

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES - UCAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA
COMPUTACIONAL

Carlos Gicovate Neto

**REPERCUSSÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA NOS NÍVEIS DOS
HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
Setembro de 2019

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES - UCAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA
COMPUTACIONAL

Carlos Gicovate Neto

**REPERCUSSÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA NOS NÍVEIS DOS
HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Pesquisa Operacional e
Inteligência Computacional da
Universidade Cândido mendes –
Campos/RJ para obtenção do grau de
MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL
E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL, na
linha de pesquisa “Suporte a Decisão
Aplicada a Saúde”.

Orientador: Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
Setembro de 2019

Catálogo na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS** 023/2020

Gicovate Neto, Carlos.

Repercussões da cirurgia bariátrica nos níveis dos hormônios sexuais femininos. / Carlos Gicovate Neto. – 2019.
41 f.

Orientador: Israel Nunes Alecrin.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2019.

Referências: f. 35-41.

1. Cirurgia. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Obesidade. 4. Hormônios femininos. I. Universidade Candido Mendes – Campos. II. Título.

CDU – 616-089

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7^a-6723

CARLOS GICOVATE NETO

**REPERCUSSÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA NOS NÍVEIS DOS
HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes (UCAM) – Campos, RJ para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL, na linha de pesquisa “Suporte a Decisão Aplicada a Saúde”.

Aprovado em 28 de setembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc. – Orientador
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc.
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM

Prof.^a Márcia de Azevedo Caldas, D.Sc.
FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – FMC

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
2019

Dedico esta dissertação a minha esposa
Nathalia e aos meus filhos Ana Gabriela e Guilherme.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda minha família pela paciência e compreensão nos momentos ausentes e de maior ansiedade para concluir mais essa etapa na minha vida acadêmica e profissional.

Agradeço as minhas pacientes pela participação neste estudo.

Agradeço aos professores e mestres da Candido Mendes pelos ensinamentos e paciência na hora de ensinar.

Agradeço aos meus amigos do mestrado pela boa convivência e pelos momentos de alegria que passamos juntos.

“Nenhuma sociedade que esquece a arte de questionar pode esperar encontrar respostas para os problemas que a afligem”.
(Zygmunt Bauman)

RESUMO

A obesidade está associada com muitas complicações metabólicas e anormalidades endócrinas incluindo alterações no metabolismo dos hormônios sexuais e consequente disfunção ovulatória, desordens menstruais e um risco aumentado de câncer endométrio. O tratamento cirúrgico da obesidade, também conhecido com cirurgia bariátrica, é considerado superior tanto na redução do peso quanto na melhora ou resolução das comorbidades associadas, quando comparado ao tratamento não cirúrgico. Determinar as alterações nos níveis dos hormônios sexuais em mulheres obesas submetidas a cirurgia bariátrica. Estudo longitudinal, prospectivo e intervencionista, com 17 pacientes obesas ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) entre 21 e 48 anos submetidas a cirurgia bariátrica. Avaliação do peso (P), circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC) e análise laboratorial dos níveis hormonais (androstenediona, testosterona total, testosterona livre (TL), hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e deidroepiandrosterona) antes e após 6 meses da cirurgia. Observou-se um aumento dos níveis da SHBG ($p < 0,05$) e diminuição dos níveis de TL ($p < 0,05$). Ocorreu uma relação positiva entre a CA e os níveis da TL ($p < 0,05$). A cirurgia bariátrica influenciou positivamente nos níveis dos hormônios sexuais femininos em especial a TL e a SHBG. A diminuição da CA após a cirurgia estava diretamente relacionada a melhora da TL.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica. Obesidade. Hormônios sexuais femininos.

ABSTRACT

Obesity is associated with many metabolic complications and endocrine abnormalities including changes in sex hormone metabolism and consequent ovulatory dysfunction, menstrual disorders and an increased risk of endometrial cancer. Surgical treatment of obesity, also known as bariatric surgery, is considered superior both in weight reduction and in the improvement or resolution of associated comorbidities when compared to non-surgical treatment. Determine changes in sex hormone levels in obese women undergoing bariatric surgery. Longitudinal, prospective and interventional study with 17 obese patients (BMI 35 kg / m²) between 21 and 48 years submitted to bariatric surgery. Weight (W), waist circumference (WC), body mass index (BMI) and laboratory analysis of hormone levels (androstenedione, total testosterone, free testosterone (FT), follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, sex hormone binding globulin (SHBG) and dehydroepiandrosterone) before and after 6 months of surgery. Increased SHBG levels ($p < 0.05$) and decreased FT levels ($p < 0.05$). Positive relationship between WC and FT levels ($p < 0.05$). Bariatric surgery improves female sex hormone levels especially FT and SHBG. Decreased WC after surgery was directly related to improved FT.

Keywords: Bariatric surgery. Obesity. Female sex hormones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo menstrual.....	14
Figura 2 - Síntese de estrogênios no tecido adiposo.....	15
Figura 3 - Resistência insulínica e síntese de androgênios.....	16
Figura 4 - Bypass gástrico (gastroplastia com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux)	20
Figura 5 - Sleeve gástrico (gastrectomia vertical).....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência dos hormônios sexuais	24
Tabela 2 - Características demográficas das mulheres submetidas à cirurgia bariátrica	25
Tabela 3 - Médias do pré e pós-operatório e valores de referência dos níveis dos hormônios sexuais	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A Androstenediona
CA Circunferência Abdominal
DHEA Deidroepiandrosterona
DHT Deidrotestosterona
E1 Estrona
E2 Estradiol
FSH Hormônio Folículo Estimulante
GnRH Hormônio Liberador de Gonadotrofina
IMC Índice de Massa Corporal
LH Hormônio Luteinizante
MS Ministério da Saúde
OMS Organização Mundial da Saúde
RI Resistência Insulínica
SDHEA Sulfato Deidroepiandrosterona
SHBG Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SOP Síndrome dos Ovários Policísticos
TL Testosterona Livre
TT Testosterona Total
VIGITEL Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia da Obesidade	13
2.2 Impacto da Obesidade na Economia	13
2.3 Obesidade e os Hormônios Sexuais Femininos	14
2.4 Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos.....	15
2.5 Etiopatogenia da Obesidade.....	17
2.6 Avaliação da Obesidade.....	18
2.7 Tratamento da Obesidade.....	19
2.8 Cirurgia Bariátrica.....	19
3 MÉTODOS	22
3.1 Delineamento do Estudo	22
3.2 Critérios de Inclusão	22
3.3 Critérios de Exclusão	22
3.4 Aspectos Éticos	22
3.5 Indicações de Cirurgia Bariátrica	22
3.5.1 Bypass gástrico.....	23
3.5.2 Sleeve gástrico	23
3.6 Avaliações Antropométricas	23
3.7 Análises Laboratoriais	23
3.8 Análises estatísticas.....	24
4 RESULTADOS.....	25
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa, multifatorial e representa um grande problema de saúde pública em todo o mundo (HRUBY *et al.*, 2015).

A obesidade pode causar muitas complicações metabólicas e anormalidades endócrinas incluindo alterações no metabolismo dos hormônios sexuais femininos (BASTOUNIS *et al.*, 1998) e consequente anovulação, distúrbios menstruais e um risco aumentado de câncer endométrio (PASQUALI *et al.*, 1989; MOLLER *et al.*, 1994). Na mulher, o excesso de peso está relacionado a qualidade dos óvulos, a receptividade do endométrio (TALMOR *et al.*, 2015) e até pode interferir nos resultados das técnicas de reprodução assistida (PROVOST *et al.*, 2016).

As alterações sexuais nas mulheres obesas estão intimamente relacionadas a função dos ovários (SARWER *et al.*, 2014). O ovário é o principal órgão produtor de hormônios sexuais, também chamados de hormônios esteroidais. A função normal ovariana e consequentemente a síntese desses hormônios requer uma adequada e complexa interação entre o hipotálamo, a glândula pituitária e os ovários (PORETSKY *et al.*, 1994). Por outro lado, a resistência insulínica (RI) aumentada e a hiperinsulinemia presentes nas mulheres obesas desempenham um papel importante na produção ovariana dos hormônios sexuais, aumentando a produção de androgênios e diminuindo a produção da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (PORETSKY *et al.*, 1994; BASTOUNIS *et al.*, 1998)

Enquanto a perda de peso não cirúrgica geralmente é modesta e não sustentada, com a cirurgia bariátrica os pacientes alcançam uma perda de peso significativa e duradoura (ACOSTA *et al.*, 2014).

Após a cirurgia bariátrica a resistência hepática e muscular a insulina diminui e a consequente diminuição dos níveis de insulina resulta numa melhor função ovariana e normalização dos hormônios sexuais (SARWER *et al.*, 2014; KJAER *et al.*, 2016; MACHADO JUNIOR *et al.*, 2019).

Neste estudo, determinou-se os efeitos da cirurgia bariátrica nos níveis séricos dos esteroides sexuais em mulheres obesas pré-menopausa e correlacioná-los com o índice de massa corporal e a circunferência abdominal pré-operatórias.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da Obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 1,9 bilhão de pessoas apresentavam excesso de peso no mundo em 2016, sendo que 650 milhões eram obesas e ao menos 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano em decorrência do sobrepeso ou obesidade (WHO, 2019). Atualmente, o excesso de peso ou sobrepeso, acomete quase dois terços da população mundial (HRUBY *et al.*, 2015) e estima-se que, em 2030, 38% da população adulta mundial terão sobrepeso e 20%, obesidade (KELLY *et al.*, 2008).

Na população da América Latina acima de 18 anos de idade, 38% dos homens e 40% das mulheres estão com sobrepeso e 11% dos homens e 15% das mulheres estão com obesidade (FEDERAÇÃO LATINO AMERICANA, 2015).

No Brasil o cenário também é preocupante. Em 2018 o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) identificou na população adulta 55,7% de sobrepeso e 19,8% de obesidade. Entre 2006 e 2018 o número de brasileiros acima do peso aumentou 30,8% e o de obesidade 67,8% (VIGITEL, 2018).

Em 2003 a prevalência de obesidade em Campos dos Goytacazes, RJ foi de 17,8%, sendo mais frequente nas mulheres (20,2%) do que nos homens (15,2%) (DE SOUZA *et al.*, 2003).

2.2 Impacto da Obesidade na Economia

Em 2014 o impacto da obesidade na economia mundial foi estimado em 2 trilhões de dólares ou 2,8% do produto interno bruto mundial (DOBBS *et al.*, 2014). Os gastos com o excesso de peso aumentam à medida que o índice de massa corporal (IMC) se eleva (LEHNERT *et al.*, 2013; DEE *et al.*, 2014). Além dos custos pela utilização do sistema de saúde, a obesidade também tem impacto negativo na produtividade e no crescimento econômico, pois resulta numa menor produtividade, maior absenteísmo, mortalidade prematura e incapacidade permanente (DEE *et al.*, 2014; SPECCHIA *et al.*, 2015).

No Brasil os custos da obesidade também são estratosféricos. Entre 2008 e 2010 os gastos do sistema de saúde público relacionados a obesidade e sobrepeso foram de 1,1 bilhões de dólares por ano (BAHIA *et al.*, 2012), sendo que em 2010 os gastos do Ministério da Saúde (MS) somente com a obesidade foram de 269,6 milhões de dólares. Em contrapartida, os gastos do MS com as cirurgias bariátricas em 2011 foram de apenas 17,4 milhões de dólares (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015).

2.3 Obesidade e os Hormônios Sexuais Femininos

Na mulher, a partir da puberdade, o hipotálamo produz o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que induz o pituitária a secretar os hormônios folículo estimulante (FHS) e luteinizante (LH). Tanto o FSH quanto o LH atuam nos ovários estimulando a produção de estrogênios e progesterona. Num ciclo menstrual normal, após ovulação, o corpo lúteo se desenvolve e os níveis de estrogênio e progesterona aumentam levando a um feedback negativo na pituitária, queda nos níveis de FSH e LH e a menstruação (SPEROFF; GLASS; KASE, 1991) (Figura 1).

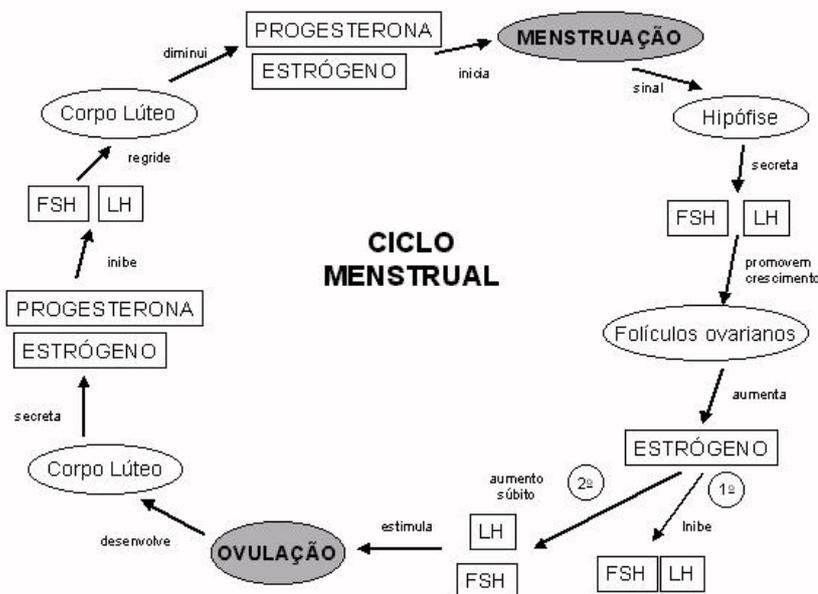


Figura 1 - Ciclo menstrual
(LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante)
Fonte: Dias e Barreto, 2009.

Os ovários também secretam testosterona mediante ação do LH nas células da teca. Os principais androgênios nas mulheres são: deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona (A), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), testosterona (T) e di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona, o androgênio mais importante, é carregada no sangue ligada a SHBG (60%) ou a albumina (35-40%). O restante está livre para interagir com os receptores e denomina-se testosterona livre (TL) (BURGER, 2002).

O tecido adiposo também participa na biossíntese de estrogênios, principalmente em indivíduos obesos (WANG *et al.*, 2013). Androgênios como a androstenediona são convertidos em estrona (E1) por aromatases no tecido adiposo (FORNEY *et al.*, 1981), e essa reação é positivamente relacionada ao peso corporal de mulheres pré-menopausa (EDMAN *et al.*, 1978). Enzimas também presentes no tecido adiposo transformam a E1 em estradiol (E2), uma forma biologicamente mais ativa de estrogênio (BELLEMARE *et al.*, 2009). O E2 também é produzido a partir da aromatização periférica da testosterona (PALIN *et al.*, 2003) (Figura 2).

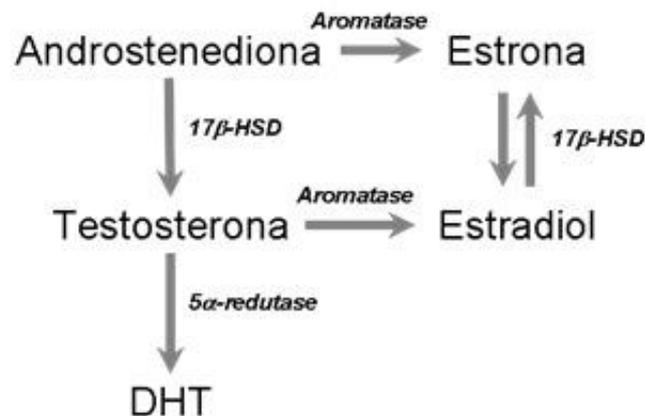


Figura 2 - Síntese de estrogênios no tecido adiposo (17β-HSD - 17beta-hidroxiesteroide desidrogenase)
Fonte: Freire; Admoni, 2009.

2.4 Obesidade e Síndrome dos Ovários Policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a desordem ovariana mais comum associada ao excesso de androgênios nas mulheres, com uma prevalência de 6 a 20% dependendo do critério diagnóstico (LEGRO *et al.*, 2013). A SOP é caracterizada

2.5 Etiopatogenia da Obesidade

A obesidade é a representação física de um grande estoque de gordura corporal em consequência a uma elevada oferta de nutrientes e um baixo gasto energético. Esse balanço positivo energético é consequência da interação de fatores biológicos, ambientais, comportamentais e emocionais (HILL *et al.*, 1998; APALASAMY *et al.*, 2015).

Os fatores biológicos incluem: genética, o eixo cérebro-intestino a microbiota intestinal, entre outros.

A genética tem grande importância no desenvolvimento da obesidade, sendo a obesidade poligênica a mais comum, podendo chegar a 75% de correlação com o aumento do peso (RANKINEN *et al.*, 2006). O risco de obesidade quando nenhum dos pais é obeso é de 9%, enquanto que quando um dos genitores é obeso sobe para 50%, atingindo 80% quando ambos são obesos (VAN DEN BREE *et al.*, 1999).

O eixo cérebro-intestino controla a alimentação e o gasto energético em resposta a sinais homeostáticos (níveis sanguíneos de glicose, gordura e aminoácido, e temperatura corporal) e não-homeostáticos (odor, aspecto e paladar dos alimentos) (HUSSAIN *et al.*, 2013; ACOSTA *et al.*, 2014). O núcleo arqueado do hipotálamo, peça chave neste eixo, controla a fome e a saciedade através de um complexo sistema neural, hormonal e gastrointestinal. Alterações no eixo cérebro-intestino resultam numa diminuição da saciedade, aumento do volume gástrico em jejum, uma aceleração do esvaziamento gástrico para sólidos e líquidos e diminuição dos níveis hormonais sacietórios (HUSSAIN *et al.*, 2013).

Alguns estudos sugerem que a microbiota está diretamente relacionada com a obesidade (TAVARES DA SILVA *et al.*, 2013). Normalmente, microbiota intestinal é composta por cerca de 10 a 100 trilhões de microrganismos. Nos obesos existe uma microbiota diferente capaz de promover maior eficiência na obtenção de energia dos alimentos ingeridos. Essas bactérias são capazes de fermentar polissacarídeos normalmente indigestíveis e não absorvidos pelo organismo humano em açúcar e ácidos graxos de cadeia curta, facilmente absorvidos pela mucosa intestinal resultando numa maior captação energética a partir dos alimentos ingeridos (FLINT *et al.*, 2012).

A mudança nos hábitos alimentares nas últimas décadas também é considerada um dos principais fatores de risco para o aumento excessivo do peso.

(SWINBURN *et al.*, 2009). Na maioria dos países, em especial os emergentes, há uma rápida mudança no padrão alimentar e os alimentos ultra processados (pobres em nutrientes e de alta densidade energética) ganham espaço frente aos alimentos *in natura* e pouco processados (ricos em nutrientes e de baixa densidade energética) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A atividade física representa 20-30% de todo gasto calórico humano (SEGAL *et al.*, 1989). O comportamento sedentário (inatividade física), como assistir televisão por tempo prolongado, está associado a um aumento no risco de ganho de peso e obesidade, independente do exercício e da dieta (MARTINEZ-GONZALEZ *et al.*, 1999; HU *et al.*, 2003). Em 2018, o sedentarismo estava presente em aproximadamente 14% dos brasileiros maiores de 17 anos, sendo maior entre as mulheres (14,2%) do que em homens (13%). A prática de atividade física insuficiente (abaixo de 150 minutos por semanas) chegou a 51,7% das mulheres, índice bem maior do que nos homens (35,1%) (VIGITEL, 2018).

A privação do sono também contribui para a escalada da obesidade. Estudos tem demonstrado que menos de 6 horas de sono por dia contribui para o desenvolvimento da obesidade em adultos (LYYTIKAINEN *et al.*, 2011). Os mecanismos envolvidos no ganho de peso incluem uma diminuição nos níveis do hormônio leptina e um aumento nos níveis do hormônio de grelina, levando a um aumento do apetite, aumento do tempo de exposição ao consumo alimentar e cansaço que reduz a disposição para atividade física (KNUTSON *et al.*, 2007).

2.6 Avaliação da Obesidade

O estado nutricional de um indivíduo pode ser classificado com base no IMC (WHO, 2000). O IMC é calculado dividindo o peso (kg) pelo quadrado da altura (m). Pacientes com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tem sobrepeso e pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ tem obesidade. Quanto maior o IMC maior será o grau de obesidade.

A OMS (WHO, 2000) também preconiza a utilização da circunferência abdominal para classificar os pacientes acima do peso quanto ao risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. Segundo essa classificação, os homens têm risco aumentado se a CA for $\geq 94 \text{ cm}$ e muito aumentado se for $\geq 102 \text{ cm}$. Já para as

mulheres o risco aumenta se a CA for ≥ 80 cm e aumenta muito se for ≥ 88 cm (LEAN *et al.*, 1995).

2.7 Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade pode ser não-farmacológico, farmacológico e cirúrgico, sendo o ideal a combinação de modalidades. O tratamento não farmacológico da obesidade, também chamado de convencional, inclui dieta, atividade física e mudanças comportamentais (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). Esse tratamento pode ser ineficiente em manter uma perda de peso prolongada (ANDERSON; KONZ, 2001). Mudanças comportamentais associadas ao tratamento farmacológico tipicamente resultam em apenas 8% a 10% de perda do peso inicial, com um reganho de peso normalmente após o fim do tratamento (SARWER *et al.*, 2005).

Por outro lado, o tratamento cirúrgico da obesidade, também conhecido com cirurgia bariátrica, é considerado superior tanto na redução do peso quanto na melhora ou resolução das comorbidades associadas, quando comparado ao tratamento não cirúrgico (BUSCHWALD *et al.*, 2004).

2.8 Cirurgia Bariátrica

Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM, 2016), as cirurgias bariátricas devem seguir as seguintes indicações: obesidade com falha no tratamento clínico/medicamentoso por pelo menos dois anos e IMC ≥ 40 kg/m², independentemente da presença concomitante de comorbidades ou IMC ≥ 35 kg/m² acompanhado de comorbidades como hipertensão arterial, dislipidemia, esteatose hepática, artropatias de quadril, coluna vertebral ou membros inferiores, diabetes, entre outras. Atualmente as desordens hormonais femininas não são consideradas comorbidades passíveis de utilização como critério adicional para indicar uma cirurgia bariátrica em mulheres obesas com IMC ≥ 35 kg/m².

As cirurgias bariátricas podem ser divididas em restritivas e mistas (HYDOCK, 2005; MANCINI, 2006). Nas cirurgias restritivas apenas o estômago é modificado para promover uma restrição alimentar e maior saciedade com uma pequena quantidade de alimento. Como exemplo temos a gastrectomia vertical ou sleeve. Nessa técnica é

realizada uma ressecção gástrica vertical calibrada por uma sonda, desde 5cm do piloro até o ângulo de His, com a remoção de 70 a 80% do estômago (Figura 5). Já nas cirurgias mistas, além do estômago, o intestino também é alterado (BALTASAR et al., 1996; MANCINI, 2006). Neste grupo, além do fator restritivo, também existe um fator disabsortivo, devido a uma alteração do trajeto do alimento pelo intestino delgado e menor absorção de calorias e nutrientes. A técnica mista mais conhecida e realizada no mundo e no Brasil (AGRISANI *et al.*, 2017) é a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, também conhecida como bypass gástrico (Figura 4). Na cirurgia do bypass gástrico é realizada uma gastroplastia redutora a partir da pequena curvatura gástrica até a ângulo de His, resultando numa nova pequena bolsa gástrica de aproximadamente 50mL de volume. Esse “novo” estômago é conectado ao intestino delgado por meio de uma anastomose gastrojejunal calibrada (1,5 a 2 cm de diâmetro) (WESTLING; GUSTAVSSON, 2001).

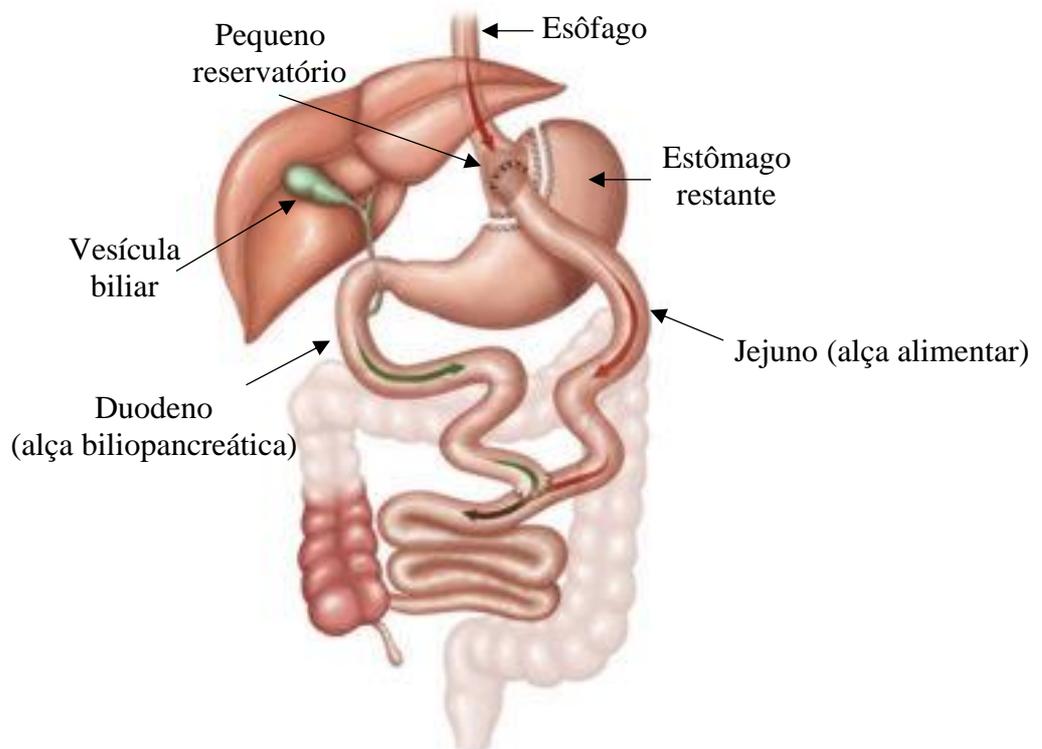


Figura 4 - Bypass gástrico (gastroplastia com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux)
Fonte: SBCBM, 2017.

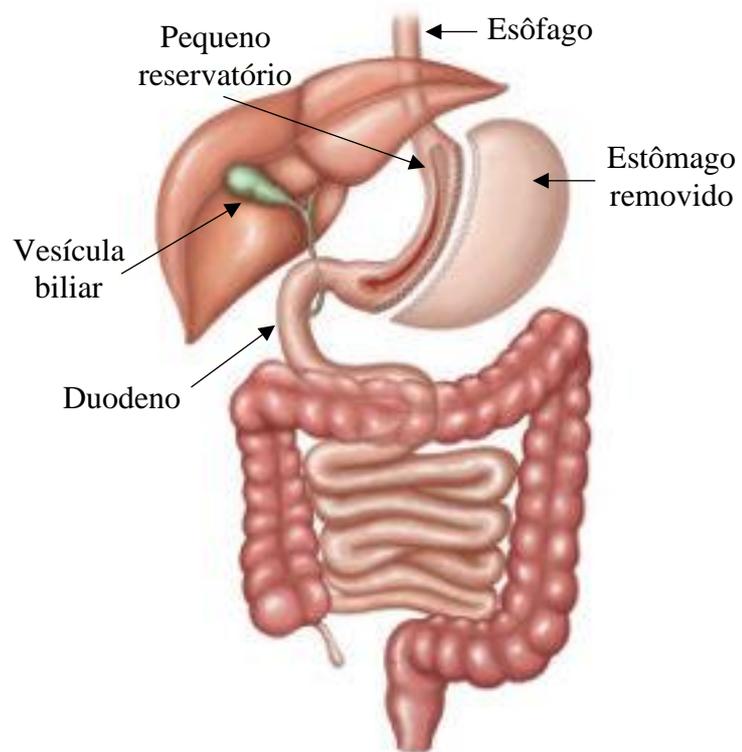


Figura 5 - Sleeve gástrico (gastrectomia vertical)
Fonte: SBCBM, 2017.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

Estudo longitudinal, prospectivo e de intervenção com 17 pacientes entre 21 e 48 anos submetidas a cirurgia bariátrica entre novembro de 2018 e março de 2019. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião em dois hospitais da cidade de Campos dos Goytacazes, RJ.

3.2 Critérios de Inclusão

- Mulheres obesas ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) na pré-menopausa.

3.3 Critérios de Exclusão

- Tabagismo
- Uso de Anticoncepcional Oral
- Terapia de Reposição Hormonal

3.4 Aspectos Éticos

As pacientes foram esclarecidas sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Campos, sob o número 082131187.7.0000.5244.

3.5 Indicações de Cirurgia Bariátrica

As indicações e técnicas de cirurgias bariátricas seguiram as normas do Conselho Federal de Medicina e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

3.5.1 Bypass gástrico

Foi realizada uma gastroplastia redutora a partir da pequena curvatura gástrica até a ângulo de His seguida da confecção do Y-de-Roux (alça alimentar de 120cm e alça biliopancreática de 50cm) e anastomose calibrada do “novo” estômago com a alça alimentar.

3.5.2 Sleeve gástrico

Foi realizada uma ressecção gástrica vertical calibrada por uma sonda, desde 5cm do piloro até o ângulo de His, com a remoção de 70 a 80% do estômago.

3.6 Avaliações Antropométricas

O peso foi aferido em balança digital (Welmy®) com capacidade máxima de 150 quilogramas (Kg) e divisão de 100 gramas. A estatura foi aferida com régua métrica acoplada a balança digital, com extensão de 2,00 m, dividida em centímetros (cm). O IMC foi calculado com as medidas de peso e altura, de acordo com a seguinte fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. A CA foi obtida na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca com fita métrica (divisão em cm) flexível e inelástica sem comprimir os tecidos. Quando não foi possível identificar a menor curvatura, obteve-se a medida 2 cm acima da cicatriz umbilical.

3.7 Análises Laboratoriais

As colheitas das amostras de sangue ocorreram no antes e após 6 meses da cirurgia independente do estágio do ciclo menstrual e após um jejum de 8h. Na Tabela 1 estão os valores de referência.

Os níveis de A, TT, FSH, LH, E2 e SHBG foram analisados usando quimiluminescência. Os níveis de DHEA foram analisados usando ensaio imunoenzimático – Elisa.

Os níveis TL foram verificados utilizando uma equação baseada nos resultados da TT, SHBG e albumina sérica: $TL = \frac{\text{Testosterona total (ng/ml)} \times 3,47 \times 100}{\text{SHBG (nmol/L)}}$

SHBG (nmol/L)

Tabela 1 - Valores de referência dos hormônios sexuais

Hormônios sexuais	Valor de referência
DHEA (ng/mL)	0,2 a 11,0
Androstenediona (ng/mL)	0,3 a 3,5
Testosterona Total (ng/dL)	7 a 79
Testosterona Livre (ng/dL)	0,17 a 2,34
SHBG (nmol/L)	38,9 a 176,4
LH (mUI/mL)	0,56 a 89,08
FSH (mUI/L)	1,38 a 16,69
Estradiol (pg/mL)	21 a 649

DHEA: dehidroepiandosterona; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante

Fonte: Hermes Pardini, 2019.

3.8 Análises estatísticas

A análise estatística consistiu na obtenção das médias e erros-padrão de cada variável nos períodos pré e pós-operatórios. Estas médias foram comparadas pelo *teste t* com dados pareados. Também foram obtidos os coeficientes de correlação de Pearson entre as variações nas variáveis. Para as análises foi utilizado o aplicativo Sistema para Análises Estatísticas e Genéticas (SAEG, versão 9.1), sendo adotado o nível de 5% de significância. As médias seguidas pela mesma letra não diferem estatisticamente entre si, em nível de 5% de significância, pelo *teste t* com dados pareados.

4 RESULTADOS

As características demográficas e antropométricas da amostra são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características demográficas das mulheres submetidas à cirurgia bariátrica

Característica	Mulheres, Nº (%) (n= 17)
Cirurgia bariátrica	
Bypass gástrico	11 (64,7)
Sleeve gástrico	6 (35,3)
Idade (anos)	
Média	34,4
Intervalo	21-48
Raça	
Branca	11 (64,7)
Negra	2 (11,8)
Parda	4 (23,5)
Nível de educação	
Médio incompleto	1 (5,88)
Médio completo	4 (23,53)
Superior incompleto	2 (11,76)
Superior completo	10 (58,83)
Índice de massa corporal (kg/m²)*	
Média	39,87
Intervalo	35,71-50,24
Peso (kg)	
Média	108,65
Intervalo	82,1-145,2
Circunferência abdominal (cm)	
Média	122,35
Intervalo	104-149

* Calculado com o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

Fonte: Autor, 2019.

O bypass gástrico foi a cirurgia mais realizada (64,7%) e a idade das pacientes variou entre 21 e 48 anos com uma média de 34,4 anos.

Do total da amostra, 94,12% tinham um bom nível de escolaridade, sendo que 58,83% tinham nível superior completo.

Quanto a raça, 64,7% eram brancas, 23,5% pardas e apenas 11,8% negras.

O IMC variou de 35,71kg/m² até 50,24kg/m² com uma média de 39,87kg/m². O peso das pacientes também variou bastante entre 82,1kg até 145,2kg.

Todas as mulheres perderam peso com uma média de 26,0kg (24%) ($p < 0,05$) de emagrecimento em 6 meses.

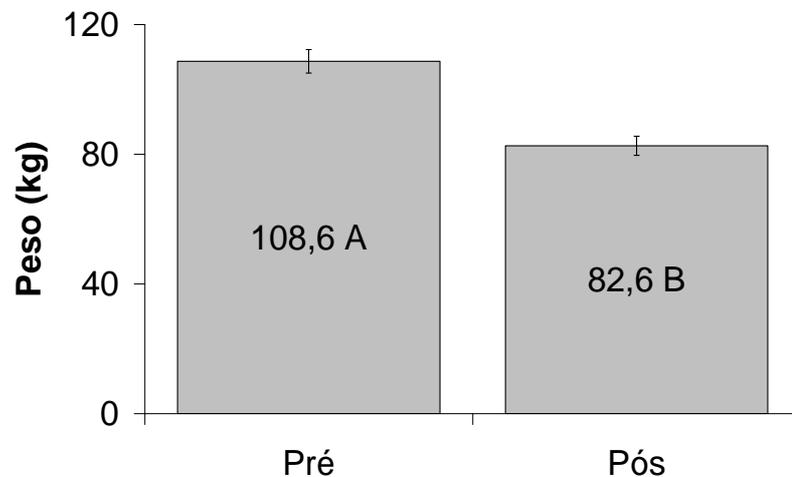


Figura 6. Média de peso (kg) no pré e pós-operatório ($p < 0,05$)
Fonte: Autor, 2019.

Essa perda de peso foi acompanhada por uma mudança no IMC de 9,6 unidades com uma média de 30,30kg/m² ao final do mesmo período ($p < 0,05$).

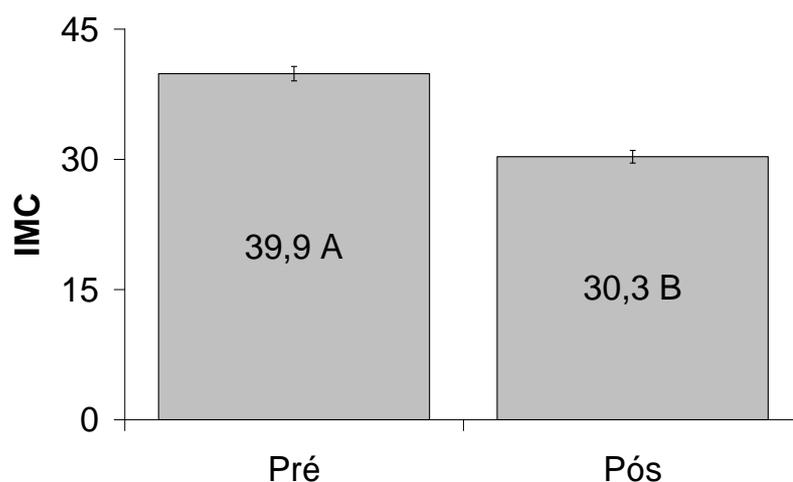


Figura 7. Média do IMC (kg/m²) no pré e pós-operatório ($p < 0,05$)
Fonte: Autor, 2019.

Antes da cirurgia, a CA variou de 104 a 149cm com uma média de 122,4cm. Em 6 meses após a cirurgia a CA diminuiu em média 22,3cm (18,22%) ($p < 0,05$).

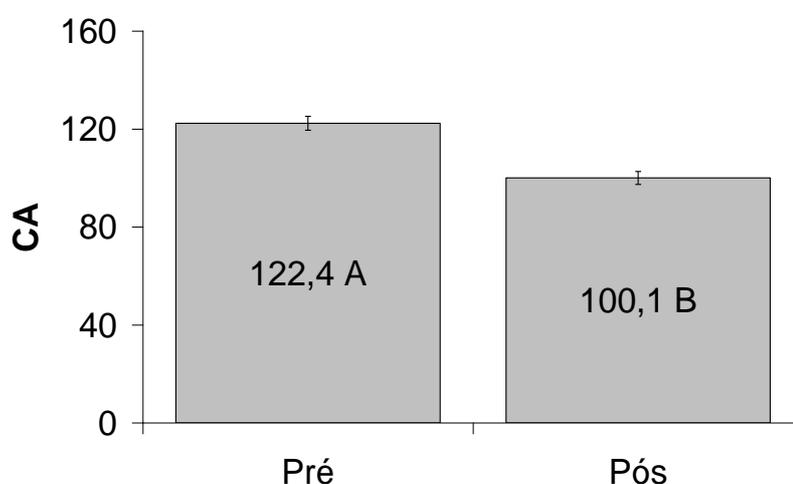


Figura 8. Média da circunferência abdominal (cm) no pré e pós-operatório.
Fonte: Autor, 2019.

Observamos também uma relação estatística entre a cirurgia bariátrica e os níveis de TL ($p < 0,05$) e SHBG ($p < 0,05$), bem como uma relação positiva entre a variação da CA e os níveis de TL ($p = 0,02$).

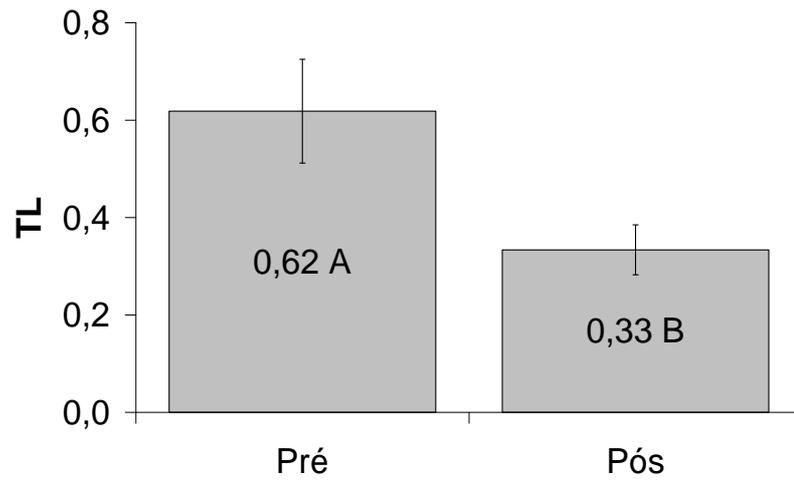


Figura 9. Média da testosterona livre no pré e pós-operatório (ng/dL)
Fonte: próprio autor.

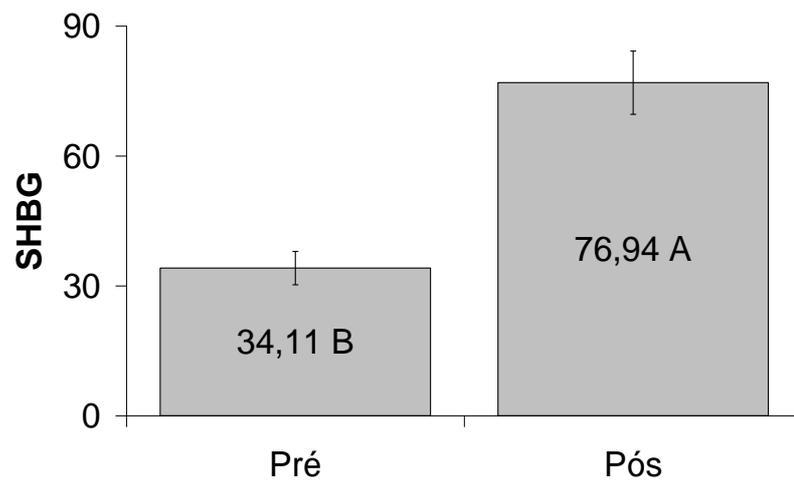


Figura 10. Média da globulina ligadora de hormônios sexuais no pré e pós-operatório (nmol/L)
Fonte: próprio autor.

Seis meses após a cirurgia não se identificou relação estatística entre a perda de peso, a CA, o IMC e: FSH, LH, E2, DHEA, A e TT.

Apesar da melhora dos níveis de TL e SHBG, apenas a média da SHBG pré-operatória estava abaixo dos valores de referência, todos os outros valores estavam dentro dos limites da normalidade tanto no pré quanto no pós-operatório (Tabela 3).

Tabela 3 - Médias do pré e pós-operatório e valores de referência dos níveis dos hormônios sexuais

Hormônios sexuais	Valor de referência	Média pré-operatória	Média pós-operatória
DHEA (ng/mL)	0,2 a 11,0	4,56	5,2
Androstenediona (ng/mL)	0,3 a 3,5	1,68	1,64
Testosterona Total (ng/dL)	7 a 79	35,23	29,49
Testosterona Livre (ng/dL)	0,17 a 2,34	0,62	0,33
SHBG (nmol/L)	38,9 a 176,4	34,11*	76,94
LH (mUI/mL)	0,56 a 89,08	5,79	6,28
FSH (mUI/L)	1,38 a 16,69	5,53	5,49
Estradiol (pg/mL)	21 a 649	68,33	85,94

DHEA: dehidroepiandrosterona; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante

Fonte: Autor, 2019.

5 DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica representa a terapia mais efetiva para proporcionar uma perda de peso satisfatória e permanente nos pacientes obesos (MAGGARD *et al.*, 200; BUCHWALD *et al.*, 2004).

A perda de aproximadamente 5% do peso diminui significativamente os níveis de TL e aumenta os níveis de SHBG em mulheres obesas (TURCATO *et al.*, 1997) (LEENEN *et al.*, 1994). Em contrapartida pacientes submetidas a cirurgia bariátrica e que perderam aproximadamente 40% do peso inicial experimentaram uma melhora nos níveis de vários hormônios sexuais como a TT, TL, E2, SHBG e FSH (BASTOUNIS *et al.*, 1998).

Pacientes com SOP devem ser encorajadas a perder peso. Entretanto, 50% das mulheres com obesidade grau 3 ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) e SOP não conseguem perder peso ou manter a perda de peso com tratamentos mais conservadores (BRUNI *et al.*, 2003; SPRITZER *et al.*, 2015). Dois estudos mostraram a melhora nos níveis dos hormônios sexuais femininos e do hirsutismo em mulheres obesas e com SOP submetidas a cirurgia bariátrica (ESCOBAR-MORREALE *et al.*, 2005; KOPP *et al.*, 2006). Uma metanálise com 29 estudos que avaliaram os efeitos da cirurgia bariátrica na disfunção ovariana, encontrou uma resolução de 96% da SOP, principalmente na melhora da secreção de T, aumento da SHBG e diminuição do E2 (ESCOBAR-MORREALE *et al.*, 2017).

Surpreendentemente, muitos dos efeitos benéficos da cirurgia bariátrica na função reprodutiva das mulheres são independentes da perda de peso, mas os mecanismos que explicam esses efeitos ainda são completamente desconhecidos. FRANK *et al.*, 2016 estudando a expressão de genes hipotalâmicos entre um grupo de ratos fêmeas submetidas ao bypass gástrico e um outro grupo com restrição de calorias e concluiu que independente da perda de peso a expressão de genes hipotalâmicos relacionados com a função sexual foi notadamente melhor e tendeu a normalização no grupo submetido a cirurgia bariátrica. Talvez a cirurgia bariátrica tenha benefícios que vão além da perda de peso.

Um outro estudo retrospectivo com 110 mulheres obesas e inférteis, 62,7% conseguiram engravidar após a cirurgia bariátrica (MUSELLA *et al.*, 2012). Uma meta-análise de oito diferentes estudos com 589 mulheres inférteis submetidas a cirurgia bariátrica, a taxa de uma gravidez de sucesso foi de 22% até 92% (MILONE *et al.*,

2016). Nas mulheres com SOP, a cirurgia bariátrica resultou em mudanças significativas da fertilidade a partir de 3 meses da operação, particularmente naquela com obesidade de curta duração (AHMED, 2017).

Uma das causas da anovulação em mulheres obesas é o permanente estado hiperandrogênico. Na mulher, os androgênios altos estimulam a produção de mais androgênios formando um ciclo vicioso. A hiperinsulinemia e conseqüentemente os níveis baixos da SHBG observados em mulheres obesas potencializam a produção de androgênios pelos ovários assim como implicam em níveis mais altos de androgênios biodisponíveis (ÇOLHAN *et al.*, 2018).

Observou-se neste estudo uma melhora significativa nos níveis de TL ($p < 0,05$) após 6 meses da cirurgia bariátrica e essa relação foi positiva com a variação da circunferência abdominal. A TL reflete a quantidade de testosterona disponível para interagir com os tecidos ou para ser convertida em E2 no tecido periférico. A diminuição da TL assim como uma menor aromatização periférica da testosterona devido à perda de peso, tende a normalizar a liberação de FSH e LH pela pituitária e conseqüentemente melhorar o ciclo menstrual e a ovulação.

A SHBG é produzida pelo fígado para transportar no plasma hormônios como a testosterona e desempenha um importante papel na biodisponibilidade dos hormônios sexuais (ROSNER, 1990; HAMMOND, 1995). O nível baixo da SHBG está presente nas mulheres obesas, especialmente naquelas com obesidade central e resulta num aumento dos androgênios ativos circulante como a TL (HAFFNER *et al.*, 1989; PUGEAT *et al.*, 1995). A redução da TL após a cirurgia bariátrica pode ser explicada por um aumento na produção da SHBG pelo fígado. Por outro lado, a redução dos níveis de androgênios nas mulheres após a cirurgia, não se deve apenas a melhora na produção dessa proteína ligadora, mas também na menor produção de androgênios pelos ovários em resposta a uma melhora dos níveis de insulina (KJAER *et al.*, 2017).

O emagrecimento proporcionado pela cirurgia bariátrica resulta numa diminuição dos níveis de insulina e num aumento da sensibilidade hepática a insulina e numa menor massa de adipócitos. A conseqüência desses dois fatos é uma menor produção de androgênios pelos ovários e numa menor biodisponibilidade da testosterona devido a uma maior produção de SHGB pelo fígado. A melhora da sensibilidade à insulina no fígado acontece precocemente após a cirurgia e

provavelmente está associada a dieta hipocalórica do pós-operatório (BOJSEN-MOLLER *et al.*, 2014).

Um outro estudo concluiu que após o bypass gástrico, a RI diminuiu e os níveis da SHBG dobraram após 12 meses, mas os níveis de testosterona total, testosterona livre e DHEA diminuíram em 50% e permaneceram em níveis adequados até um ano após a cirurgia. Este mesmo estudo, um ano após a cirurgia, encontrou que a irregularidade menstrual desapareceu e que o ciclo menstrual regular começou em 85% das mulheres (KJAER *et al.*, 2017). A regularização do ciclo menstrual também foi observada num outro estudo com pacientes submetidas a cirurgia bariátrica, onde se observou uma recuperação do ciclo menstrual de mais de 50% nas mulheres (TEITELMAN *et al.*, 2006).

No presente estudo identificou-se que os níveis de SHBG dobraram ($p < 0,05$) em apenas 6 meses após a cirurgia. O aumento dos níveis da SHBG resulta num menor nível de TL já que maior parte da T encontra-se circulando no sangue ligado fortemente a essa proteína. O SHBG baixo tem se mostrado um excelente substituo para avaliar a RI e o excesso de androgênios em mulheres com SOP (PASQUALI *et al.*, 2006; GLUECK *et al.*, 2011; MORAN *et al.*, 2013). Também observou-se que níveis mais altos da TL nas mulheres com maior CA e conseqüente maior gordura visceral ($p < 0,05$). A diminuição da CA e conseqüentemente da gordura visceral após a cirurgia bariátrica foi acompanhada de uma melhora nos níveis da TL em decorrência da diminuição da RI e do aumento nos níveis de SHBG.

SARWER *et al.* (2014) relacionou a melhora dos hormônios sexuais femininos com a função sexual de mulheres obesas submetidas a cirurgia bariátrica e relatou uma melhora em toda a função sexual feminina, como desejo, satisfação, lubrificação e excitação após a cirurgia. Essa melhora estava relacionada a normalização dos hormônios sexuais

A TT e o E2 são os hormônios reprodutivos femininos comumente associados com o comportamento sexual (LEGRO *et al.*, 2013; SARWER *et al.*, 2014) enquanto que o FSH, LH e SHBG são mais comumente associados com a fertilidade feminina (SARWER *et al.*, 2014) e a melhora estatística encontrada tanto da TL quanto da SHBG proporcionou evidências indiretas de que a perda de peso após a cirurgia bariátrica melhora a reprodução feminina e no comportamento sexual das mulheres obesas e conseqüentemente pode ser uma motivação adicional para as mulheres que buscam a cirurgia bariátrica como opção terapêutica para a obesidade.

A dificuldade em comprovar estatisticamente a melhora dos níveis de FSH, LH e E2 pode estar relacionada ao momento da colheita das amostras. O E2 sofre influência direta dos níveis de FSH e LH e esses por sua vez são secretados de acordo com o ciclo menstrual. Talvez uma coleta de sangue durante apenas na fase folicular do ciclo pudesse mostrar outras mudanças nos hormônios sexuais. Por outro lado, a dificuldade em comprovar a melhora nos níveis dos androgênios pode estar relacionada ao tempo de pós-operatório. É possível que com um período maior de avaliação seja possível comprovar a melhora nos níveis de TT, A e DHEA.

Considerando que alterações na secreção dos hormônios sexuais podem comprometer a fertilidade e a função sexual das mulheres obesas e impactar negativamente na qualidade de vida, e que a cirurgia bariátrica tem excelentes resultados na perda de peso duradoura, deve-se considerar a indicação da cirurgia para mulheres obesas ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) com disfunção ovariana.

6 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a cirurgia bariátrica influenciou positivamente os níveis da TL e da SHBG, principalmente nas mulheres com maior grau de gordura visceral no pré-operatório.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, A. *et al.* Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. **Gut**, United Kingdom, v. 63, n. 4, p. 687-695, Apr. 2014.
- AHMED, H. O. Improvement in Fertility After Bariatric Surgery in Obese Females with Polycystic Ovarian Syndrome: Based on Four Years of Experience in Two Centers in Sulaimani Governorate, Kurdistan Region/Iraq. **Bariatric Surgical. Practice and Patient Care**, Carrollton, v. 12, n. 4, p. 1-8, 2017.
- ANDERSON, J. W.; KONZ, E. C. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. **Obes Res.**, [s.l.], v. 9, p. 326S-334S, Nov. 2001. Suppl 4.
- ANGRISANI, L. *et al.* Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014 [published correction appears in *Obes Surg.* 2017 Jul 5]. **Obes Surg.**, Germany, v. 27, n. 9, p. 2279–2289, Jul. 2017.
- APALASAMY, Y. D.; MOHAMED, Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. **Human Genetics**, Germany, v. 134, p. 361-374, 2015.
- BAHIA, L. *et al.* The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, London, v. 12, p. 440, 2012.
- BALTASAR, A. *et al.* Cirurgia híbrida bariátrica: cruce duodenal em la derivação biliopancreática. **Cir Esp.**, Barcelona, v. 59, p. 483-6, 1996.
- BASTOUNIS, E. A. *et al.* Sex Hormone Changes in Morbidly Obese Patients after Vertical Banded Gastroplasty. **Eur Surg Res.**, [s.l.], v. 30, p. 43-47, 1998.
- BELLEMARE, V. *et al.* Differential estrogenic 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and type 12 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression levels in preadipocytes and differentiated adipocytes. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, United Kingdom, v. 114, p. 129-134, 2009.
- BOJSEN-MOLLER, K. N. *et al.* Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass. **Diabetes**, São Paulo, v. 63, n. 5, p. 1725-1737, 2014.
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.131/2015. Publicada no **D.O.U.** em 13 jan. 2016, Seção I, p. 205.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Guia alimentar para população brasileira**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRUNI, V.; DEI, M.; PONTELLO V. The management of polycystic ovary syndrome. **Ann N Y Acad Sci.**, New York, v. 997, p. 301-21, 2003.

BUCHWALD, H. *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Tokyo, v. 292, n. 14, p. 1724-1737, Oct. 2004.

BURGER, H. G. Androgen production in women. **Fertil Steril.**, [s.l.], v. 77, p. S3-S5, Apr. 2002. Suppl 4.

ÇOLHAN, İ. *et al.* The Effects of Obesity and Bariatric Surgery on Fertility. **JCOG**, Tokyo, v. 28, n. 2, p. 65-74, 2018.

DE OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M.; DA SILVA, E. N. Direct healthcare cost of obesity in brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. **PLoS One**, USA, v. 10, n. 4, p. e121-160, 2015.

DE SOUZA, L. J. *et al.* Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, p. 669-676, 2003.

DEE, A. *et al.* The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. **BMC Res Notes**, United Kingdom, p. 7-242, Apr. 2014.

DIAS, M. T.; BARRETO, M. M. **Mídias Digitais II e Prática Pedagógica III do Curso de Especialização "Matemática, Mídias Digitais e Didática"**. 2009. Disponível em: http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitaes_II/modulo_II/fisiologia2.htm. Acesso em: 20 set. 2019.

DOBBS, R. *et al.* **Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis**. Jakarta, Indonesia: McKinsey Global Institute, 2014.

EDMAN, C. D.; MACDONALD, P. C. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women. **Am J Obstet Gynecol.**, USA, v. 130, p. 456-461, 1978.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. *et al.* The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. **J Clin Endocrinol Metab.**, England, v. 90, n. 12, p. 6364-6369, 2005.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. *et al.* Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, England, v. 23, n. 4, p. 1-19, Dec. 2017.

FEDERAÇÃO LATINO-AMERICANA DE ENDOCRINOLOGIA - FELAEN; FEDERAÇÃO LATINO-AMERICANA DE OBESIDADE - FLASO. **Dados publicados na nota nº 311, de janeiro 2015, da Organização Mundial de Saúde (OMS) em relação ao sobrepeso e obesidade**. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Declaracao-de-Recife-2015.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2019.

FLINT, H. J. *et al.* The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.**, [s.l.], v. 9, p. 577-89, 2012.

FORNEY, J. P. *et al.* Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, New England, v. 53, n. 1, p. 192-199, 1981.

FRANK, A. P.; ZECHNER, J. F.; CLEGG, D. J. Gastric Bypass Surgery but not Caloric Restriction Improves Reproductive Function in Obese Mice. **Obesity surgery**, Germany, v. 26, n. 2, p. 467-473, 2016.

FREIRE, S. D.; ADMONI, S. N. Hirsutismo e Virilização. **Medicina NET**, 2009. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1407/hirsutismo_e_virilizacao.htm. Acesso em: 20 set. 2019.

GLUECK, C. J. *et al.* Sex hormone-binding globulin, oligomenorrhea, polycystic ovary syndrome, and childhood insulin at age 14 years predict metabolic syndrome and class III obesity at age 24 years. **J Pediatr.**, São Paulo, v. 159, n. 2, p. 308-13, 2011.

HAMMOND, G. L. Potential functions of plasma steroid-binding proteins. **Trends Endocrinol Metab.**, Germany, v. 6, n. 9-10, p. 298-304, Nov./Dec. 1995.

HAFFNER, S. M. *et al.* Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. **Int J Obes.**, London, v. 13, n. 1, p. 1-9, 1989.

HERMES PARDINI. **Help de Exames**. 2019. Disponível em: <http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CPFT1#:~:text=RESULTADO%3A%20ng%2FdL%20VALORES%20DE,RESULTADO%3A%20ng%2FdL%20VALORES%20DE>. Acesso em: 20 set. 2019.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 376, n. 3, p. 254-266, Jan. 2017.

HILL, J. O.; PETERS, J. C. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science**, USA, v. 280, p. 1371-1374, 1998.

HIROSUMI, J. *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, USA, v. 420, n. 6913, p. 333-6, 2002.

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, Germany, v. 33, p. 673-689, 2015.

HU, F. B. *et al.* Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. **JAMA**, Tokyo, v. 289, n. 14, p. 1785-1791, Apr. 2003.

HUSSAIN, S. S.; BLOOM, S. R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: Implications for obesity. **Int J Obes.**, London, v. 37, p. 625-633, 2013.

HYDOCK, C. M. A brief overview of bariatric surgical procedures currently being used to treat the obese patient. **Crit Care Nurs Q.**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 217-226, Jul./Sep. 2005.

KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes.**, London, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 2008.

KJAER, M. M. *et al.* The impact of gastric bypass surgery on sex hormones and menstrual cycles in premenopausal women. **Gynecol Endocrinol**, Florence, v. 33, n. 2, p. 160-163, Feb. 2017.

KNUTSON, K. L. *et al.* The metabolic consequences of sleep deprivation. **Sleep Medicine Reviews**, Germany, v. 11, n. 3, p. 163-78, 2007.

KOPP, H. P. *et al.* Relationship of androgens to insulin resistance and chronic inflammation in morbidly obese premenopausal women: studies before and after vertical banded gastroplasty. **Obes Surg.**, Germany, v. 16, n. 9, p. 1214-1220, Sep. 2006.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ**, United Kingdom. 311, p. 158-61, 1995.

LEGRO, R. S. *et al.* Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab.**, New England, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, Dec. 2013.

LEHNERT, T. *et al.* Economic costs of overweight and obesity. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 105-115, 2013.

LEENEN, R. *et al.* Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, New England, v. 78, n. 6, p. 1515-20, 1994.

LYYTIKÄINEN, P. *et al.* Sleep problems and major weight gain: a follow-up study. **Int J Obes.**, USA, v. 35, n. 1, p. 109-114, Jan. 2011.

MACHADO JUNIOR, A. S. *et al.* The Effect of Sleeve Gastrectomy on the Hormonal Profile of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. **Obes Surg.**, Germany, v. 29, n. 8, p. 2415-2419, 2019.

MAGGARD, M. A. *et al.* Meta-analysis: surgical treatment of obesity. **Ann Intern Med.**, [s.l.], v. 142, n. 7, p. 547-559, 2005.

MANCINI, M. C. Bariatric surgery – An update for the endocrinologist. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 9, p. 875-888, 2014.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. *et al.* Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, USA, v. 23, n. 11, p. 1192-1201, Nov. 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Vigitel Brasil 2018**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal em 2018. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2019.

MILONE, M. *et al.* Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. **Obes Surg.**, Germany, v. 26, n. 2, p. 443-451, Fev. 2016.

MOLLER, H. *et al.* Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. **Eur. J. Cancer.**, Germany, v. 30A, p. 344-350, 1994.

MORAN, L. J. *et al.* Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest.**, [s.l.], v. 36, n. 11, p. 1004-1010, Dec. 2013.

MUSELLA, M. *et al.* Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. **Surg Obes Relat Dis.**, Germany, v. 8, n. 4, p. 445-449, Jul.-Aug. 2012.

PALIN, S. L. *et al.* 17Beta-estradiol and anti-estrogen ICI: compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. **Metabolism**, Germany, v. 52, n. 4, p. 383-8, 2003.

PASQUALI, R. *et al.* Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab.**, USA, v. 1, p. 173-179, 1989.

PASQUALI, R.; GAMBINERI, A. Metabolic effects of obesity on reproduction. **Reprod Biomed Online**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 542-551, May 2006.

PORETSKY, L.; PIPER, B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol.**, [s.l.], v. 84, n. 4, p. 613-621, Oct. 1994.

PROVOST, M. P. *et al.* Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous *in vitro* fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. **Fertil Steril.**, Germany, v. 105, p. 663-9, 2016.

PUGEAT, M. *et al.* Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, Germany, v. 53, n. 1-6, p. 567-572, Jun. 1995.

RANKINEN, T. *et al.* The human obesity gene map: The 2005 update. **Obesity**, United Kingdom, v. 14, p. 529-644, 2006.

ROSENFELD, R. L.; EHRMANN, D. A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. **Endocr Rev.**, [s.l.], v. 37, n. 5, p. 467-520, 2016.

ROSNER, W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. **Endocr Rev.**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 80-91, Feb. 1990.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Hum Reprod.**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 41-7, Jan. 2004.

SAMUEL, V. T.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. **Lancet**, New England, v. 375, p. 2267-2277, 2010.

SARWER, D. B. *et al.* Changes in Sexual Functioning and Sex Hormone Levels in Women Following Bariatric Surgery. **JAMA Surg.**, Tokyo, v. 149, n. 1, p. 26-33, 2014.

SARWER, D. B.; WADDEN, T. A.; FABRICATORE, A. N. Psychosocial and behavioral aspects of bariatric surgery. **Obes Res.**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 639-648, Apr. 2005.

SBCBM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Cirurgia Bariátrica – Técnicas Cirúrgicas**. 2017. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>. Acesso em: 20 set. 2019.

SEGAL, K. R.; PI-SUNYER, F. X. Exercise and obesity. **Medical Clinics of North America**, Germany, v. 73, p. 217-236, 1989.

SPECCHIA, M. L. *et al.* Economic impact of adult obesity on health systems: a systematic review. **European Journal of Public Health**, USA, v. 25, n. 2, p. 255-262, 2015.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H.; KASE, N. G. **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. 4. ed. São Paulo: Graphium Publicidade e Editora Ltda., 1991. 790 p.

SPRITZER, P. M.; MOTTA, A. B.; SIR-PETERMANN, T. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. **Minerva Endocrinol.**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 195-212, Sep. 2015.

SWINBURN, B.; SACKS, G.; RAVUSSIN, E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. **Am J Clin Nutr.**, USA, v. 90, n. 6, p. 1453-1456, Dec. 2009.

TALMOR, A.; DUNPHY, B. Female obesity and infertility. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 498-506, 2015.

TAVARES DA SILVA, S.; ARAUJO DOS SANTOS, C.; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. **Nutr. Hosp.**, Germany, v. 28, n. 4, p. 1039-1048, 2013.

TEITELMAN, M. *et al.* The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. **Obes Surg.**, [s.l.], v. 16, n. 11, p. 1457-1463, Nov. 2006.

TURCATO, E. *et al.* Interrelationships between weight loss, body fat distribution and sex hormones in pre- and postmenopausal obese women. **J Intern Med.**, [s.l.], v. 241, n. 5, p. 363-372, May 1997.

VAN DEN BREE, M. B.; EAVES, L. J.; DWYER, J. T. Genetic and environmental influences on eating patterns of twins aged ≥ 50 y. **Am J Clin Nutr.**, USA, v. 70, p. 456-465, 1999.

WANG, F. *et al.* 17β -Estradiol and Estradiol Fatty Acyl Esters and Estrogen-Converting Enzyme Expression in Adipose Tissue in Obese Men and Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, New England, v. 98, n. 12, p. 4923-4931, 2013.

WESTLING, A.; GUSTAVSSON, S. Laparoscopic vs open Roux-en-Y gastric bypass: A prospective, randomized trial. **Obesity Surgery**, Germany, v. 11, n. 3, p. 284-92, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: Switzerland, 2000. p. 1-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 10 ago. 2019.