Quanto mais distante de zero, maior é a força da associação. A abordagem não paramétrica na análise dos dados se justifica pelo número pequeno da amostra em análise. O nível de significância adotado será de 5%, ou seja, se a significância for menor que 0,05 diremos que existe associação estatisticamente significante entre as variáveis.

Os dados foram apresentados em média ± desvio padrão da média. Os testes estatísticos e gráficos foram feitos no *software* SPSS (*USA*). Todos os testes foram bicaudais.

4.7 Considerações Éticas

Foram seguidos os princípios éticos preconizados nas resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) do Ministério da Saúde.

O estudo de pacientes com obesidade foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo CCS/ Ufes (CEP/ CCS/ Ufes, protocolo nº 49/2006 – ANEXO 1) e sem obesidade pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Emescam (Emescam, protocolo nº 110/2011 – ANEXO 2). E também contou com a elucidação a respeito do TCLE (ANEXO 3).

5. RESULTADOS

5.1 Dados Antropométricos, Composição Corporal e Parâmetros Bioquímicos

Foram estudadas 25 pacientes sem obesidade com mediana de idade de 38 anos, 19 brancas (76%), 1 parda (4%), 3 negras (12%). Dessas, 3 (12%) relataram hábito tabagista. Um caso foi associado a etilismo social. A hipertensão arterial sistêmica foi observada em uma paciente, assim como a intolerância a glicose. A prática de exercício físico foi relatada por 14 pacientes (56%). As demais características clínicas das pacientes desse grupo estão na tabela 2.

Tabela 2: Descrição Clínica dos Grupos Estudados.

	Grupo									
	Controle					Obesas				
	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	n	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
TASA fibrose média	25	0,140	45,510	12,251	11,793	21	6,347	56,830	22,102	13,289
TAV fibrose média	0					21	9,080	40,110	16,217	7,599
Idade	25	30	55	39	7	21	21	43	35	6
Peso	25	52,5	78,0	66,2	7,1	21	92,7	139,0	111,6	11,5
Peso pós	0					21	48,8	67,2	57,5	5,2
Altura	25	1,52	1,79	1,64	0,06	21	1,50	1,76	1,63	,07
IMC	25	21,60	28,12	24,42	1,85	21	40,00	44,90	42,12	1,84
Cintura	25	67,0	97,0	79,8	8,5	21	107,0	133,0	119,4	6,0
Quadril	25	86,0	109,0	95,9	6,2	21	118,0	145,0	130,6	8,3
WHR (Rel. Cintura/ Quadril)	25	0,704	0,956	0,831	0,061	21	0,776	1,073	0,917	0,064
Glicemia	25	63,0	98,0	88,1	7,1	21	74,0	320,0	108,6	56,9
Hb Glicada	25	4,00	5,50	4,92	,40	12	4,40	10,20	6,40	1,69
Glicose média Estimada GE	25	68	111	94,3	11,6	0				
HDL	25	28	64	39,1	9,4	21	16	74	41,0	11,6
LDL	25	41,0	122,0	89,3	19,7	21	27,6	289,0	123,5	53,5
Triglicerides	25	19	186	73	42	21	68	410	142	82
TSH	25	0,694	8,948	2,843	2,132	19	0,300	4,560	2,551	1,298
Gordura total	0					21	42,558	72,419	54,820	7,269
SAT	0					21	33,964	56,722	43,461	5,876
VAT	0					21	8,496	15,697	11,359	2,036
%Gordura pré	0					21	41,0	52,1	49,0	2,6
%Gordura pós	0					21	20,5	38,5	31,2	4,8
% Perda de gordura	0					21	-288,440	-72,027	-182,07	59,436

					5	
%Massa magra pré	0	21	47,9	59,0	51,0	2,6
%Massa magra pós	0	21	61,5	79,5	68,8	4,8
TBM pré	0	21	1447	2055	1788,5	171,7
TBM pós	0	20	1335	1858	1598,9	148,0
GEB pré	0	21	2171	3083	2665,3	254,8
GEB pós	0	20	2003	2842	2423,9	251,6
IL-6 pré (sérico)	0	21	0,000	6,342	2,139	2,022
IL-6 pós (sérico)	0	14	-0,360	3,695	0,851	1,327
TNF-α pré (sérico)	0	14	-0,258	3,881	1,034	1,030
TNF-α pós (sérico)	0	14	-0,334	25,718	2,151	6,808

5.1.1 Fibrose nos Depósitos Adiposos Subcutâneos entre Mulheres com e sem Obesidade

A partir dos testes estatísticos realizados, a comparação das idades entre ambos os grupos não se mostrou diferente (p=0,138) (Tabela 3, Figura 10a), enquanto a comparação do percentual de deposição de colágeno de amostras de TASA entre o grupo de mulheres sem obesidade e o grupo de mulheres com obesidade demonstrou diferença (p<0,006) (Tabela 3, Figuras 10b e 11)

Tabela 3: Estatísticas descritivas de comparação do percentual de fibrose no TASA e idade entre os grupos

	Grupo	n	Mínimo	Máximo	Média	*p*
TASA Fibrose média	Não caso	25	0,14	45,51	12,25	**0,006**
	Caso	21	6,35	56,83	22,10	
Idade	Não caso	25	30	55	39,2	0,138
	Caso	21	21	43	35,0	

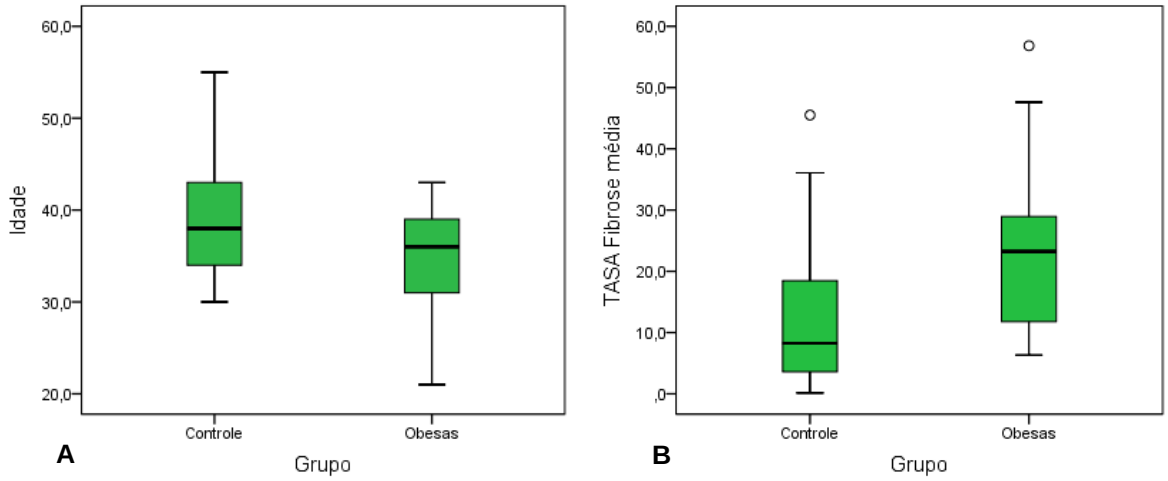

Figura 10: Comparação da idade das pacientes dos grupos (A) e comparação do percentual de fibrose nos grupos estudados (B).

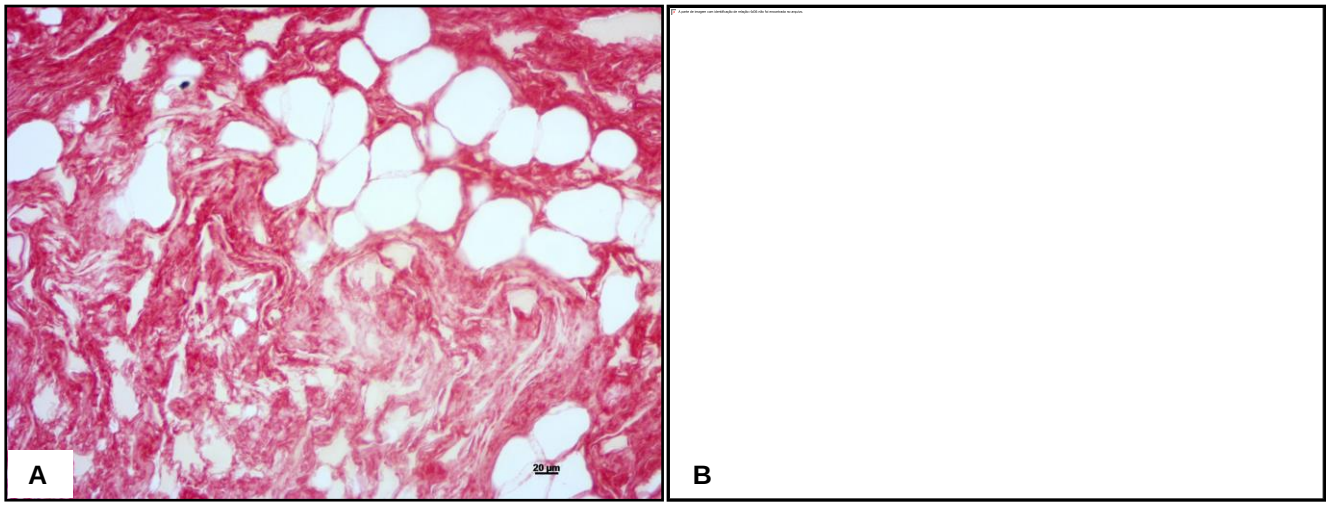

Figura 11: Comparação entre as diferentes matrizes extracelulares de pacientes com obesidade e sem obesidade.

(**A**) Fotomicrografia de amostra de paciente com obesidade podendo ser observado os adipócitos circundados por fibras colágenas (coradas em vermelho) sendo evidente sua intensa deposição, (**B**) Fotomicrografia de amostra de paciente sem obesidade com notável diferença entre o arranjo de matriz. **Coloração por Picrosirius, barra de escala = 20µm.**

5.1.2 Fibrose nos Depósitos Adiposos TASA de Grupo sem Obesidade

A tabela 4, a seguir, exibe o Coeficiente de Correlação de *Spearman* (R) e sua significância para a variável TASA e demais adotadas. Em todos os casos do grupo controle nenhuma das variáveis em análise possui associação estatisticamente significante com a TASA.

Tabela 4: Correlação entre o percentual de fibrose de TASA e variáveis clínicas do grupo controle

		TASA Fibrose média
TASA Fibrose média	r	1,000
	Significância	
	n	25
IMC	r	0,014
	Significância	0,948
	n	25
WHR (Rel. Cintura/ Quadril)	r	0,126
	Significância	0,549
	n	25
Glicemia	r	0,241
	Significância	0,247
	n	25
Hb Glicada	r	0,176
	Significância	0,400
	n	25
HDL	r	-0,163
	Significância	0,436
	n	25
LDL	r	0,080
	Significância	0,702
	n	25
Triglicerides	r	0,067
	Significância	0,749
	n	25
TSH	r	-0,105
	Significância	0,616
	n	25

5.1.2 Fibrose nos Depósitos Adiposos TASA e TAV de Mulheres com Obesidade

A diferença de fibrose entre os depósitos de TASA e TAV foi observada apenas em mulheres pardas e negras com obesidade (p<0,012). A tabela a seguir apresenta o Coeficiente de Correlação de *Spearman* e sua significância para a TASA, TAV e as demais variáveis do estudo para o grupo de mulheres obesas.

Tabela 5: Correlação entre o percentual de fibrose em TASA e TAV e variáveis clínicas no grupo de mulheres com obesidade.

		TASA Fibrose média	TAV Fibrose média
IMC (n=21)	r	0,523	0,226
	Significância	**0,015**	0,325
Cintura (n=21)	r	0,11	0,406
	Significância	0,636	0,068
Quadril (n=21)	r	-0,063	0,279
	Significância	0,786	0,221
WHR (Rel. Cintura/ Quadril) (n=21)	r	-0,026	-0,026
	Significância	0,911	0,911
Glicemia (n=21)	r	-0,313	-0,173
	Significância	0,167	0,453
Hb glicada (n=12)	r	-0,744	-0,196
	Significância	**0,006**	0,54
Insulina (n=14)	r	0,205	-0,251
	Significância	0,482	0,387
HDL (n=21)	r	0,17	0,304
	Significância	0,463	0,18
LDL (n=21)	r	0,065	-0,491
	Significância	0,78	**0,024**
Triglicerídeos (n=21)	r	-0,56	0,021
	Significância	**0,008**	0,929
TSH (n=19)	r	-0,2	-0,004
	Significância	0,412	0,989
SAT c2 (n=21)	r	0,4	0,242
	Significância	0,072	0,291
VAT c2 (n=21)	r	-0,264	0,187
	Significância	0,248	0,417
TAT c2 (n=21)	r	0,084	0,230

	Significância	0,716	0,316
Gordura total (n=21)	r	-0,013	0,627
	Significância	0,955	**0,002**
SAT (n=21)	r	0,303	0,497
	Significância	0,182	**0,022**
VAT (n=21)	r	-0,11	0,49
	Significância	0,634	**0,024**
%Gordura pré (n=21)	r	0,546	0,221
	Significância	**0,01**	0,336
%Gordura pós (n=21)	r	0,175	-0,055
	Significância	0,447	0,814
% Perda de gordura (n=21)	r	-0,257	0,453
	Significância	0,26	**0,039**
%Massa magra pré (n=21)	r	-0,546	-0,221
	Significância	**0,01**	0,336
%Massa magra pós (n=21)	r	-0,175	0,055
	Significância	0,447	0,814
%Ganho de massa magra (n=21)	r	0,073	0,184
	Significância	0,754	0,424
Impedância pré (n=21)	r	0,161	-0,184
	Significância	0,485	0,425
Impedância pós (n=20)	r	0,202	-0,158
	Significância	0,394	0,506
TBM pré (n=21)	r	-0,118	0,438
	Significância	0,61	**0,047**
TBM pós (n=20)	r	-0,183	0,403
	Significância	0,441	0,078
GEB pré (n=21)	r	-0,099	0,425
	Significância	0,67	0,054
GEB pós (n=20)	r	-0,276	0,453
	Significância	0,239	**0,045**
IL-6 pré (sérico) (n=21)	r	0,064	0,023
	Significância	0,782	0,922
IL-6 pós (sérico) (n=14)	r	-0,125	-0,327
	Significância	0,67	0,253
TNF-α pré (sérico) (n=14)	r	0,086	0,029
	Significância	0,771	0,923
TNF-α pós (sérico) (n=14)	r	0,176	-0,455
	Significância	0,547	0,102

Na tabela 5 acima, podemos observar que o percentual de fibrose no TASA está positivamente associada ao IMC e a porcentagem de gordura pré-operatória (Figura 12) e porcentagem de gordura pré-operatória (Figura 13). O percentual de fibrose no TASA está negativamente associado à Hb glicada (Figura 13) e aos triglicerídeos (Figura 14). Por outro lado, no TAV, o percentual de fibrose está negativamente associado ao LDL (Figura 16), e positivamente associado à porcentagem de perda de gordura total, à taxa metabólica basal (TBM) (Figura 17), à porcentagem total de gordura pré-operatório (Figura 18) e ao gasto energético basal (GEB) pós-operatório (Figura 19). Para os casos em que detectamos correlação estatisticamente significante, apresentaremos abaixo gráficos de dispersão.

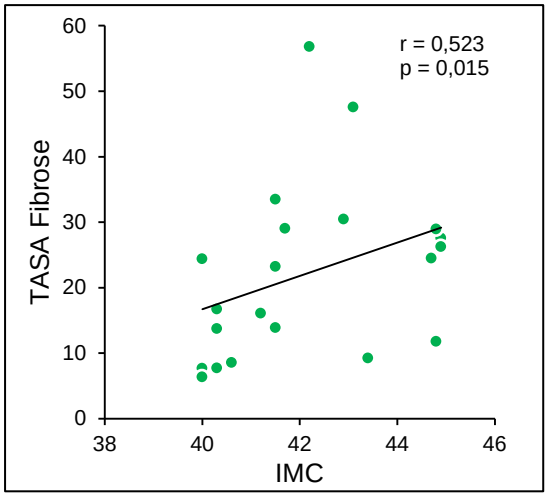

Figura 12: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e IMC de mulheres com obesidade.

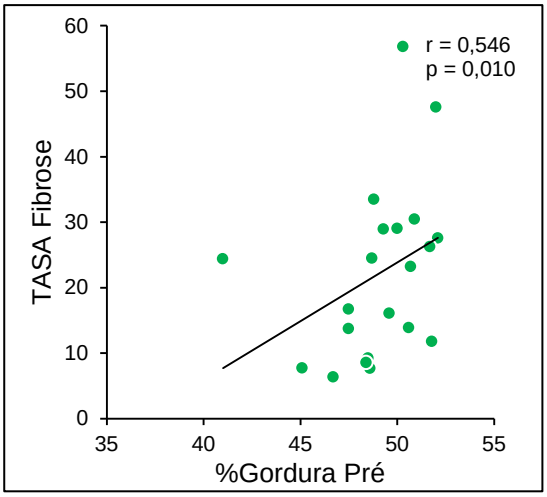

Figura 13: Gráfico de dispersão entre o percentual de fibrose em TASA e o percentual de gordura pré-operatória em mulheres com obesidade.

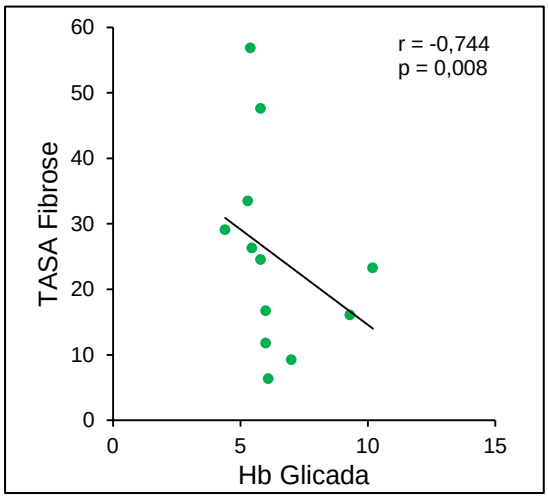

Figura 14: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e hemoglobina glicada de mulheres com obesidade

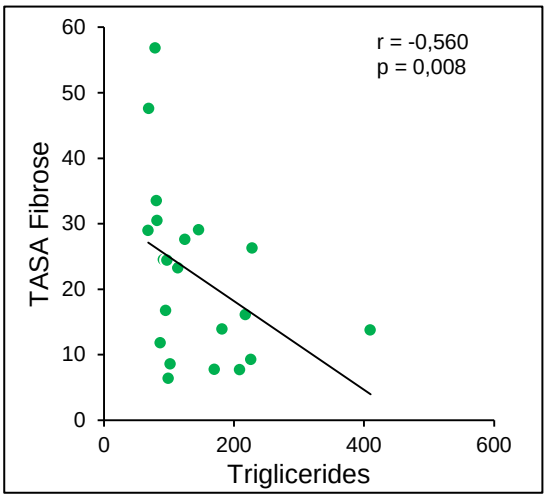

Figura 15: Gráfico de dispersão entre fibrose em TASA e triglicerídeos de mulheres com obesidade

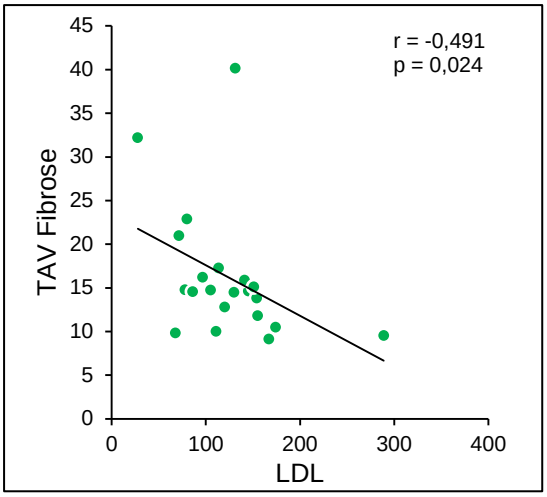

Figura 16: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e LDL de mulheres com obesidade

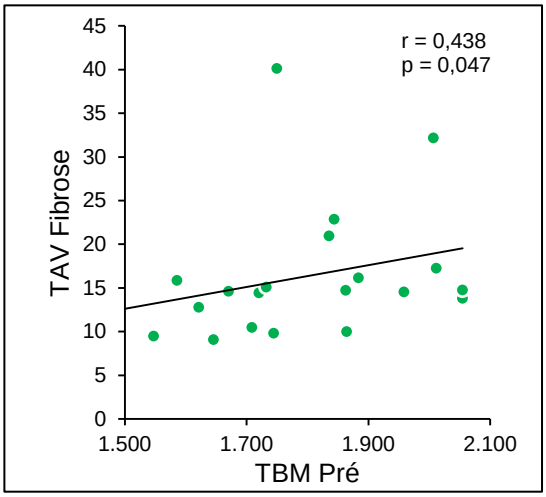

Figura 17: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e Taxa Metabólica Basal (TBM) pré-operatória de mulheres com obesidade

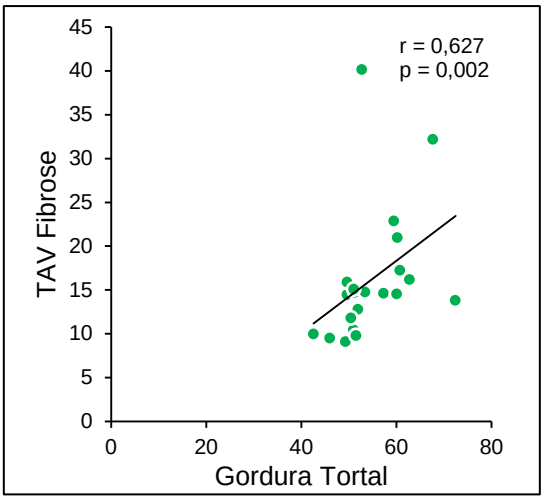

Figura 18: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e porcentagem de gordura total de mulheres com obesidade

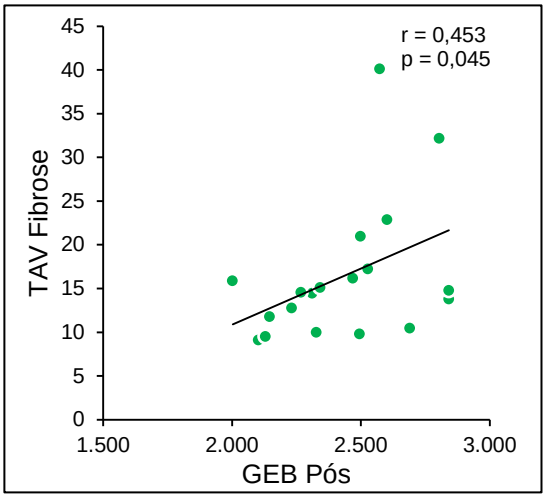

Figura 19: Gráfico de dispersão entre fibrose em TAV e Gasto Energético Basal (GEB) de mulheres com obesidade

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, o percentual de fibrose total no tecido adiposo foi analisado em relação à presença de obesidade, localização do depósito em associação com parâmetros clínicos, em mulheres da mesma faixa etária. O TASA apresentou maior percentual de fibrose em mulheres com obesidade que em mulheres sem obesidade. A fibrose no TASA diferiu do TAV apenas em mulheres não brancas. Em ambos os depósitos, a fibrose foi associada a diferentes variáveis clínicas.

A maior parte dos estudos que avaliam a obesidade foca, principalmente, na localização anatômica do tecido estudado, na quantidade de gordura depositada em cada região analisada e nos tipos de moléculas secretadas pelo tecido adiposo (adipocinas) (CALABRO; YEH, 2007; PASARICA et al., 2009), o qual, sob circunstâncias fisiológicas adequadas, é considerado um tecido conjuntivo de baixa densidade e alta plasticidade.

Na última década, entretanto, surge a questão da obesidade saudável (ARNER et al., 2007; ARNER et al., 2010) mostrando um novo paradigma no qual a avaliação dos parâmetros de hipertrofia, hiperplasia e fibrose no tecido adiposo tem contribuído para o entendimento das alterações metabólicas associadas ao risco cardiovascular.

Recentemente, a disfunção do tecido adiposo é associada à ocorrência simultânea de inflamação de baixo grau e expansão tecidual, caracterizada por hipertrofia e hiperplasia que levam a um evento hipóxico local, com consequente aumento no processo angiogênico (SUN et al., 2011). Esses fatores, associados à progressão da obesidade, modificam suas características quando o tecido adiposo aumenta drasticamente o conteúdo fibrótico, devido à superexpressão de diversas fibrilas colágenas, alterando o perfil de remodelamento da MEC (KHAN et al., 2009). Adicionalmente, modelos experimentais de obesidade são consistentes com a visão de que a MEC do tecido adiposo se encontra fisiologicamente alterada (KAHN et al., 2009; PASARICA et al., 2009).

Nosso estudo corrobora essa teoria, uma vez que uma intensa deposição de fibras colágenas foi observada em amostra de TASA de mulheres com obesidade grave quando comparada com o mesmo tipo tecidual em mulheres sem obesidade. Contudo, o estudo de Divoux et al. (2010) mostrou que a fibrose não é diferente no TASA de pacientes com e sem obesidade. Esse resultado pode ser devido às discrepâncias no tamanho e características clínicas das amostras analisadas.

Embora não tenha sido observada diferença no percentual de fibrose entre TASA e TAV no grupo de mulheres com obesidade, nosso resultado indica que a fibrose é maior no TASA que no TAV de negras e pardas ($p<0,012$), confirmando a importância da influência racial (CARROLL et al., 2008).

Estudos em animais e em humanos mostram diferenças específicas do metabolismo do depósito visceral e subcutâneo. Em animais, a testosterona impede a lipogênese no TASA e no TAV, enquanto no TAV de fêmeas ocorre um *turnover* significativo, quando comparado com os machos, com ambas as taxas lipolíticas e lipogênicas aumentadas (MACOTELO et al., 2009). Em humanos, recente análise do genoma humano revelou um loco específico para o conteúdo de gordura total em homens (receptor para insulina). Além disso, variações no gene *THNSL2* foram associadas à quantidade de gordura em TAV somente em mulheres (KILPELAINEN et al., 2011; FOX et al., 2012). Essas evidências indicam que o TAV difere do TASA em vários aspectos fisiológicos ditados por uma arquitetura genética específica e modificações epigenéticas (KOMOLKA et al., 2014), reforçando a importância da análise específica por sexo.

Carroll et al. (2008) estudaram o perfil antropométrico de homens e mulheres brancos, negros e hispânicos, avaliando a relação entre TASA, a circunferência abdominal e o IMC e mostraram que pacientes negros perdem menos gordura visceral que brancos e hispânicos e a circunferência abdominal e o IMC estão menos alterados em negros. Demonstraram ainda que os negros, independente do sexo, apresentam um TASA menor em relação aos hispânicos e aos brancos.

Camhi et al. (2010) investigaram a correlação entre TASA e TAV com perda de circunferência abdominal, IMC, sexo e raça, tabagismo e menopausa. Seus resultados também demonstraram que pacientes brancos perdem mais medidas

(circunferência abdominal, IMC e massa gorda) que negros, independente do sexo. Verificaram também que o TAV é diferente em pacientes jovens em relação a pacientes mais velhos. Em nosso trabalho, a faixa etária estudada foi bastante homogênea.

Nesse mesmo estudo, Camhi et al. (2010) também demonstraram que no TASA existe variação entre os sexos e que essa relação se apresenta maior em mulheres jovens, quando comparadas com homens da mesma faixa etária para os critérios de perda de circunferência abdominal e IMC. As mulheres negras apresentam menor redução na circunferência abdominal em relação a mulheres brancas. O oposto ocorre em homens, isto é, negros exibem maior redução nas medidas de circunferência abdominal e IMC comparados com homens brancos. Porém, deve ser ressaltado que essa diferença, seja ela referente ao IMC, seja à circunferência, diminui com o passar da idade, independente de cor, sendo mais evidente em mulheres devido ao efeito pós-menopausa – aumento no ganho de gordura abdominal e perda de massa magra (TCHERNOF et al., 2006; DESPRÉS; LENIEUX, 2013).

A quantidade de gordura difere em grupos jovens *versus* idosos. Essa relação também é significativa, quando levamos em conta a interação da raça, sobressaindo-se mais em mulheres e em homens bancos, em relação aos negros. Novamente encontramos uma relação significativa entre o IMC entre os grupos mais jovens, em relação aos grupos mais velhos (CAMHI et al., 2010).

Nossas análises reforçam que a obesidade é uma desordem celular heterogênea, pois algumas correlações foram específicas para cada depósito. As diferenças entre TASA e TAV são de etiologia complexa, resultante da interação entre fatores genéticos, nutricionais, hormonais, neuronais e raciais. Assim como pequenos adipócitos presentes no TASA, os quais apresentam grande afinidade por ácidos graxos e à captura de triglicerídeos, os adipócito imaturos, também apresentam maior sensibilidade à insulina e atuam na maior captação dos triglicerídeos, até sua completa maturação. Nesse ponto ocorre a perda do efeito protetor de gordura, levando a uma captação maior de triglicerídeos em outros órgãos corporais, como fígado, coração e rim (IBRAHIM, 2009).

Em obesos, devido à diminuição gradativa da sensibilidade à insulina ao longo da maturação dos adipócitos do (MACOTELA et al., 2009) e consequente impedimento na captação de glicose pelo adipócito, há elevação na quantidade de glicose circulante. Fato, contudo, não evidente em nosso estudo, no qual a quantidade de hemoglobina glicada circulante foi inversamente proporcional à fibrose do TASA. É possível que, nesse depósito, tenha um número elevado de adipócitos imaturos (hiperplasia) e, portanto mais sensíveis à insulina. Outra possível explicação pode ser fundamentada na perda de sinergismo entre os eventos de expansão tecidual e remodelamento constante dos elementos de MEC (*upregulation* de fibrilas colágenas). Em função desse desbalanço homeostático, a hipóxia local pode promover o metabolismo anaeróbico e a inibição do ciclo de Krebs, modificando, assim, a utilização de moléculas de glicose e seus aceptores intracelulares (SEMENZA et al., 1997; SEMENZA et al., 2014).

Outro achado importante em nosso estudo foi a correlação negativa entre fibrose de TASA e as concentrações de triglicerídeos circulantes. O aumento de fibrose no TAV e não no TASA foi correlacionado com o sangue (DIVOUX et al., 2010). Ibrahim (2010) e O'Connel et al. (2010) mostraram que a diminuição na taxa de triglicerídeos plasmáticos pode estar associada à deposição patológica dessas moléculas de gordura como efeitos indiretos, resultando em aumento de doenças cardíacas (aterosclerose) (LIMIEUX et al., 2007; LAFONTAN, 2014), insuficiência renal e esteatose hepática (IOZZO, 2011; VILLIEUX et al., 2011; LAFONTAN, 2014). Em nosso trabalho, essas doenças não foram analisadas.

O fato de a fibrose do TASA ter sido correlacionada positivamente com a porcentagem de gordura pré-operatória corrobora as observações clínico-cirúrgicas (VIGARELLO, 2010) de que o aumento no tecido adiposo implica estagnação ou diminuição da porcentagem de massa magra (DROLET et al., 2008a; DROLET et al., 2008b).

A correlação negativa observada entre acentuada fibrose de TAV e LDL plasmático é descrita como o pior prognóstico, devido ao tipo de molécula de gordura e aos

distintos locais de depósito (LIMIEUX et al., 2007; IOZZO, 2011; VILLIEUX et al., 2011; LAFONTAN, 2014).

O aumento de gordura total bem como de gordura visceral foi diretamente relacionado com o aumento de fibrose do TAV, fato também demonstrado conforme trabalhos de Arner et al. (2010), Divoux et al. (2010) e Chun (2012). Arner (2010) afirma que existe uma correlação direta entre o tamanho do adipócito e o aumento do volume do tecido adiposo total e omental, o que possivelmente explica sua correlação direta com o aumento da fibrose encontrada.

De forma geral, os parâmetros pós-cirurgia bariátrica apresentaram correlação com fibrose no TAV. Henegar et al. (2008) descrevem uma correlação entre a perda de peso e um processo inflamatório local, levando a um remodelamento do tecido adiposo, inclusive após a cirurgia bariátrica. Nesse trabalho, a porcentagem da perda de gordura no pós-operatório das pacientes está diretamente relacionada a fibrose de TAV, possivelmente devido ao maior *turnover* e remodelamento.

As cirurgias bariátricas, classificadas como restritiva, desabsortiva ou ambas, atuam no mecanismo de perda da gordura alterando o gasto energético basal (GEB) (FLENCBAUM et al., 1997). Em nosso, encontramos, nas pacientes do pós-operatório, uma correlação positiva entre o aumento da fibrose no TAV e o gasto energético basal, reforçando nossa hipótese.

7. CONCLUSÕES

Ainda existe muito a ser investigado sobre a fibrose do tecido adiposo. A deposição de colágeno ocorrida nas pacientes obesas foi maior no TASA de mulheres com obesidade grau III do que naquelas sem obesidade. As amostras do TAV apresentaram maior percentual de fibrose que as do TASA em negras e pardas. De forma geral, os parâmetros metabólicos e de perfil antropométrico, antes da cirurgia bariátrica, foram associados à fibrose no TASA, enquanto os parâmetros após a cirurgia foram associados relacionadas com a fibrose no TAV.

8. REFERÊNCIAS

ADAM. Different types of weight gain. **ADAM Images**, 2012. Disponível em: <http://www.adamimages.com/Different-types-of-weight-gain-Illustration/PI11119/F4> Acesso em: 5 de Julho de 2014.

AGUR, A. M. R.; DALLEY, A. F: **Grant's Atlas of Anatomy**, 12th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

ALLEN, T. L.; FEBBRAIO, M. A. IL6 as a mediator of insulin resistance: fat or fiction? **Diabetologia**, v.53. p.399-402. 2010.

ARNER, E.; et al. Adipocyte Turnover: Relevance to Human Adipose Tissue Morphology. **Diabetes**, v. 59. p. 105-109. 2010.

ARNER, P., ANDERSON, D.P., THORNE, A., WIREN, M., HOFFSTEDT, J., NASLUND, E., THORRELL, A., RYDÉN, M. Variations in the size of major omentum are primarily determined by fat cell number. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism.** v.98. p. 897-901. 2013.

BJORNTÖRP, P. Body fat distribution, insulin resistance, ando metabolic diseases. Nutrition. v. 13. p. 795-803. 1997.

CAMHI, S. M., BRAY, G. A., BOUCHARD, C., RAVISSIN, E., RAYAN, D. H., SMITH, S. R., KATZMARZYK, P. T. The relationship of waist circunference an BMI to

visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race diferences. **Obesity Journal.** vol.19. p.402-408. 2011.

CARROL, J. F., CHIAPA, A. L., RODRIGUEZ, M., PHELPS, D. R., CARDARELLI, K. M., VISHWANATHA, J. K., BAE, S., CARDARELLI, R. Visceral Fat, waist circunference an BMI: Impact of race/ethnicity. **Obesity Journal.** vol.16. n.3. p.600–607. 2008.

CARVALHO, H. F.; COLLARES-BUZATO, C. B. **Células: Uma abordagem multidisciplinar**. Barueri-SP, Manole, 2005.

CHEN, B.; et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor- 1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v.341. p.549–556. 2006.

CHUN, T. H., Peri-adipocyte ECM remodeling in obesity and adipose tissue fibrosis **Adipocyte.** v.2. p.89-95. 2012.

CHURCH, C.; HOROWITZ, M.; RODEHEFFER, M. WAT is a functional adipocyte? **Adipocyte**. v.1. n.1. p.38-45. 2012.

DESPRÉS, J. P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, v.44. p.881-887. 2006.

DIVOUX, A.; TORDJMAN, J.; LACASA, D.; VEYRIE, N.; HUGOL, D.; AISSAT. A.; BASDEVANT, A.; GUERRE-MILLO, M.; POITOU, C.; ZUCKER, J. D.; BEDOSSA, P.; CLÉMENT, K. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. **Diabetes**. v.59. n.11. p.2817-2825. 2010.

DIVOUX, A.; CLÉMENT, K. Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue. **Obesity Reviews**. v.12. p.494–503. 2011.

DORLET, R.; RICHARD, C.; SNIDERMAN, A. D.; MAILLOUX, J.; FORTIER, M.; HUOT, C.; RHÉAUME, C.; TCHERNOF, A. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. **International Journal of Obesity.** v.32. p.283-291. 2008.

DORLET, R.; BÉLANGER, C.; FORTIER, M.; HUOT, C.; MAILLOUX, J.; LÉGARÉ, D.; TCHERNOF, A. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. **Obesity Journal.** V.12 n.3 p.424-430. 2009.

ELLIS, H. **Cinical Anatomy**, 11th ed. London Blackwell Scientific, 2006.

FELIPPE, F. M. O peso social da obesidade. **Revista Virtual e Contextos**. v.2. p.1-12. 2006.

FLANCBAUM, L.; CHOBAN. P. S.; BRADLEY, L. R.; BURGE, J. C. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. **Surgery**. 122; p. 943-949, 1997.

FLEISCHMANN, E.; et al. Tissue oxygenation in obese and non-obese patients during laparoscopy. **Obesity Surgery**, v. 15, p. 813–819, 2005.

GARAULET, M., HERNANDEZ-MORANTE, J. J., LUJAN, J., TEBAR, F. J., ZAMORA, S. Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans. **International Journal of Obesity.** v.30. p.899-905. 2006.

GRAY, S. L.; VIDAL-PUIG, A. J. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. **Nutrition Reviews**. v.65. p.S7-12. 2007.

HASSAN, M.; LATIF, N.; YACOUB, M. Adipose tissue: friend or foe? **Nature Reviews of Cardiology**. v.9. p.689-702. 2012.

HENEGAR, C.; TORDJMAN, J.; ACHARD, V.; LACASA, D.; CREMER, I.; GUERRE-MILLO, M.; POITOU, C.; BASDEVANT, A.; STICH, V.; VIGUERIE, N.; LANGIN, D.; BEDOSSA, P.; ZUCKER, J. D.; CLEMENT, K. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. **Genome Biology**. v.9. n.1. R14-. 2008.

HOSOGAI N, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. **Diabetes**, v. 56, p. 901–911, 2007.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Review**. v.11, n.1. p.11-18. 2010.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. 2010.

IOZZO P. Myocardial, Perivascular and Epicardial Fat. **Diabetes Care**, v. 34, p.S371-S379, 2011.

JENSEN, M. D. Health consequence of fat distribution. **Hormones Research**. v.48. s.5. p.88-92. 1997.

KABON B, et al. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. **Anesthesiology**, v. 100, p. 274–280, 2004.

KARASTERGIOU, K.; et al. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. **Biology of Sex Differences**. v.2, p.1-12. 2012.

KOMOLKA, K., ALBRECHT, E., WIMMERS, K., MICHAL, J.J., MAAK, S. Molecular heterogeneities of adipose depots-potential effects on adipose-muscle cross-talk in humans, mice and farm animals **Journal of Genomics.** vol.2. p.31-44. 2014.

LAFONTAN, M., Adipose tissue and adipocyte dysregulation. **Diabetes & Metabilosm.** V.40, p.16-28. 2014.

LANA, L. C. C. **Revista de Estudos em Comunicação**. v.12. n.28. p.187-190. 2011.

LEMIEUX, I.; POIRIER, P.; BERGRON J.; ALMËRAS N.; LAMARCHE B.; CANTIN

B.; DAGENAIS G.R.; DESPRÉS J.P. Hypertriglyceridemic waist: A useful screening phenotype in preventive cardiology? **Candian Journal Cardiology**. Vol 23. Suppl B October 2007.

MIGUEL, G. P. S. Resultados da cirurgia bariátrica e metabólica: gastrectomia vertical versusgastroplastia vertical com derivação em Y-de Roux: Ensaio clínico prospectivo. 173f. Tese de Doutorado (Cirugia e Experimentação), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. 2009.

MIGUEL, G. P. S.; AZEVEDO, J. L. M. C.; SOUZA, P. H. O.; SIQUEIRA NETO, J; MUSTAFA, F.; ZAMBRANA, E. S.; CARVALHO, P. S. Erosive Esophagitis after Bariatric Surgery: Banded Vertical Gastrectomy versus Banded Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**. v.21. p.167-172. 2011.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **The Developing Human. Clinically Oriented Embryology,** 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia Orientada para clínica**. 6th Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pag.181-434. 2011.

MORENO-NAVARRETE, J. M.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Adipocyte differentitaion. **Adipose Tissue Biology**. Chapter 2. *Springer Business and Science*. p.17-38. 2012.

NAHAS, F. X.; AUGUSTO, S. M.; GHELFOND, C. Should Diastasis Recti be Corrected. **Aesth. Plast. Surg.** 21: 285-289, 1997.

NAHAS, F. X. An aesthetic classification of the abdomen based on the myoaponeurotic layer. **Plastic Reconstruction Surgery**. v.108. p.1787-1795. 2001.

O'CONNELL, J., LYNCH, L., CAWOOD, T.J., KWASNIK, A., NOLAN, N., GEOGHEGAN, J., McCORMICK, A., O'FARRELLY C., O'SHEA, D. The relationship of omental an subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity, **Plos One.** v.5, 2010.

OHSAKI, Y, et al. Biogenesis of cytoplasmic lipid droplets: from the lipid ester globule in the membrane to the visible structure. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1791, p. 399-407, 2009.

PASSAMAI de CASTRO, E. J.; RADWANSKI, H. N.; PITANGUY, I.; NAHAS, F. X. Long-term Ultrasonographic Evaluation of Midline Aponeurotic Plication during Abdominoplasty. **Plastic Reconstruction Surgery**. v.132. p.333-338. 2013.

PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES 2008-2009. Instituto brasileiro de geografia e estatística (IBGE). Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. 2010.

QUEIROZ, J. C. F.; ALONSO-VALE, M. I. C.; CURI, R.; LIMA, F. B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. v.53. n.5. p.583-94. 2009.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**. v.444. p.847-853. 2006.

SUN, K.; KUSMINSKI, K. M.; SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. **The Journal of Clinical Investigation**. v.121. p.2094-2101. 2011.

SUN, K.; TORDJMAN, J.; CLÉMENT, K.; SCHERER, P. E. Fribrosis and adipose tissue dysfunction. **Cell Metabolism.** v.18, p.1-8. 2013.

SZENDROEDI, J.; RODEN, M. Ectopic lipids and organ function. **Current Opinion in Lipidology**. v.20. p.50–56. 2009.

TCHERNOF A, et al*.* Regional Differences in Adipose Tissue Metabolism in Women Minor: Effect of Obesity and Body Fat Distribution. **Diabetes**, v. 55, p. 1353–1360, 2006.

TOWNSEND, C. M.; BEAUCHAMP, R. D.; EVERS, B. M.; MATTOX, K. L. **Sabiston Textbook of Surgery**. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.

VAGUE J. La differentiation sexuelle, facteur determinante des formes de l'obésité. **Presse Médicale**, v. 55. p.339-340. 1947.

van UCHELEN, J. H.; KON, M.; WERKER, P. M. The long-term durability of plication of the anterior rectus sheath assessed by ultrassonography. **Plastic Reconstruction Surgery**. v.107. p.1578-1584. 2001.

VEILLEUX A, et al. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. **Diabetes**, v. 60, p. 1504-1511, 2011.

VIANA, E. C.; ARAUJO-DASILIO, K. L.; MIGUEL, G. P. S.; BRESSAN, J.; LEMOS, E. M.; MOYSES, M. R.; ABREU, G. R.; AZEVEDO, J. L. M. C.; AZEVEDO, J. L.; CARVALHO, P. S.; PASSOS-BUENO, M. R. S.; ERRERA, F. I. V.; BISSOLI, N. S. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF-α. Prospective Clinical Trial. **Obesity Surgery.** v.23. p.527-533. 2013.

VIGARELLO, G. **Les métamorphoses du gras**: histoire de l'obésité. Paris: Éditions Du Seuil, 2010.

VIRTANEN KA, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 87, p. 3902–3910, 2002.

WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome, v. 21, p. 697-738, 2000.

WANG B, WOOD IS, TRAYHURN P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**. v.455. p.479–492. 2007.

WEIGLEY, E. S.; ADOLPHE, QUETELET (1796–1874): pioneer anthropometrist. **Nutri Today**. v.24. p.12-6. 1989.

WHO (World Health Organization). Obesity and Overweight. Fact sheet n. 311. **Media Centre**, 2014a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 5 de Julho de 2014.

WHO (World Health Organization). Obesity and Overweight. Fact sheet n. 311. **Media Centre**, 2014b. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 5 de Julho de 2014.

WHO (World Health Organization). Obesity. Situation and Trends. **Global Health Observatory**, 2014c. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html>. Acesso em: 5 de Julho de 2014.

WYNN, T. A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. **Journal of Clinical Investigation**. v.117. p.524–529. 2007.

WRONSKA A, KMIEC, Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. **Acta Physiologica**, v. 205, p. 194–208, 2012.

YE J, GAO Z, YIN J, HE Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**. v.293. p.E1118–1128. 2007.

9. ANEXOS

1 Protocolo nº 49/ 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 29 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Dr. Gustavo Peixoto Soares Miguel
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Avaliação da equivalência entre a operação de Fobi-Capela (gastroplastia vertica com anel e By-pass gástrico em Y de Roux) e a operação de Mason modificada (gastrectomia vertical com anel) para o tratamento da obesidade mórbida)"**

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-049/06, intitulado**: "Avaliação da equivalência entre a operação de Fobi-Capela (gastroplastia vertica com anel e By-pass gástrico em Y de Roux) e a operação de Mason modificada (gastrectomia vertical com anel) para o tratamento da obesidade mórbida)",** bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 28 de junho de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,

Prof Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro Biomédico / UFES

Comitê de Etica em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

2 Protocolo nº 110/2011.

EMESCAM

Tradição e Conhecimento em Saúde

DECLARAÇÃO

O projeto de pesquisa **"Análises de Expressão Gênica para Identificação e Estudo de genes Relacionados à Obesidade em Mulheres"**, cadastrado com o No **104/2011**, do pesquisador responsável **"Flávia Imbroisi Valle Errera"**, foi analisado e julgado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição.

Declaramos que o referido projeto cumpre plenamente as exigências da resolução 196/96 e resoluções posteriores da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde e, portanto, foi **APROVADO,** pelo Colegiado do CEP na reunião ordinária de 01/11/2011.

Este projeto de pesquisa não poderá sofrer interrupção ou modificação na forma original apresentada sem o prévio conhecimento e consentimento deste CEP. Cabe esclarecer que o pesquisador responsável tem a obrigação de apresentar relatório dos resultados da pesquisa deste projeto ao CEP na data máxima de **01/11/2012**, sendo que o não cumprimento deste prazo resultará no impedimento do pesquisador responsável submeter novos projetos de pesquisa para análise neste CEP.

Vitória, 04 de novembro de 2011

Paulo Augusto Sessa
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM

Av. N. S. da Penha, 2190
Santa Luiza - Vitória
ES - Brasil - CEP 29045-402

EMESCAM
Escola Superior de Ciências da Santa Casa
de Misericórdia de Vitória

Tel.: +55 27 3334 3500
info@emescam.br
www.emescam.br

3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Declaro que concordo em participar do projeto “Análises de expressão gênica para identificação e estudo de genes relacionados à obesidade em mulheres”. Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa que pretende buscar uma melhor compreensão dos fatores genéticos relacionados com o diabetes e obesidade. Fui informado que esse estudo é independente do meu tratamento no hospital, que devo manter todas as recomendações médicas e que será realizada uma coleta de 5ml de sangue, como ocorre em qualquer exame laboratorial de rotina, e que a mesma será realizada com material estéril e descartável. O sangue coletado será utilizado para dosagens laboratoriais e estudo do meu material genético-DNA. Informo que também doarei material biológico (porção de gordura e outros) retirado durante minha cirurgia bariátrica, **colecistectomia por videolaparoscopia ou aberta, cirurgia no andar superior ou inferior do abdome aberta ou videolaparoscópica ou cirurgia plástica**. Autorizo a utilização de materiais biológicos coletados, bem como das informações obtidas na entrevista e nos exames laboratoriais, para os objetivos desse projeto e de outros relacionados à obesidade e suas complicações. Tenho a liberdade de cancelar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo ao meu atendimento e tratamento. Me foi dada a garantia de não ser identificado (a) e que todos os dados referentes a mim serão confidenciais, podendo ser acessados por mim e pelos pesquisadores envolvidos a qualquer tempo.

Por este documento, tomo parte voluntariamente do presente estudo.

Local:_____Data: _____ _____

Assinatura do paciente

_____ _____

Assinatura do entrevistador Assinatura do pesquisador responsável

Pesquisadora responsável: Flavia Imbroisi Valle Errera Tel:3334-3547/3340-1353
Comitê de ética em Pesquisa da EMESCAM: 3334-3586 email: comite.ética@emescam.br
Av. Nossa Senhora da Penha, 2190 - Prédio central da EMESCAM, 2º andar.

FICHA COM AS INFORMAÇÕES CLÍNICAS OBTIDAS DOS PRONTUÁRIOS

Nome:_____**RGHC**:_____

DN:_____ idade:_____ Local do nascimento:_____

Feminino ( ) Masculino ( ) Cor: **B ( ) MC ( ) MM ( ) ME ( ) N ( ) :**_____

Endereço:_____N°:_____

Bairro:_____ Cidade:_____

Tel:_____Tel:_____Cel:_____

Altura:_____ **peso:**_____**IMC:**_____**Cintura:**_____**Quadril:**_____**WHR:**_____

Tem parente no ambulatório?Não ( ) Sim ( ) Nome: _____

_____Tel:_____

Fumo: não ( ) sim ( ) ex- fumante 1 ano ( ) 5 anos ( ) OBS:_____

Álcool: não ( ) sim ( ) socialmente ( ) todos os dias ( ) OBS:_____

Exercício: não ( ) ( ) sim ( ) às vezes ( ) 3x semana ou mais

Filhos: sim ( ) não ( ) - Quantos

Obesidade*:* sim ( ) não ( ) **Tipo**:_____

Operada: Não ( ) sim ( ) Quando?_____

Hipertensão ( ) Não Sim ( ) PA:_____Duração:_____

( )antes do DM ( )após DM ( )antes OB ( )após OB

Tipo de Diabetes Tipo I ( ) Tipo II ( ) Outros ( ) Início:____duração:_____

( )antes OB ( )após OB

OBS:_____

Sintomas:_____

Insulina no 1º ano? Sim ( ) Não ( )

Complicações: Cardiovasculares( ). Angina( ). Infarto( ). AVC( ). Trombose( ). Renais( ) Neurológicas( ). Artrite( ). Artrose( ) Asma ( ) Outras respiratórias ( ) câncer

Relacionadas à visão : Retinopatia( ) Refrativo( ) Catarata( ) Glaucoma( )

Outras doenças: _____

Medicação**:**_____

Em qual tipo abaixo você se identifica:

( ) branco ( ) negro ( ) mulato ( ) índio ( ) outros

Descendência avós maternos_____ _____

Descendência avós maternos_____ _____

LISTAGEM DE EXAMES LABORATORIAIS

Dosagens:

____/____/___ _	____/____/___ _	____/____/___ _	____/____/___ _	____/____/___ _
Uréia	Uréia	Uréia	Uréia	Uréia
Creatinina	Creatinina	Creatinina	Creatinina	Creatinina
Colesterol	Colesterol	Colesterol	Colesterol	Colesterol
LDL	LDL	LDL	LDL	LDL
HDL	HDL	HDL	HDL	HDL
Triglicerideos	Triglicerideos	Triglicerideos	Triglicerideos	Triglicerideos
Sódio	Sódio	Sódio	Sódio	Sódio
Potássio	Potássio	Potássio	Potássio	Potássio
TSH	TSH	TSH	TSH	TSH
T3	T3	T3	T3	T3
T4	T4	T4	T4	T4
Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia
Gli prandial	Gli prandial	Gli prandial	Gli prandial	Gli prandial
Hb glicada	Hb glicada	Hb glicada	Hb glicada	Hb glicada

Histórico familiar:

Obesidade:_____

Diabetes:_____

Hipertensão:_____

Dislipidemias:_____

Doença Cardiovascular:_____

Tireoideopatias:_____

Câncer: _____

Asma: _____

Cefaléia:_____

Surdez:_____