



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Thiago Thomaz Mafort

**Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e
síndrome metabólica antes, três e seis meses após a colocação de balão
intragástrico**

Rio de Janeiro

2015

Thiago Thomaz Mafort

Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica antes, três e seis meses após a colocação de balão intragástrico

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M187 Mafort, Thiago Thomaz.

Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica antes, três e seis meses após a colocação de balão intragástrico / Thiago Thomaz Mafort. – 2015.
98 f.

Orientador: Agnaldo José Lopes.

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Balão gástrico. 2. Obesidade - Teses. 3. Sobrepeso. 4. Síndrome metabólica - Teses. 5. Pulmões - Teses I. Lopes, Agnaldo José. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616-056.52-089

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Thiago Thomaz Mafort

Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica antes, três e seis meses após a colocação de balão intragástrico

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de junho de 2015.

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. José Roberto Lapa e Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Eduardo Pamplona Bethlem

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dra. Claudia Henrique da Costa

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, às minhas irmãs, à minha esposa e minha filha. Na família encontro meu porto seguro e recebo os sentimentos mais puros e verdadeiros.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Agnaldo José Lopes, por todo apoio, incentivo e amizade. E também pelo exemplo de humildade e dedicação.

Aos professores, médicos e funcionários técnico-administrativos da UDA de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, por terem me oferecido a estrutura e o apoio necessários para a elaboração e desenvolvimento do projeto. Agradeço ainda pelo companheirismo e incentivo recebidos durante a minha residência médica em Pneumologia e Tisiologia.

Aos colegas do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pela parceria e troca de experiências.

Aos amigos do tempo de residência em Clínica Médica no Hospital Universitário Antônio Pedro, que muito me ajudaram na formação pessoal e profissional.

Aos professores e amigos do tempo de graduação na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Muito do que sou hoje atribuo à formação e aos exemplos recebidos na Graduação.

Aos pesquisadores e demais apoiadores do Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, por terem despertado em mim o gosto pela pesquisa. Os exemplos de dedicação e entrega recebidos foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Aos pacientes, protagonistas do projeto, que se dispuseram à participar do trabalho e sem os quais nada seria possível.

RESUMO

MAFORT, Thiago Thomaz. **Avaliação da função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica antes, três e seis meses após a colocação de balão intragástrico**. 2015. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Neste trabalho, buscou-se avaliar se o uso do balão intragástrico (BI) durante um período de seis meses por pacientes obesos ou com sobrepeso e com síndrome metabólica (SM) traz melhora nos parâmetros de função pulmonar, distribuição da gordura corporal e SM. Trata-se de um estudo longitudinal e intervencionista com indivíduos adultos que foram submetidos à avaliação antropométrica, da bioquímica sérica, dos parâmetros de função pulmonar e do padrão de distribuição da gordura corporal, antes da instalação do BI, durante o acompanhamento de seis meses e após a sua retirada. Nos dados obtidos três meses após a colocação do BI, os pacientes apresentaram aumento da capacidade de difusão ao monóxido de carbono com correlação positiva entre esta e o percentual total de gordura corporal ($r_s=0,39$; $p=0,05$), o padrão ginoide ($r_s=0,41$; $p=0,05$) e o padrão torácico ($r_s=0,42$; $p=0,01$). Também foi observado que, após três meses da colocação do BI, houve redução significativa do índice de massa corpórea (IMC) ($p=0,0001$) e da força muscular inspiratória ($p=0,009$). Também houve aumento significativo da capacidade vital forçada (CVF) ($p=0,0001$), da capacidade pulmonar total (CPT) ($p=0,001$) e do volume de reserva expiratório (VRE) ($p=0,0001$). Ao fim do estudo, foi observada elevação estatisticamente significativa da CPT ($p=0,0001$), capacidade residual funcional ($p=0,0001$), volume residual (VR) ($p=0,0005$) e VRE ($p=0,0001$). Também foi observada redução significativa do IMC, cuja mediana passou de $39,1 \text{ kg/m}^2$ no início da avaliação para $34,5 \text{ kg/m}^2$ no final dos seis meses ($p=0,0001$). Ao fim do estudo, 31 pacientes (77,5%) não apresentavam mais critérios diagnósticos para SM. Em relação aos parâmetros de distribuição da gordura corporal, também houve mudanças importantes com redução significativa ($p=0,0001$) do percentual de gordura nos quatro padrões analisados (tronco, androide, ginoide e total). Houve correlação significativa entre o delta da CPT e o delta da circunferência abdominal ($\rho=-0,34$; $p=0,03$), entre o delta da CRF e o delta do IMC ($\rho=-0,39$; $p=0,01$) e entre o delta do VRE e os deltas do IMC ($\rho=-0,44$; $p=0,005$) e do colesterol HDL ($\rho=-0,37$; $p=0,02$). Também houve correlação significativa entre o delta do VRE com os deltas das gorduras de tronco ($\rho=-0,51$; $p=0,004$), androide ($\rho=-0,46$; $p=0,01$), ginoide ($\rho=-0,55$; $p=0,001$) e total ($\rho=-0,59$; $p=0,0005$).

Palavras-chave: Balão intragástrico. Obesidade. Sobrepeso. Síndrome metabólica. Função pulmonar.

ABSTRACT

MAFORT, Thiago Thomaz. **Evaluation of pulmonary function in obese or overweight and metabolic syndrome before, three and six months after the placement of intragastric balloon.** 2015. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

This work aimed to evaluate if the use of intragastric balloon (IB) for a period of six months in obese patients or overweight and metabolic syndrome (MS) brings improvement in the parameters of pulmonary function, body fat distribution and MS. This is a longitudinal and interventional study with adults who underwent anthropometric measurements, serum biochemistry, pulmonary function parameters and the pattern of distribution of body fat before the IB installation, during follow-up of six months and after their withdrawal. In data obtained three months after the placing of BI we observed a statistically significant positive correlation between the capacity of diffusion and the percentage of whole-body fat mass ($r_s=0.39$; $p=0.05$), gynoid fat mass ($r_s=0.41$; $p=0.05$), and trunk fat mass ($r_s=0.42$; $p=0.01$). It was also noted that, after three months of placement of BI, there was a significant reduction in the body mass index (BMI) ($p=0.0001$) and the maximal inspiratory pressure ($p=0.009$). We also observed a significant increase in the forced vital capacity (FVC) ($p=0.0001$), total lung capacity (TLC) ($p=0.001$), and expiratory reserve volume (ERV) ($p=0.0001$). At the end of the study it was observed that the TLC ($p=0.0001$), functional residual capacity (FRC) ($p=0.0001$), residual volume ($p=0.0005$), and ERV ($p=0.0001$) were significantly increased by IB. The BMI significantly decreased from a median of 39.1 kg/m^2 at the beginning of the study to 34.5 kg/m^2 at the end of the six-month period ($p=0.0001$). At this time, 31 participants (77.5%) no longer met the diagnostic criteria of MS. The parameters of body fat distribution also exhibited remarkable changes. The percentage of fat in all four investigated patterns of distribution (truncal, android, gynoid, and total) exhibited significant reductions ($p=0.0001$). Significant correlations were found between delta TLC and delta abdominal circumference ($\rho=-0.34$; $p=0.03$), delta FRC and delta BMI ($\rho=-0.39$; $p=0.01$), delta ERV and delta BMI ($\rho=-0.44$; $p=0.005$), and delta ERV and delta high-density lipoprotein (HDL) ($\rho=-0.37$; $p=0.02$). Significant correlations were also found between delta ERV and delta truncal ($\rho=-0.51$; $p=0.004$), android ($\rho=-0.46$; $p=0.01$), gynoid ($\rho=-0.55$; $p=0.001$), and total fat ($\rho=-0.59$; $p=0.0005$).

Keywords: Intragastric balloon. Obesity. Overweight. Metabolic syndrome. Lung function.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área de superfície da membrana
BI	Balão intragástrico
CB	Cirurgia bariátrica
CO	Monóxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
D	Coefficiente de difusão de um gás
DEX	Densitometria de duplo raios-X (<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
DLco	Capacidade de difusão ao monóxido de carbono (<i>Carbon monoxide diffusion capacity</i>)
DM2	Diabetes melito tipo 2
EO	Estresse oxidativo
ERO	Espécimes reativas de oxigênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (<i>Insulin-like growth factor 1</i>)
IL-1B	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido nítrico
P1-P2	Diferença de pressão parcial através da membrana
PAI-1	Inibidor de ativação do plasminogênio tipo 1 (<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PCR	Proteína C reativa

PE _{máx}	Pressão expiratória máxima
PI _{máx}	Pressão inspiratória máxima
Prs	Pressão de retração elástica do sistema respiratório
SM	Síndrome metabólica
SOD	Superóxido dismutase
T	Espessura da membrana
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (<i>Tumor necrosis factor alfa</i>)
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VC	Volume corrente
VEF ₁	Volume de reserva expiratório no primeiro segundo
Vgás	Volume de gás que se difunde através da membrana
VR	Volume residual
VRE	Volume de reserva expiratório
VRI	Volume de reserva inspiratório

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
Kg	Quilograma
m ²	Metro quadrado
/	Dividido por
mL	Mililitro
Min	Minuto
Cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
mmHg	Milímetro de mercúrio
=	Igual a
X	Multiplicação

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	12
1	OBESIDADE: DEFINIÇÃO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	13
1.1	A obesidade no mundo.....	13
1.2	A obesidade no Brasil.....	14
2	COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS RELACIONADAS À OBESIDADE.....	16
3	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E MOLECULARES.....	18
4	OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR.....	22
4.1	A influência da obesidade nos volumes e fluxos pulmonares.....	22
4.2	As repercussões da obesidade sobre a difusão pulmonar.....	24
4.3	As repercussões da obesidade sobre a força muscular respiratória.....	25
5	PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL E FUNÇÃO PULMONAR.....	27
6	SÍNDROME METABÓLICA E FUNÇÃO PULMONAR.....	28
7	EMAGRECIMENTO E MELHORA DA FUNÇÃO PULMONAR.....	29
8	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO, ABORDAGEM COMPORTAMENTAL E CIRURGIA BARIÁTRICA.....	30
9	BALÃO INTRAGÁSTRICO.....	33
9.1	Histórico.....	33
9.2	Os efeitos do balão intragástrico.....	34
9.3	Complicações do uso do balão intragástrico.....	35
10	JUSTIFICATIVA.....	36
11	OBJETIVOS.....	37
11.1	Geral.....	37
11.2	Específicos.....	37
12	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
12.1	Artigo 1 - Intragastric balloon for the treatment of obesity: Evaluation of pulmonary function over a three-month period.....	39
12.2	Artigo 2 - Six-Month Intragastric Balloon Treatment for Obesity Improves Lung Function, Body Composition, and Metabolic Syndrome.....	58
	CONCLUSÕES.....	83
	REFERÊNCIAS.....	85

ANEXO - Aprovação do Comitê de ética.....	93
APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde mundial, de grandes dimensões, e com prevalência crescente nos últimos anos (WHO, 2000). Ela traz consigo uma série de problemas de saúde que merecem a atenção dos profissionais e das autoridades. São várias as complicações sistêmicas relacionadas à obesidade, com algumas delas acarretando grave comprometimento aos órgãos e tecidos. Estas complicações estão relacionadas tanto com as alterações mecânicas provocadas pelo acúmulo de tecido adiposo como por inúmeras citocinas produzidas pelos adipócitos (Marseglia *et al.*, 2014).

As repercussões da obesidade no sistema respiratório têm sido cada vez mais estudadas. O acúmulo de gordura no organismo promove alterações na fisiologia respiratória com prejuízo em vários parâmetros da função pulmonar. Os diferentes padrões de distribuição da gordura corporal parecem influenciar de maneira diferente as repercussões negativas no funcionamento do sistema ventilatório (Barreto, 2002).

O emagrecimento, independentemente do método, traz vários benefícios para a saúde dos indivíduos obesos, inclusive promovendo melhora da função pulmonar. Os métodos atualmente disponíveis para perda de peso são vários, dentre os quais pode-se citar o uso do balão intragástrico (BI). Este, se bem indicado, pode trazer benefícios na perda de peso e também na melhora de parâmetros metabólicos (Imaz *et al.*, 2008).

Com o crescente uso do BI, esta Tese propôs avaliar a função pulmonar em indivíduos obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica, antes, três e seis meses após a sua colocação. Há diversos trabalhos na literatura mundial estudando os efeitos do BI na indução de emagrecimento e na melhora de parâmetros metabólicos. No entanto, não há dados relacionando o efeito provocado pelo uso do BI com os parâmetros de função pulmonar.

1 OBESIDADE: DEFINIÇÃO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A obesidade é a enfermidade metabólica mais frequente no mundo e se caracteriza pela presença de um excesso de tecido adiposo corporal (Skolnik *et al.*, 2014). Sua etiologia é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. O ambiente moderno é um potente estímulo para a obesidade. A diminuição dos níveis de atividade física e o aumento da ingestão calórica são fatores ambientais determinantes (Samaras *et al.*, 1999) (Godoy-Matos *et al.*, 2009). Seu diagnóstico depende do índice de massa corpórea (IMC), que é calculado através da razão entre o peso (em kg) e o quadrado da altura (em metros). Quando o IMC está entre 25-29,9 kg/m² se caracteriza o sobrepeso e, quando está acima de 30 kg/m², se caracteriza obesidade (NIH, 1998). Esta é subdividida em grau I, (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e grau III ou obesidade mórbida (IMC >40 kg/m²) (NIH, 1998).

A incidência crescente do sobrepeso e da obesidade representa um grave problema de saúde pública, com implicações para a sociedade e para os sistemas de saúde do mundo inteiro. As consequências econômicas da obesidade e doenças associadas não se limitam aos elevados custos médicos, mas incluem também os custos indiretos ou sociais, tais como: diminuição da qualidade de vida, problemas de ajustes sociais, perda de produtividade, incapacidade com aposentadorias precoces e morte (Bahia *et al.*, 2012).

1.1 A obesidade no mundo

Nas últimas décadas, a prevalência da obesidade vem crescendo em quase todo o mundo, sendo considerada uma epidemia global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2005, havia aproximadamente 1,6 bilhão de adultos com sobrepeso e pelo menos 400 milhões de adultos eram obesos em todo o mundo. Há uma previsão de que, em 2015, haverá cerca de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões de pessoas com obesidade (WHO, 2000).

Recentemente foi feito um levantamento sobre o IMC da população com mais de 20 anos em 199 países (Finucane *et al.*, 2011). Resultados deste estudo mostram que, entre 1980

e 2008, a média do IMC (padronizada por idade) aumentou em todas as subregiões estudadas, exceto na África Central e no Sul da Ásia. Levando em consideração os países de renda mais elevada, o maior aumento do IMC entre os homens se deu nos Estados Unidos (1,1 kg/m² por década), seguido do Reino Unido (1,0 kg/m² por década) e Austrália (0,9 kg/m² por década). Neste mesmo grupo de países, os menores incrementos se deram em Brunei, Suíça, Itália e França (0,3-0,4 kg/m² por década). Em 2008, as maiores médias de IMC para os homens foram observados na América do Norte (28,4 kg/m²) e Austrália (27,6 kg/m²).

Do ponto de vista global, o IMC das mulheres aumentou 0,5 kg/m² por década entre 1980 e 2008. A maior elevação ocorreu na Oceania (1,8 kg/m² por década), seguido pela América Latina (1,3-1,4 kg/m² por década). A média global do IMC para as mulheres (padronizada pela idade) em 2008 foi de 24,1 kg/m².

Os Estados Unidos se destacam pela elevada e crescente prevalência de sobrepeso e obesidade. Segundo um estudo conduzido em 2009 e 2010, a prevalência de obesidade na população adulta foi de cerca de 35%, em ambos os sexos (Flegal *et al.*, 2012).

1.2 A obesidade no Brasil

No Brasil, a situação não é diferente. Dados recentes do Ministério da Saúde mostram que a obesidade e o excesso de peso aumentaram no país. De acordo com o estudo, a proporção de pessoas acima do peso avançou de 42,7%, em 2006, para 48,5%, em 2011. No mesmo período, o percentual de obesos subiu de 11,4% para 15,8% (MS, 2012).

Levantamento anterior, denominado Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, feito pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em parceria com o Ministério da Saúde, mostrou que o excesso de peso atinge cerca de metade dos homens e das mulheres (IBGE, 2010). Neste estudo, 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres eram obesos. O sobrepeso e a obesidade atingiram duas a três vezes mais os homens de maior renda, além de se destacarem nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e nos domicílios urbanos. Nas mulheres, as duas condições se destacaram no Sul do país e nas classes intermediárias de renda. A pesquisa também observou um aumento contínuo de sobrepeso e obesidade na população de 20 anos ou mais, de 1974 para cá. O sobrepeso quase triplicou entre homens, de 18,5% em 1974-1975 para 50,1% em 2008-2009. Nas mulheres, o aumento foi menor: de 28,7% para 48%. Já a obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens, saltando de

2,8% para 12,4% e mais de duas vezes entre as mulheres, passando de 8% para 16,9%. Isso ocorreu em todas as regiões brasileiras. No Sul, o excesso de peso masculino subiu de 23% para 56,8%. Entre as mulheres, este aumento é mais perceptível na Região Nordeste, onde passou de 19,5% para 46%.

A associação entre baixa escolaridade e excesso de peso ou obesidade tem sido observada em estudos no Brasil. Este achado vem sendo explicado pelo menor poder aquisitivo das populações com menor escolaridade, consumo de alimentos de baixo custo e altamente energéticos, além de menor oportunidade para a prática de atividade física nessa população (Monteiro *et al.*, 2003; Monteiro *et al.*, 2001).

2 COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS RELACIONADAS À OBESIDADE

A obesidade se associa a diversas enfermidades e se comporta como um importante fator de risco cardiovascular. O excesso de peso promove alterações metabólicas e estruturais que tornam o indivíduo obeso mais suscetível à diversas doenças, como afecções cardiovasculares, alterações metabólicas, enfermidades pulmonares, apneia obstrutiva do sono, doenças renais, biliares e certos tipos de neoplasias (*Calle et al., 1999*).

O indivíduo obeso apresenta um estado pró-inflamatório persistente que leva à resistência à insulina, disfunção endotelial, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Estes fatores culminam em diabetes melito tipo 2 (DM2) e promovem aterogênese, o que aumenta a chance de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (*Redinger, 2007; Guh et al., 2009*).

O risco de comorbidades aumenta com a elevação do IMC, tanto em homens quanto em mulheres. Um estudo mostrou que a prevalência de comorbidades (como DM2 e depressão) na população do Reino Unido é de 23% em homens de peso normal e 28% em mulheres, aumentando para 44% e 51% em homens e mulheres, respectivamente, com IMC maior que 40 kg/m² (*Booth et al., 2014*). O risco de DM2 aumenta com o grau e o tempo de sobrepeso ou obesidade, elevando-se também com o nível aumentado de gordura visceral (*Kulie et al., 2011*). Indivíduos obesos também desenvolvem mais HAS, principalmente aqueles que apresentam aumento da circunferência abdominal (> 101 cm para os homens e > 87 cm para as mulheres). Esta última parece ser um fator de risco importante, uma vez que pessoas com IMC normal e com circunferência abdominal aumentada apresentam maior risco de HAS (*Ostchega et al., 2012*).

Vários estudos têm mostrado uma relação direta entre obesidade e apneia do sono. Os mecanismos envolvidos são o aumento da circunferência do pescoço, que está muito relacionado com a obesidade, além da ação direta do tecido adiposo ao redor da via respiratória promovendo redução do diâmetro luminal e aumento do potencial de colapso da via aérea (*Schwartz et al., 1991*).

A asma é outra condição que está relacionada com a obesidade. Asmáticos obesos tem maior chance de complicações e doença de difícil controle e indivíduos com IMC elevado têm maior risco de desenvolverem asma. Os mecanismos envolvidos nesta relação incluem aumento da hiperresponsividade brônquica, decréscimo funcional com menores volumes e fluxos respiratórios, inflamação sistêmica crônica desencadeada por aumento de citocinas

inflamatórias, quimiocinas e fatores derivados dos adipócitos, como leptina, adiponectina e inibidor do ativador de plasminogênio (Guerra *et al.*, 2004; Shore *et al.*, 2005).

No trato gastrointestinal, a obesidade está relacionada com doença do refluxo gastroesofágico, colelitíase e esteatose hepática. No sistema osteoarticular, há aumento de prevalência de osteoartrite. No sistema reprodutor, há relação entre elevação do peso e infertilidade feminina, síndrome dos ovários policísticos e disfunção erétil (Segula, 2014).

Também há associação entre obesidade e câncer de mama, colo uterino, cólon, endométrio, esôfago, rim, fígado, ovário, próstata e reto. Nas mulheres obesas, há maior prevalência de depressão, menorragia, amenorreia e incontinência urinária. Durante a gravidez, a obesidade está relacionada com riscos mais elevados de complicações maternas; nestas pacientes, há também uma maior incidência de desfecho fetal desfavorável (Segula, 2014).

3 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E MOLECULARES

Como relatado anteriormente, a obesidade está associada a um estado de inflamação sistêmica crônica, determinado, em grande parte, por ação de substâncias liberadas pelo próprio tecido adiposo. Esta condição é influenciada pela ativação do sistema imune inato que promove um estado pró-inflamatório e estimula o estresse oxidativo (EO), desencadeando uma resposta sistêmica de fase aguda (Marseglia *et al.*, 2014). A inflamação sistêmica parece exercer um papel crucial na patogênese de diversas complicações relacionadas com a obesidade como SM, DM2, doença cardíaca, disfunção hepática e câncer.

O tecido adiposo é um órgão endócrino e de armazenamento de energia que, além dos adipócitos, é composto por outras células como fibroblastos, células endoteliais e imunes. Estas células secretam hormônios e citocinas (adipocinas) que exercem função endócrina, parácrina e autócrina. Em condições fisiológicas e patológicas, as adipocinas induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) que estimulam o EO; esta última, por sua vez, acarreta uma produção aumentada de outras adipocinas. Neste processo, as células imunes geram radicais livres de oxigênio que acabam promovendo um estado pró-inflamatório sistêmico (Fernández-Sánchez *et al.*, 2011).

A presença de excesso de tecido adiposo está relacionada com a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1 beta (IL-1B) e a interleucina 6 (IL-6) (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007). O TNF- α é uma citocina com papel crítico na resposta inflamatória, no sistema imune, na apoptose de células adiposas, assim como no metabolismo lipídico, no aumento da lipogênese hepática e na indução de EO. Níveis aumentados de TNF- α favorecem a resposta de fase aguda através da liberação de IL-6 (outra molécula pró-inflamatória) e pela redução de citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina. O TNF- α também aumenta a interação de elétrons com o oxigênio, gerando ânions superóxidos. Os níveis de TNF- α estão aumentados nos indivíduos obesos e diminuem com a redução do peso (Wang *et al.*, 2006).

A IL-1B, uma citocina pirogênica, é liberada principalmente pelos monócitos em resposta ao dano tecidual ou infecção. Recentemente foi proposto que a IL-1B também está envolvida na resposta pró-inflamatória da obesidade através da produção adicional de outras citocinas, como a IL-6 (Stienstra *et al.*, 2012). A IL-6 é secretada por uma grande variedade de células (adipócitos, células endoteliais, pancreáticas, macrófagos e monócitos) e participa da regulação da homeostase energética e inflamatória. Ela influencia a transição de processos

inflamatórios agudos para crônicos, através do estímulo à síntese de citocinas pró-inflamatórias e pela regulação negativa de alvos anti-inflamatórios (Naugler *et al.*, 2008). O tecido adiposo visceral secreta duas ou três vezes mais IL-6 que o tecido adiposo subcutâneo, através da produção de outras moléculas pró-inflamatórias (Curti *et al.*, 2011). Em humanos, níveis elevados de IL-6 estão associados à intolerância à glicose, DM2, HAS e, especialmente, obesidade. Esta citocina também pode suprimir a atividade da lipoproteína lipase e atuar no centro de controle do apetite em nível hipotalâmico (Stenlöf *et al.*, 2003).

Os indivíduos obesos também apresentam maior susceptibilidade ao dano oxidativo. Como já relatado, o acúmulo de tecido adiposo, principalmente o visceral, induz a síntese de citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF- α , IL-1 e IL-6. Estas promovem a geração de ERO e nitrogênio pelos macrófagos e monócitos, o que pode levar a um aumento do EO (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007). As EROs induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão como o fator de crescimento tecidual conectivo (connective tissue growth factor), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (insulin-like growth factor I - IGF-1), fator de crescimento-1 insulina-*like* (IGF-1), fator de crescimento derivado das plaquetas (platelet-derived growth factor) e molécula-1 de adesão da célula vascular (vascular cell adhesion molecule-1). Tudo isto promove acúmulo de EO e parece acelerar o processo de envelhecimento e morte celular, com consequências sistêmicas (Lavrovsky *et al.*, 2000).

Outro mecanismo envolvido na maior susceptibilidade ao dano oxidativo nos indivíduos obesos é a depleção de vias antioxidantes, incluindo a da superóxido dismutase (SOD), glutatona-peroxidase e catalase. Vias antioxidantes dependentes de vitamina A, vitamina E, vitamina C e betacaroteno também parecem estar depletadas (Amirkhizi *et al.*, 2007). Quando comparada com pessoas de peso normal, a atividade da SOD em indivíduos obesos é significativamente menor (Ozata *et al.*, 2002). O dano oxidativo leva a uma maior produção de radicais livres, EO, dano ao DNA mitocondrial e depleção de trifosfato de adenosina, o que culmina com lesão à estrutura celular. O dano celular provocado por este estado de lipotoxicidade é consequência direta desta cascata de citocinas pró-inflamatórias liberados pelo tecido adiposo (Goossens, 2008; Khan *et al.*, 2006).

O tecido adiposo também é fonte de uma série de adipocinas bioativas, incluindo leptina, adiponectina, visfatina, resistina, apelina e o inibidor de ativação do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Estas adipocinas estão diretamente relacionadas com processos fisiológicos e patológicos envolvendo o EO (Marseglia *et al.*, 2015).

A leptina é um hormônio secretado principalmente pelos adipócitos em proporção

direta com a massa de tecido adiposo e com o estoque corporal de triglicerídeos (TG). Seu efeito primário é anorexígeno, circula no plasma ligado à proteínas e atinge o sistema nervoso central promovendo a saciedade. No entanto, a obesidade está relacionada com níveis elevados desse hormônio e postula-se um decréscimo no efeito anorexígeno devido à mecanismos de resistência presentes nos indivíduos obesos (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007). Ainda não está bem estabelecido como a leptina promove EO, mas a principal hipótese é que o efeito pró-inflamatório está relacionado com semelhanças funcionais e estruturais com a IL-6 (Fantuzzi *et al.*, 2000). Ela atua induzindo a síntese de citocinas como TNF- α , Interleucina 2 (IL-2) e interferon-gama e exerceria sua função em diversas células como células-T, monócitos, neutrófilos e células endoteliais (Hukshorn *et al.*, 2004). Estudos tem demonstrado ainda que a administração de leptina promove elevação dos níveis sérios de proteína C reativa (PCR), corroborando seu efeito pró-inflamatório (Hukshorn *et al.*, 2004).

Em contraste com a leptina, a adiponectina, que é secretada por adipócitos diferenciados, mostra efeito anti-inflamatório e anti-aterogênico. Ela inibe a adesão de monócitos às células endoteliais, a transformação de macrófagos em células espumosas e a ativação de células endoteliais (Deng *et al.*, 2010). A adiponectina também promove redução dos níveis de TNF- α e de PCR e aumenta a liberação de óxido nítrico (ON) pelas células endoteliais. A deficiência deste hormônio resulta em diminuição dos níveis de ON e redução da adesão leucocitária, provocando inflamação vascular crônica (Ouedraogo *et al.*, 2007). Também foi observado que o TNF- α e a IL-6 são potentes inibidores da síntese da adiponectina, bem como de outras adipocinas como a visfatina. A exposição dos adipócitos à níveis elevados de ERO também suprime a adiponectina. Esses mecanismos explicam os níveis reduzidos desta substância nos indivíduos obesos (Fujita *et al.*, 2006).

A visfatina, uma adipocina descoberta recentemente, foi correlacionada positivamente com o acúmulo de tecido adiposo; também foi demonstrada a redução em seus níveis com a perda de peso (Martos-Moreno *et al.*, 2011). A visfatina é uma molécula com efeitos pró-oxidantes e pró-inflamatórios, cujos níveis estão elevados em sujeitos obesos quando comparados àqueles com IMC normal (Moschen *et al.*, 2007). Ela estimula os leucócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α), além de promover a geração de ERO (Moschen *et al.*, 2007).

A resistina, substância presente em baixos níveis nos adipócitos e em níveis elevados nos monócitos circulantes, foi descrita inicialmente como uma adipocina envolvida na regulação do apetite, no balanço energético e na resistência à insulina. No entanto, estudos posteriores mostraram que a resistina está associada com aumento de doenças

cardiovasculares em indivíduos obesos. Os mecanismos envolvidos estão diretamente relacionados ao EO, com a ativação de células endoteliais e a regulação positiva de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias na parede vascular (Kawanami *et al.*, 2004).

Em resumo, a disfunção do tecido adiposo pode induzir EO sistêmico, levando a uma produção irregular de adipocinas que contribuem para o desenvolvimento de consequências patológicas relacionadas à obesidade. Além do mais, a sensibilidade de biomarcadores do dano oxidativo está aumentada nos indivíduos obesos e se correlaciona diretamente com o IMC, o percentual de gordura corporal e os níveis de TG e lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Pihl *et al.*, 2006). O acúmulo de gordura, principalmente a visceral abdominal, promove redução de mecanismos antioxidantes (Chrysohoou *et al.*, 2007). Tudo isto leva o indivíduo obeso à conviver com um estado pró-inflamatório crônico e persistente que traz várias consequências patológicas sistêmicas.

4 OBESIDADE E FUNÇÃO PULMONAR

É sabido que a função pulmonar adequada depende do funcionamento harmônico das estruturas que compõem o sistema respiratório. Na respiração normal, o diafragma contrai, empurrando o conteúdo abdominal para baixo e para frente. Concomitantemente, a contração dos músculos intercostais externos traciona as costelas para cima e para frente (West, 2008). Em indivíduos obesos, esse mecanismo está prejudicado, pois o excesso de adiposidade que reveste o tórax e ocupa o abdômen dificulta a ação da musculatura respiratória. Estas alterações estruturais da região tóraco-abdominal levam à limitação da mobilidade diafragmática e do movimento costal, o que promove alterações na dinâmica do sistema respiratório e reduz a sua complacência, ocasionando desvantagem mecânica dos músculos respiratórios. (Barreto, 2002; Unterborn, 2001). Ainda nesta linha, alterações no controle neural da respiração e aumento do volume sanguíneo torácico decorrente da deposição de tecido adiposo no tórax também parecem promover alterações nos parâmetros de função pulmonar (Lucas *et al.*, 2004). Além disso, como já relatado anteriormente, o tecido adiposo é um órgão endócrino e parácrino, que produz grande número de citocinas e mediadores bioativos, gerando, em indivíduos obesos, um estado pró-inflamatório, que pode estar associado ao hipodesenvolvimento pulmonar, atopia, hiperresponsividade brônquica e risco aumentado de asma. (Rasslan *et al.*, 2009).

4.1 A influência da obesidade nos volumes e fluxos pulmonares

A aferição dos volumes e fluxos pulmonares é de suma importância na avaliação de pacientes com sintomas respiratórios. Esta medida é também fundamental para o diagnóstico precoce das alterações subclínicas causadas por estados de saúde que comprometem o funcionamento do sistema respiratório, como é o caso da obesidade (Pereira, 2002).

A espirometria é um dos testes de função pulmonar não invasivos mais difundidos no mundo e permite a verificação de propriedades mecânicas do sistema respiratório através da mensuração dos volumes pulmonares dinâmicos. Estes são representados pelo volume de ar inspirado e expirado durante a manobra espirométrica. São de determinação direta e compreendem o volume corrente (VC), o volume de reserva inspiratório (VRI), o volume de

reserva expiratório (VRE) e a capacidade vital (CV). Os principais valores obtidos durante a manobra são a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação entre eles (VEF_1/CVF) (Pierce, 2005).

Para a avaliação do volume residual (VR), são necessárias outras técnicas, como a pletismografia de corpo inteiro, a diluição com hélio e a lavagem com nitrogênio. Estas técnicas permitem a avaliação dos volumes que não são mensurados durante a manobra espirométrica; por isso, estes volumes são chamados de 'volumes pulmonares estáticos'. Assim, as capacidades que incorporam o VR, compreendidas pela capacidade residual funcional (CRF) e a capacidade pulmonar total (CPT), também não podem ser medidas direta e isoladamente pela espirometria (Menna Barreto, 2002).

A medida dos volumes pulmonares estáticos tem lugar na avaliação funcional pulmonar por várias razões. Ela oferece informação indireta sobre a resistência elástica à distensão do sistema respiratório (representadas pelo parênquima pulmonar e parede torácica) e sobre a força muscular motora, constituindo-se em uma forma aplicada na determinação das relações volume-pressão. Além disso, permite a determinação indireta da elasticidade do sistema respiratório. Os volumes pulmonares influenciam na resistência ao fluxo aéreo, já que é a elasticidade do parênquima pulmonar em torno das vias aéreas que fixa estas estruturas, mantendo-as abertas (fenômeno da interdependência). Vale ressaltar que o tamanho dos pulmões participa muito de sua reserva mecânica, daí a importância de se avaliar os volumes pulmonares estáticos (Menna Barreto, 2002).

A CPT é determinada pelo equilíbrio entre a habilidade (força) dos músculos inspiratórios em expandir o sistema pulmão-parede torácica e a força de retração (resistência elástica) gerada pelo sistema em altos volumes. No processo de aumento do volume pulmonar, os músculos inspiratórios encurtam-se progressivamente e sua capacidade de gerar força diminui, enquanto vai se elevando a força de retração elástica pulmão-parede, oposta à distensão. O volume no qual a retração do sistema respiratório é equilibrada pela capacidade dos músculos inspiratórios em gerar força de distensão é o limite da insuflação e se constitui na CPT. Em outras palavras, a CPT resulta da relação entre a força inspiratória e a distensibilidade do sistema respiratório. Na CPT, é o pulmão distendido que contribui mais para as forças de retração elástica do sistema. Na determinação da CPT, são elementos essenciais, então, a força muscular, a complacência do parênquima pulmonar e a complacência da parede torácica. A CPT é o único volume com significado absoluto para definição de distúrbio ventilatório restritivo, que se expressa por CPT abaixo do limite inferior do previsto (Menna Barreto, 2002).

Em indivíduos normais, a CRF é determinada pelo equilíbrio das retrações elásticas entre o pulmão (direção expiratória, gerando pressão positiva) e a parede torácica (direção inspiratória, gerando pressão negativa). Em condições fisiológicas, a CRF representa o equilíbrio mecânico do conjunto do sistema, com relaxamento da musculatura respiratória, sendo o volume pulmonar mecanicamente neutro, isto é, determinado pelas elasticidades próprias e opostas do parênquima pulmonar e da caixa torácica. Por isso, a CRF é também chamada de volume de relaxamento.

Quando se utiliza a espirometria para avaliar a função pulmonar de pacientes obesos, se observa redução proporcional da CVF e do VEF₁, sugerindo distúrbio ventilatório restritivo (Melo *et al.*, 2014; Carpio *et al.*, 2014). A redução da CVF e do VEF₁ parece estar diretamente relacionada com o grau de obesidade, com os indivíduos obesos mórbidos apresentando restrição mais acentuada (Thyagarajan *et al.*, 2008). Ao se avaliar os volumes respiratórios estáticos, se observa principalmente redução do VRE e da CRF, além de redução da CPT. A redução deste volume e das capacidades parece guardar relação exponencial com a elevação do IMC (Jones e Nzekwu, 2006) e tem relação direta com os efeitos mecânicos produzidos pela deposição de gordura, tanto no tórax como no abdome. Como já dito, a obesidade promove diminuição da complacência do sistema respiratório e traz desvantagem mecânica aos músculos responsáveis pelo processo da respiração.

4.2 As repercussões da obesidade sobre a difusão pulmonar

Outro teste de função pulmonar de grande importância clínica é a medida da capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DL_{co}). Ele avalia a transferência de gases dos alvéolos até o interior das hemácias. O princípio do teste é medir a quantidade (em mililitros) de monóxido de carbono (CO) que se difunde para os capilares durante uma respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de uma concentração conhecida de CO (Pereira *et al.*, 2002). A taxa de difusão de um gás através da membrana alvéolo-capilar pode ser resumida através da Lei de Fick. Ela diz que o volume de gás que se difunde por minuto (mL/min) é diretamente proporcional à área de superfície da membrana e à diferença de pressão parcial (através da membrana) e inversamente proporcional à espessura da membrana ou a distância para a difusão. A Lei de Fick pode ser representada pela fórmula:

$$V_{\text{gás}} = A \times D \times (P_1 - P_2) / T$$

Onde,

$V_{gás}$: representa o volume de gás que se difunde através da membrana por minuto (mL/min);

A: representa a área de superfície da membrana disponível para difusão (cm²);

$P_1 - P_2$: representa a diferença de pressão parcial através da membrana (isto é, o gradiente de pressão [mmHg]);

T: representa a espessura da membrana, ou distância para a difusão (cm);

D: representa o coeficiente de difusão ou difusibilidade de um gás.

Esta equação afirma que o $V_{gás}$ se eleva caso haja aumento na área de superfície da membrana, difusibilidade do gás, ou gradiente de pressão (Crapo, 1998).

Um fator que contribui diretamente para a difusão do CO é a perfusão do tecido pulmonar, uma vez que áreas mais perfundidas apresentam maior concentração de hemácias. A ventilação também é fator fundamental para a DLco, uma vez que o gás precisa chegar ao alvéolo para se difundir. Assim, distúrbios da relação ventilação-perfusão são fatores determinantes para alteração da DLco (Pereira *et al.*, 2002).

Este fator parece ter importância quando se avalia a difusão dos gases nos indivíduos obesos. Devido à deposição de gordura na região torácica, ocorre maior vascularização desta área. Isto explica, ao menos em parte, um aumento na (DLco) observado neste grupo de pessoas (Saydain *et al.*, 2004).

4.3 As repercussões da obesidade sobre a força muscular respiratória

A força muscular respiratório pode ser avaliada através da mensuração da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) e da pressão expiratória máxima (PE_{máx}). Os valores de PE_{máx} e de P_{Imáx} dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que foram feitas as mensurações e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório (P_{rs}). Esta última resulta da soma das pressões de retração elástica dos pulmões e da caixa torácica (Souza, 2002).

Quando o volume de ar contido nos pulmões é a CRF, a P_{rs} é nula, ou seja, o sistema respiratório se encontra em posição de equilíbrio, não tendendo nem a se expandir, nem a se retrair. Para volumes pulmonares acima da CRF (como é o caso da CPT), a P_{rs} é positiva, ou seja, o sistema tende a se retrair, produzindo expiração. Para volumes pulmonares abaixo da

CRF (como é o caso do VR), a P_{rs} é negativa, isto é, o sistema tende a se expandir, produzindo inspiração (Souza, 2002).

Assim, quando se mede a $PE_{máx}$, o valor obtido é, na verdade, a soma da pressão dos músculos expiratórios com a P_{rs} , sendo ambas positivas. Da mesma forma, quando se mede a $PI_{máx}$, o valor obtido é a soma da pressão dos músculos inspiratórios com a P_{rs} , sendo ambas negativas (Rochester, 1988). Podemos afirmar então que a $PE_{máx}$ é uma medida que indica principalmente a força dos músculos abdominais e intercostais enquanto que a $PI_{máx}$ indica preferencialmente a força do músculo diafragmático, apesar de também refletir, em menor escala, a força do conjunto dos músculos respiratórios.

Na obesidade, tanto a $PI_{máx}$ quanto a $PE_{máx}$ podem estar reduzidas. A disfunção da musculatura respiratória é multifatorial e, apesar de algumas descrições de que o diafragma apresenta maior atividade eletromiográfica em indivíduos obesos, parece haver uma contração muscular ineficaz com fadiga precoce (Lucas *et al.*, 2004; Chlif *et al.*, 2009). A redução da $PI_{máx}$ e da $PE_{máx}$ se dá provavelmente por distensão da musculatura diafragmática, aumento do trabalho respiratório e ineficiência biomecânica muscular provocada pela deposição de gordura torácica e abdominal (Arena e Cahalin, 2014).

5 PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL E FUNÇÃO PULMONAR

O padrão de distribuição de gordura corporal parece ter relevância nas alterações funcionais pulmonares observadas nos indivíduos com sobrepeso ou obesos. Esta pode ser avaliada de diversas maneiras, por métodos antropométricos ou exames complementares. A densitometria de duplo raios-x (DEX) é um método não invasivo, que utiliza baixa dose de raios-x e possibilita a avaliação da gordura corporal total (Wang *et al.*, 2014). Quando o acúmulo preferencial de gordura se dá na região do tórax, caracteriza o padrão torácico. Já o padrão androide se caracteriza por acúmulo de gordura na região abdominal, enquanto no ginoide o acúmulo se dá na região gluteofemoral (Blouin *et al.*, 2008).

O padrão androide de deposição parece influenciar mais negativamente os volumes e capacidades pulmonares, por gerar maior resistência à contração diafragmática e prejuízo à mecânica ventilatória. Isto também explicaria um maior prejuízo no VEF₁ e na CVF dos homens obesos, quando estes são comparados com mulheres de IMC correspondente (Steele *et al.*, 2009). Já que nas mulheres, o padrão que predomina é o ginoide (Enzi *et al.*, 1986).

6 SÍNDROME METABÓLICA E FUNÇÃO PULMONAR

A síndrome metabólica (SM) é uma desordem que está diretamente relacionada ao aumento da prevalência de obesidade e é representada por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares (Grundy *et al.*, 2004). A SM é definida pela presença de obesidade central, hipertensão arterial sistêmica, elevação nos níveis glicêmicos, hipertrigliceridemia e redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Alberti *et al.*, 2005).

Há dados na literatura que mostram uma associação positiva entre declínio de parâmetros da função pulmonar com componentes isolados da SM, como hipertensão (Selby *et al.*, 1990), DM2 (Ford *et al.*, 2004), elevação do HDL (Cirillo *et al.*, 2002) e obesidade. Também já foi demonstrado relação direta entre a SM com prejuízo em testes de função respiratória (Leone *et al.*, 2009; Lin *et al.*, 2006; van Huisstede *et al.*, 2013). Os mecanismos envolvidos nesta relação ainda não são claros mas a inflamação sistêmica e crônica observada na SM pode ser um fator determinante (van Huisstede *et al.*, 2013).

Dados da literatura demonstram que indivíduos com SM e IMC normal apresentam diminuição do VEF₁ e da CVF. Estes mesmos indivíduos apresentam níveis elevados de insulina sérica, o que seria um fator preponderante para o declínio da função pulmonar (Lin WY *et al.*, 2006). Outro estudo mostra relação entre SM, elevação de eosinófilos no soro e declínio da função pulmonar (van Huisstede *et al.*, 2013). Quando se associa a SM com a obesidade, principalmente com deposição de gordura abdominal, a função pulmonar parece estar ainda mais prejudicada. Além dos fatores mecânicos já relatados anteriormente, parece haver contribuição de adiponectinas, que atuam como citocinas pró-inflamatórias (Considine *et al.*, 1996).

7 EMAGRECIMENTO E MELHORA DA FUNÇÃO PULMONAR

Conforme já relatado anteriormente, a obesidade causa uma série de alterações nos parâmetros de função pulmonar. Também é conhecido que o emagrecimento promove melhora nestes parâmetros, o que corrobora a hipótese de que as alterações respiratórias provocadas pela obesidade são uma consequência direta do excesso de peso.

Diversos estudos prévios mostraram que o VRE, um dos parâmetros mais alterados nos indivíduos obesos, aumenta após a perda de peso, seja após dieta de restrição calórica ou cirurgia bariátrica (Thomaz *et al.*, 1989; Littleton, 2012). Um trabalho mostrou uma elevação considerável do VRE em pacientes cujo IMC diminuiu de 45 para 39 kg/m² após dieta de restrição calórica (Hakala *et al.*, 1995). Mesmo reduções modestas no peso, como uma redução do IMC de 35 para 33 kg/m², parecem induzir aumento do VRE (Babb *et al.*, 2011). O emagrecimento também promove alterações em outros parâmetros como a CRF e a CPT, assim como na troca gasosa levando à um ganho na oxigenação (Hakala *et al.*, 1995; Vaughan *et al.*, 1981). A força muscular respiratória (Weiner *et al.*, 1998) e a dispneia também melhoram após o emagrecimento (El-Gamal *et al.*, 2005)

Cabe ressaltar que praticamente todos os trabalhos disponíveis sobre este tema avaliaram pacientes submetidos à dieta de restrição calórica ou cirurgia bariátrica. Não há dados disponíveis sobre a avaliação evolutiva dos parâmetros de função pulmonar em pacientes obesos ou com sobrepeso, submetidos à colocação do balão intragástrico.

8 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO, ABORDAGEM COMPORTAMENTAL E CIRURGIA BARIÁTRICA

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar. Não existe nenhum tratamento farmacológico em longo prazo que não envolva mudança de estilo de vida. Há várias opções terapêuticas e, quanto maior o excesso de peso, maior a gravidade da doença e mais intensiva deve ser a abordagem (Jeffreys *et al.*, 2003). Embora o uso de medicamentos, dietas de valor calórico muito baixo e, às vezes, cirurgia possam ser usados, as mudanças de estilo de vida são fundamentais para todos os grupos de obesos. A escolha do tratamento deve ser baseada na gravidade do problema e na presença de complicações associadas (Brunton, 2014).

O sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento. Uma intervenção terapêutica para reduzir o peso é eficaz quando há diminuição maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses (NIH, 1998). A literatura respalda que a diminuição de 5 a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares (Klein, 2001).

Já está bem estabelecido que um balanço energético negativo, causado por uma redução na ingestão calórica, resulta em diminuição da massa corporal. Também está claro que o tratamento dietético é bem melhor sucedido quando aliado à um aumento no gasto energético e um programa de modificação comportamental (AACE, 1998). Para o sucesso do tratamento dietético, as mudanças na alimentação devem ser mantidas por toda a vida. Dietas muito restritivas, artificiais e rígidas não são sustentáveis. O planejamento alimentar mais flexível, que objetiva uma reeducação, geralmente tem mais sucesso (Wing *et al.*, 2001).

Um aumento na atividade física, objetivando aumento do gasto energético, é um componente importante na terapia de perda de peso. No entanto, se utilizada isoladamente, parece não trazer resultados satisfatórios. Ocorre maior perda de peso quando associada à diminuição de ingestão calórica. A prática de atividade física regular promove benefícios adicionais na prevenção do ganho de peso e na redução do risco cardiovascular associado à obesidade (Hankey *et al.*, 2010).

Ainda no contexto das estratégias para perda de peso, há a abordagem comportamental. Esta se baseia na análise e modificação de comportamentos disfuncionais associados ao estilo de vida do paciente. O objetivo é implementar estratégias que auxiliam

no controle de peso, reforçar a motivação com relação ao tratamento e evitar a recaída e o consequente reganho de peso. Um dos fundamentos do uso das técnicas comportamentais é que o paciente possa identificar os estímulos que antecedem o comportamento compulsivo, bem como situações que facilitam a não aderência ao tratamento e, conseqüentemente, seu insucesso. As estratégias cognitivo-comportamentais são utilizadas visando à modificação dos hábitos prejudiciais ao paciente (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary, 1998).

Uma intervenção combinada, que utilize terapia comportamental, dieta de baixa ingestão calórica e aumento da atividade física, eleva o grau de perda de peso e está associada com uma maior taxa de manutenção de peso no futuro. Esta estratégia deve ser avaliada antes de se pensar em terapêutica farmacológica (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary, 1998).

Tendo em vista que a obesidade e o sobrepeso cronicamente acarretam complicações e alta mortalidade, quando não há perda de peso com a adoção das medidas não farmacológicas, o uso de medicamentos deve ser considerado. Ele está indicado quando houver falha no tratamento não farmacológico, em pacientes com IMC igual ou superior a 30 kg/m² ou com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado à outros fatores de risco, como a HAS, DM2, dislipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota ou SM (Li *et al.*, 2005).

Na maioria das intervenções não cirúrgicas que visam o emagrecimento, a perda máxima de peso ocorre aproximadamente aos seis meses de tratamento e, após este período, o efeito terapêutico é avaliado pela manutenção do peso perdido. Se o paciente em tratamento medicamentoso, após a perda de peso máxima, mantém o peso perdido na vigência da medicação, a descontinuação do fármaco poderá conduzir à recuperação deste. Nos casos em que a resposta ao tratamento é satisfatória, a manutenção da terapêutica medicamentosa por longo período deve ser considerada. No entanto, se as metas mencionadas não forem atingidas, ou se o paciente começar a recuperar o peso perdido, na vigência da medicação, orienta-se a substituição da mesma. O aumento das doses acima das máximas recomendadas agrava os efeitos adversos dos fármacos, sem beneficiar o paciente (Godoy-Matos *et al.*, 2009).

Recomenda-se que o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso, em qualquer faixa etária, seja feito por médicos com experiência no manejo da doença e com conhecimento dos mecanismos e efeitos adversos dos medicamentos. Para sucesso do tratamento, independente do medicamento escolhido, é importante a manutenção das medidas

não farmacológicas, com a orientação dietética, o incentivo à prática de atividades físicas e as mudanças no estilo de vida (Godoy-Matos *et al.*, 2009).

Nos casos em que ocorre falha nos tratamentos não cirúrgicos, a cirurgia bariátrica (CB) é um recurso consistente, proporcionando aos pacientes uma redução nos índices de mortalidade e melhora de comorbidades clínicas. As indicações para realização da CB são: IMC ≥ 40 kg/m² sem comorbidades; IMC ≥ 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades associadas; resistência aos tratamentos conservadores realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física); motivação, aceitação e conhecimento sobre os riscos da cirurgia; e ausência de contraindicações. A cirurgia está tradicionalmente indicada para adultos entre 18 e 65 anos (Godoy-Matos *et al.*, 2009).

As principais contraindicações à CB são: causas endócrinas tratáveis de obesidade; dependência de álcool ou drogas ilícitas; doenças psiquiátricas graves sem controle; risco anestésico e cirúrgico elevados; pacientes com dificuldade de compreender os riscos, benefícios, resultados esperados, alternativas de tratamento e mudanças no estilo de vida requeridas com a CB (Still *et al.*, 2007). A taxa de mortalidade associada à cirurgia varia de 0,1% a 1,1%, dependendo do procedimento adotado. As complicações pós-operatórias mais comuns de todas as técnicas descritas são tromboembolismo pulmonar, deiscência da sutura, fistulas, estenoses, infecções e hemorragia (mais comuns no pós-operatório precoce), hérnia e torção de alça intestinal (mais comuns no pós-operatório tardio). As chamadas técnicas disabsortivas estão mais relacionadas com diarreia, flatulência excessiva, desnutrição proteica, anemia ferropriva, deficiência de vitaminas e doenças osteometabólicas (Abell *et al.*, 2006).

9 BALÃO INTRAGÁSTRICO

9.1 Histórico

A primeira experiência de colocação do BI para tratamento da obesidade foi publicada em 1982. O dispositivo foi desenvolvido com base em pacientes psiquiátricos com distúrbios alimentares que desenvolviam bezoares gástricos e emagreciam (Nieben *et al.*, 1982). Os primeiros protótipos eram inflados com ar e feitos de material pouco resistente, normalmente borracha, o que levou ao seu abandono por elevado número de complicações e limitada eficácia. A partir destas experiências, o dispositivo passou por significantes mudanças tecnológicas até se chegar aos dispositivos atualmente utilizados. A partir de 1987, com o desenvolvimento dos balões feitos de silicone e insuflados com líquido, o dispositivo se tornou mais resistente e o número de complicações reduziu para níveis aceitáveis (Martínez *et al.*, 2014). A figura 1 ilustra o balão utilizado no estudo.

Figura 1 - Balão de silicone utilizado no estudo



Fonte: www.silimed.com.br

9.2 Os efeitos do balão intragástrico

Esse método endoscópico de tratamento, além de ser seguro e bem tolerado, associa-se com melhora do perfil metabólico, modificações na concentração dos hormônios reguladores do apetite e melhora na esteatose hepática e apneia obstrutiva do sono (Konopo-Zubryzkam *et al.*, 2009). Um impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes também tem sido atribuído ao uso do BI (Nikolic *et al.*, 2011).

Como já dito anteriormente, o tratamento da obesidade é complexo, depende de abordagem multidisciplinar e é considerado um desafio na prática clínica. Tratamentos farmacológicos e comportamentais apresentam eficácia e duração limitada (Hankey, 2010). Apesar de efetiva, a cirurgia bariátrica depende de procedimento cirúrgico invasivo com taxas de complicações que não podem ser ignoradas (Gracia *et al.*, 2009). Neste contexto, a terapia com o BI se torna uma opção por ser um procedimento minimamente invasivo, efetivo e reversível. O dispositivo atua induzindo a saciedade ao reduzir a capacidade gástrica, o que resulta na diminuição da ingestão de alimentos (Nieben *et al.*, 1982). Em estudo recente de acompanhamento à longo prazo, após dois anos de retirada do balão, 38% dos pacientes com boa resposta inicial (perda maior que 10% do peso corporal) mantiveram-se acima deste nível (Imaz *et al.*, 2008).

Os balões atualmente disponíveis foram desenvolvidos para permanecer no estômago por seis meses. O procedimento de colocação é substancialmente menos invasivo que a CB, é totalmente reversível e, caso necessário, pode ser repetido. Tais características tornam o BI atraente para aqueles pacientes que estão procurando uma alternativa entre os tratamentos não invasivos e a cirurgia. Em associação ao uso do BI, o paciente deve adotar um programa de reeducação alimentar com mudanças comportamentais, objetivando uma maior perda de peso e evitando um ganho de peso após a retirada desse dispositivo (Mui *et al.*, 2010).

Outra estratégia bem estabelecida para o uso do BI é como “ponte” para a CB. Atuaria promovendo perda de peso no intuito de buscar diminuir o risco cirúrgico e as complicações intra e pós-operatórias dos pacientes. Há diversos estudos mostrando que o BI promove perda de peso e diminuição do risco cardiovascular, além de promover alterações endócrino-metabólicas que são benéficas para os pacientes obesos extremos que serão submetidos à CB (Busetto *et al.*, 2004).

Apesar dos vários desfechos favoráveis observados em muitos pacientes que são submetidos à colocação do BI, a resposta é variável entre os indivíduos. Um estudo recente

mostrou que 17% dos pacientes não atingiram a perda de peso mínima de 20%, estipulada como a ideal. O sucesso do BI depende de múltiplos fatores, incluindo motivação pessoal, suporte comportamental e apoio social (Kotzampassi *et al.*, 2012). Cabe ainda ressaltar que entre 2,8% e 4,2% dos pacientes não toleram o dispositivo, necessitando de sua retirada precoce.

9.3 Complicações do uso do balão intragástrico

A instalação do BI pode trazer complicações que são classificadas em menores e maiores. As complicações menores não levam à retirada do BI e costumam melhorar depois de alguns dias. As principais complicações incluídas neste grupo são a náusea, vômitos, halitose, dor abdominal, esofagite por refluxo e constipação intestinal. Já as complicações maiores exigem a retirada do mesmo e podem ser divididas em complicações relacionadas ao balão e ao paciente. A principal complicação relacionada ao balão é a sua ruptura, enquanto a principal complicação relacionada ao paciente é a intolerância gástrica (Imaz *et al.*, 2008). No grupo das complicações maiores, também estão incluídas a úlcera gástrica, migração do balão com obstrução intestinal, esofagite erosiva, perfuração gástrica e óbito (Genco *et al.*, 2005).

As principais contraindicações ao uso do BI são: transtornos psiquiátricos, alcoolismo ou drogadição, doença gastrointestinal em atividade, neoplasias, alterações da coagulação, uso de anticoagulantes, doença cardíaca ou renal que podem ser agravadas por vômitos e desidratação, falta de estrutura que garanta a retirada rápida do BI em caso de complicações e extremos de idade (normalmente aceito entre 18 e 65 anos) (Mazure *et al.*, 2009).

10 JUSTIFICATIVA

O sistema respiratório tem a função cardinal de manter a adequada ventilação e a troca de gases. Sabe-se que a obesidade pode prejudicar o funcionamento desse sistema, tanto pelos efeitos mecânicos decorrentes do acúmulo de tecido adiposo quanto pelos efeitos sistêmicos resultantes da ação das adipocinas.

Embora os efeitos da colocação do balão tenham sido bem estudados, quer no âmbito da redução do peso quer no perfil endocrinológico, pouco se sabe sobre as repercussões desse procedimento sobre a função pulmonar.

Em vista do impacto da obesidade sobre o sistema respiratório, torna-se de fundamental importância, tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica, avaliar as modificações da função pulmonar em pacientes obesos ou com sobrepeso e síndrome metabólica diante do uso do BI. Assim, nossa hipótese é que haja uma melhora dos parâmetros de função pulmonar e síndrome metabólica a partir da perda ponderal induzida pelo BI.

11 OBJETIVOS

11.1 Geral

- a) Avaliar a perda de peso, a SM, a função pulmonar e os padrões de distribuição da gordura corporal em indivíduos obesos ou com sobrepeso e SM, antes, três e seis meses após a colocação do balão intragástrico.

11.2 Específicos

- a) Avaliar se pacientes obesos ou com sobrepeso e SM apresentam alterações na função pulmonar (avaliada através da espirometria, medida dos volumes pulmonares estáticos, força muscular respiratória e DLco), antes, três e seis meses após a colocação do BI;
- b) Avaliar se o emagrecimento promovido pela instalação do BI traz alterações nos marcadores de SM (circunferência abdominal, glicemia, triglicerídeos, HDL, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica), antes, três e seis meses após a colocação do BI;
- c) Avaliar se o emagrecimento promovido pela instalação do BI traz alterações nos padrões de distribuição da gordura corporal medidos pelo DEX (total, torácico, androide e ginoide), antes e seis meses após a colocação do BI;
- d) Correlacionar os parâmetros de função pulmonar com a perda de peso e os marcadores de SM, antes e seis meses após a colocação do BI;
- e) Correlacionar os parâmetros de função pulmonar com os padrões de distribuição da gordura corporal medidos pelo DEX, antes e seis meses após a colocação do BI.

12 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados dois artigos que foram publicados como resultado dos trabalhos desenvolvidos na elaboração da presente tese.

O primeiro foi publicado na revista *Lung* em dezembro de 2012 com base nos dados parciais do estudo. O segundo foi publicado na revista *Obesity Surgery* em fevereiro de 2014 com base nas informações finais obtidas pelo estudo.

12.1 Artigo 1 - Intragastric balloon for the treatment of obesity: Evaluation of pulmonary function over a three-month period

Title: Intragastric balloon for the treatment of obesity: Evaluation of pulmonary function over a three-month period

Running title: Intragastric balloon and pulmonary function

Authors:

Thiago Thomaz Mafort¹, Eduardo Madeira², Miguel Madeira², Erika Paniago Guedes³, Rodrigo Oliveira Moreira³, Laura Maria Carvalho de Mendonça⁴, Maria Lucia Fleiuss Farias², Agnaldo José Lopes¹

1. Postgraduate Programme in Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
2. Postgraduate Programme in Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
3. State Institute of Diabetes and Endocrinology, Rio de Janeiro, Brazil
4. Rheumatology Department, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01598233 [<http://www.clinicaltrials.gov/>])

ABSTRACT

Background: Obesity has become a global epidemic in the 21st century, and the placement of an intragastric balloon (IB) is a therapeutic modality used to treat obesity. Our objectives were as follows: first, to evaluate changes in lung function resulting from IB use and, second, to correlate the pattern of body fat distribution with changes in lung function.

Methods: This was an interventional study with 30 overweight and obese patients with metabolic syndrome. All of the subjects underwent anthropometric measurements, assessment of their body fat distribution pattern by dual energy X-ray absorptiometry and pulmonary function testing before implantation of the IB.

Results: During the initial evaluations, the main pulmonary function abnormalities observed were decreased expiratory reserve volume (ERV), decreased total lung capacity (TLC) and increased diffusing capacity of carbon monoxide (DL_{CO}), which occurred in 56.7%, 40% and 23.3% of patients, respectively. We observed a statistically significant positive correlation between the DL_{CO} and the percentage of trunk fat mass ($\rho = 0.42$; $p < 0.01$). Three months after placement of the IB, there was a significant reduction in the body mass index ($p < 0.0001$) and the maximal inspiratory pressure ($p < 0.009$). We also observed a significant increase in the forced vital capacity (FVC) ($p < 0.0001$), TLC ($p < 0.001$) and ERV ($p < 0.0001$).

Conclusions: Weight loss as a result of IB causes increased static lung volumes and decreased inspiratory muscle strength. Additionally, being overweight and obese is related to increased DL_{CO}, especially in individuals with truncal obesity.

Keywords: Obesity; Gastric balloon; Respiratory function tests; Respiratory mechanics

INTRODUCTION

Obesity is defined as the excessive accumulation of body fat [1]. Obesity's etiology is complex and multifactorial, involving genetic, environmental and behavioral factors [2]. The body mass index (BMI) is used to define patients as overweight or obese with when the BMI is between 25-29.9 kg/m² and above 30 kg/m², respectively [3]. The number of clinically obese patients has increased exponentially, and the World Health Organization (WHO) considers obesity a global epidemic in the 21st century [3]. Recent data from Brazil's Ministry of Health show that the number of overweight and obese patients has increased in Brazil. According to data from the Brazilian government, the proportion of overweight people in Brazil increased from 42.7% in 2006 to 48.5% in 2011. In the same period, the percentage of obese patients increased from 11.4% to 15.8% [4].

Obesity causes changes in lung function. Several factors affect the respiratory mechanics of obese patients and result in the reduction of lung volume and capacity [5]. Excess adipose tissue causes mechanical compression of the diaphragm, lungs and chest cavity, leading to restrictive respiratory insufficiency. Obesity also causes a decrease in total respiratory system compliance and an increase in airway resistance [6]. Due to the inefficiency of the respiratory muscles, the strength and endurance of these muscles may be reduced relative to the strength and endurance of these muscles in non-obese patients [7]. All of these factors lead to inspiratory overload, which increases the work required for breathing, the oxygen consumption and the energetic cost of breathing in obese individuals [8, 9].

Obesity is often related to the presence of metabolic syndrome (MS) [10]. This syndrome is a complex disorder represented by a set of cardiovascular risk factors that are commonly associated with central adipose deposits and insulin resistance. The presence of MS also causes changes in lung function, and the association between obesity and MS appears to cause an increase in respiratory damage [11]. Another factor that is important in

the evaluation of pulmonary function in obese patients is the body fat distribution. Studies using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) have suggested that the accumulation of body fat is associated with a decline in lung function [12]. Using DEXA, Santana et al. [12] showed that a central (abdominal) pattern of fat distribution is negatively associated with lung function in elderly subjects.

The treatment of obesity is complex and multidisciplinary, with a treatment spectrum ranging from behavioral changes to bariatric surgery. The placement of an intragastric balloon (IB) is one treatment option. The placement of an IB is a relatively low-risk procedure and is associated with good results in the short and long term. An IB induces early satiety due to the partial filling of the stomach [13]. Recent meta-analysis showed an average weight loss of 12.2%, a 5.7 kg/m² reduction in BMI and a 32% loss of excess body weight after 6 months with an IB [9].

Weight loss causes significant changes in lung function, as demonstrated in studies of patients after bariatric surgery or on low-calorie diets [14]. However, to the best of our knowledge, these changes have not been reported for patients with IBs. Thus, our objective was to determine whether weight loss as a result of IB placement results in changes in lung function. In addition, we evaluated whether the pattern of body fat distribution was correlated with changes in lung function.

METHODS

Between June 2011 and February 2012, a longitudinal interventional study was conducted with 41 patients at the State Institute of Diabetes and Endocrinology, Rio de Janeiro, Brazil. All subjects were older than 18 years and were diagnosed as overweight or obese (BMI \geq 25 kg/m²) and as having MS based on criteria defined by the International Diabetes Federation [15]. Obesity was classified according to the criteria defined by the WHO [3]. Patients taking

anti-obesity medication were allowed to participate in the study provided that their weight had been stable during the six months prior to the start of the study (gain or loss no greater than 3 kg). The institutional ethics committee of Pedro Ernesto University Hospital approved our study, which was registered in ClinicalTrials.gov. All patients expressed their free and clear commitment to participate in the study by signing an informed consent form.

The exclusion criteria were as follows: diagnosis with diabetes mellitus type 1 or 2, pregnancy or desire to become pregnant in the next six months, prior gastric surgery, hiatal hernia ≥ 5 cm, coagulation disorders, lesions in the upper gastrointestinal tract with potential for bleeding, alcoholism or drug use and advanced liver disease.

Evaluation of body fat distribution patterns

All subjects had DEXA scans at the Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil before placement of the IB. This analysis aimed to determine the pattern of body fat distribution. A Prodigy-GE densitometer (GE Healthcare, Inc., Madison, WI, USA) was used for this analysis. The body fat percentage was assessed in the following regions: trunk, android, gynoid and total body.

Evaluation of pulmonary function

The pulmonary function of each subject was evaluated before (baseline) and three months after balloon placement (prior to withdrawal and with the device) in the Pulmonary Function Laboratory at the Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro.

Pulmonary function tests (PFTs) consisted of spirometry, the helium dilution method, tests to determine the diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) and tests to determine respiratory muscle strength. Measurements were conducted using the Collins Plus Pulmonary Function Testing System (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA) following the

American Thoracic Society's procedure and interpretation standards [16]. The results are expressed as the percentages of the predicted values for the Brazilian population [17, 18, 19, 20].

Procedures for implementation of the intragastric balloon

Silicone IBs (Silimed Silicone Instrumental Medical-Surgical Hospital Ltd., Rio de Janeiro, Brazil) were implanted in patients at the Department of Gastroenterology and Endoscopy at the Pedro Ernesto University Hospital while under deep sedation, and patients were hospitalized for 24 hours after placement of the device. Patients were assessed continuously after IB placement for potential adverse effects and their ability to tolerate the device. After this initial period, patients returned for weekly clinical evaluations.

Data analysis

To assess the homogeneity of the sample, the Shapiro-Wilk test was used; if a meaningful number of variables did not have a normal distribution, nonparametric tests were used. The results were expressed as the median and interquartile range values or as frequencies (percentages). Spearman's rank correlations were calculated to investigate associations between pulmonary function measurements and DEXA variables. The differences in the variables due to the IB between baseline and three months after placement were compared using the Wilcoxon signed rank test. Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Forty-one patients were assessed at the start of the study. Of these patients, five were excluded because they required balloon removal, four because of gastric intolerance and one

due to rupture of the device. Another six patients did not return on time for the PFTs and were also excluded.

The characteristics of the remaining 30 patients at the first evaluation are shown in Table 1. All subjects were female. The median age was 28 years (range: 22-46 years), and the median BMI was 39.1 kg/m^2 (range: 28.8-53.3). The median waist circumference was 112.5 cm (range: 93-141.5 cm). Sixty percent of the patients were being treated (i.e., taking medication) for previously diagnosed hypertension. Regarding pulmonary function, 56.7% of patients had decreased expiratory reserve volume (ERV), 40% had total lung capacity (TLC) values below the lower limit or normal, and only 6.7% had an obstructive defect. In addition, the DL_{CO} decreased and increased in 6.7% and 23.3% of patients, respectively.

Table 1 Characteristics of the subjects at baseline

Age (years)	28 (25–41)
BMI (kg/m ²)	39.1 (36.1–44.2)
Obesity class	
Overweight	2 (6.7)
Class I	4 (13.3)
Class II	13 (43.3)
Class III	11 (36.7)
Triglycerides (mg/dL)	138 (32–595)
HDL cholesterol (mg/dL)	45 (26–78)
Fasting glucose (mg/dL)	94.5 (71–110)
Whole body fat mass (%)	48.7 (45–51.8)
Android fat mass (%)	54.4 (52.4–58.9)
Gynoid fat mass (%)	52.6 (47.4–56.7)
Trunk fat mass (%)	50.3 (47.2–52.2)
FVC (% predicted)	95 (89–100)
FEV ₁ (% predicted)	95 (87–101)
FEV ₁ /FVC (%)	85 (82–88)
MIP (% predicted)	87 (72–118)
MEP (% predicted)	50 (46–61)
TLC (% predicted)	86 (81–89)
RV (% predicted)	73 (63–81)
RV/TLC (%)	26 (22–30)
ERV (%)	74.5 (45–108)
DLco (% predicted)	116 (108–125)

Data are presented as median (interquartile range) or number (%)

BMI body mass index, *HDL* high density lipoprotein, *FVC* forced vital capacity, *FEV₁* forced expiratory volume in one second, *MIP* maximal inspiratory pressure, *MEP* maximal expiratory pressure, *TLC* total lung capacity, *RV* residual volume, *ERV* expiratory reserve volume, *DLco* diffusing capacity for carbon monoxide

The correlations between the pulmonary function parameters and the results of the DEXA scan are shown in Table 2. The changes in the BMI, the biological parameters, and the pulmonary function parameters between the initial evaluation and the evaluation after three months are shown in Table 3.

Table 2 Spearman's correlation coefficients for pulmonary function measurements and dual energy X-ray absorptiometry values

	Whole body fat mass (%)	Android fat mass (%)	Gynoid fat mass (%)	Trunk fat mass (%)
FVC (L)	-0.26	-0.11	-0.36	-0.20
FEV ₁ (L)	-0.26	-0.16	-0.41*	-0.20
MIP (cm H ₂ O)	-0.24	-0.09	-0.24	-0.07
MEP (cm H ₂ O)	-0.30	-0.11	-0.27	-0.23
TLC (L)	-0.30	-0.20	-0.36	-0.27
RV (L)	-0.21	-0.20	-0.15	-0.26
ERV (L)	-0.25	-0.21	-0.34	-0.27
DLco (ml/min/mm Hg)	0.39*	0.33	0.41*	0.42†

* p value < 0.05

† p value < 0.01

FVC forced vital capacity, *FEV₁* forced expiratory volume in one second, *MIP* maximal inspiratory pressure, *MEP* maximal expiratory pressure, *TLC* total lung capacity, *RV* residual volume, *ERV* expiratory reserve volume, *DLco* diffusing capacity for carbon monoxide

Table 3 Effects of the intragastric balloon over a three-month period

	Baseline	After three months	<i>p</i> value
BMI (kg/m ²)	39.1 (36.1–44.2)	35.1 (32.5–38.1)	0.0001
Triglycerides (mg/dL)	138 (32–595)	129 (28–483)	0.21
HDL cholesterol (mg/dL)	45 (26–78)	48.2 (28–82.3)	0.32
Fasting glucose (mg/dL)	94.5 (71–110)	91.8 (70–108)	0.46
FVC (L)	3.24 (2.98–3.78)	3.42 (3.02)	0.0001
FEV ₁ (L)	2.75 (2.53–3.13)	2.89 (2.51–3.16)	0.32
MIP (cm H ₂ O)	75.5 (63.3–113.5)	68.5 (56.3–101.8)	0.009
MEP (cm H ₂ O)	81.5 (70.5–101.5)	83 (64.8–105.8)	0.67
TLC (L)	4.31 (3.94–4.60)	4.58 (4.12–5.12)	0.001
RV (L)	1.13 (0.99–1.42)	1.19 (1.01–1.36)	0.29
ERV (L)	0.48 (0.28–0.55)	0.69 (0.41–0.80)	0.0001
DLco (ml/min/mm Hg)	22.4 (19.7–24.8)	22.3 (18.6–24.7)	0.81

BMI body mass index, *HDL* high density lipoprotein, *FVC* forced vital capacity, *FEV₁* forced expiratory volume in one second, *MIP* maximal inspiratory pressure, *MEP* maximal expiratory pressure, *TLC* total lung capacity, *RV* residual volume, *ERV* expiratory reserve volume, *DLco* diffusing capacity for carbon monoxide

DISCUSSION

The main findings of the present investigation were that, after three months, the use of the IB causes an increase in lung volumes and a reduction in inspiratory muscle strength and that overweight and obesity, especially truncal obesity, are associated with increased pulmonary diffusion. To our knowledge, this is the first study showing the impact of IB on lung function in overweight or obese patients with metabolic syndrome.

Since 1985, IBs have been used to treat obesity, and today, this treatment is considered an effective, short-term procedure for reducing body weight [9]. This endoscopic method of treatment, in addition to being safe and well tolerated, is associated with an improved metabolic profile, changes in the concentration of hormones regulating appetite and improvements in hepatic steatosis and obstructive sleep apnea [13, 21]. IB use has also been associated with a positive impact on the quality of life in obese patients [22]. Although the effects of IBs have been well studied, both in terms of the relationship with weight reduction and the endocrine profile, little is known about the effects of this procedure on lung function.

In obese individuals, the main change in the mechanics of the respiratory system is a reduction in function caused by the deposition of subcutaneous adipose tissue, which results in a mechanical disadvantage for the respiratory muscles and possibly causes "chest strapping" [23, 24]. In our study, the main change that we observed in static lung volumes prior to the insertion of the IB was a decreased ERV, which was detected in more than half the patients. The reduction in the ERV has been explained by decreased chest wall function [24]. The reduction of the TLC, characteristic of a restrictive defect, was detected in 40% of our subjects. Several other authors have shown a decrease in TLC, but only in severe cases of obesity [14, 25].

In our study, before placing the IB, the main pulmonary diffusion abnormality observed was an increase in the DL_{CO} . It is thought that the increases in the total blood

volume and cardiac output observed in obese individuals cause an increase in the capillary blood volume and consequently increase the DL_{CO} . In line with these findings, Saydain et al. [26], who analyzed the PFTs of 16,778 patients, found that 245 patients had elevated DL_{CO} values. By analyzing the demographics of these patients, the authors found that relative to controls, individuals with high DL_{CO} values had higher mean weights (96.0 ± 22.9 vs. 85.0 ± 21.3 kg, respectively, $p < 0.001$) and higher BMIs (32.9 ± 7.4 vs. 29.4 ± 6.4 kg/m^2 , respectively, $p < 0.001$).

The pattern of body fat distribution seems to be a determinant of the changes in pulmonary function in obese patients. The total body fat and the central fat distribution pattern appear to be directly related to the impairment of lung function through several mechanisms, notably the effects on the diaphragm (by reducing the mobility of the abdominal cavity) and the chest wall (promoting changes in respiratory function and elastic recovery) [27]. Similarly, several studies have used DEXA to assess the pattern of body fat and its relationship with changes in lung function [28, 29, 30]. Sutherland et al. [30] showed that a 1 kg increase in total body fat causes reductions in functional residual capacity (FRC) of 0.028 and 0.031 L in women and men, respectively. Unlike these authors, we did not observe an association between static lung volumes and the patterns of body fat distribution. However, we observed a statistically significant positive correlation between the DL_{CO} and the type of body fat distribution, especially for the percentage of truncal fat ($\rho = 0.42$; $p < 0.01$).

IB induces gastric fullness and satiety, which promotes decreased energy intake and consequent weight loss [31]. The present study showed that BMI was significantly reduced after three months following the IB placement. This result is in agreement with other studies that have demonstrated the efficacy of IB in promoting weight loss. In a meta-analysis, Imaz et al. [9] showed a mean reduction of 12.2% in total body weight, $5.7 kg/m^2$ in BMI and 32% in excess body weight after six months of IB use.

The placement of IB can cause both minor and major complications. Minor complications do not lead to IB removal and generally improve after several days. Major complications require IB removal and can be classified into those related to the IB or patient. The principal complication related to the balloon is rupture, while the main complication related to the patient is gastric intolerance [9, 13]. In our study, 12.2% of patients had the balloon removed, mostly due to gastric intolerance.

Obesity causes changes in respiratory mechanics and decreased lung volumes. Rubistein et al. [32], comparing 293 patients divided into two groups of obese and non-obese patients, found significant reductions in FRC, TLC and ERV in the obese group and normal values in the non-obese group. Recently, Guimarães et al. [33] evaluated 36 patients eligible for bariatric surgery and demonstrated a reduction in FRC in 34 patients, suggesting the presence of a restrictive ventilatory defect. In the same study, a significant increase in static lung volumes was found, with mean FRC values of 56.5% and 87.3% pre- and post-surgery, respectively, thereby confirming the significant improvement after weight loss. According to these authors, the reduction in lung volumes in obese subjects after surgery is the result of changes in respiratory mechanics caused by the deposition of fat in the abdomen and the trunk. These alterations cause decreased lung function and increased respiratory effort and lung tissue resistance [34, 35]. The data from our study corroborate these findings, showing with a significant improvement in TLC ($p = 0.001$) after weight loss from the IB.

Respiratory muscle strength also seems to be altered in obese patients. The MIP and maximal expiratory pressure (MEP) have been considered since the 1960s as simple, convenient and accurate assessments of respiratory muscle strength, both in healthy subjects and in patients with respiratory or neurological dysfunctions [36, 37]. The MEP is a measure that primarily indicates the strength of the abdominal and intercostal muscles, and the MIP indicates the strength of the diaphragm, while also reflecting, to a lesser extent, the strength of

all respiratory muscles [38]. There are few studies in the literature that evaluate these variables in obese patients. Pedrozo et al. [39] assessed respiratory muscle strength in 14 obese and 14 healthy patients and showed that obese children had higher MIP values ($86.8\% \pm 25.1$) than children with normal weights ($53.8\% \pm 14.6$) ($p = 0.0002$); this difference was also observed in the MEP values, with values of $48.3\% \pm 11.3$ for healthy patients and $73.9 \pm 17.2\%$ for obese patients ($p = 0.0001$). These data suggest that in young obese patients, there is an increase in respiratory muscle strength as a compensatory mechanism to support the higher ventilation that is required. However, this compensatory muscular effect tends to be lost with advancing age, especially in the elderly, in whom the increase in BMI is usually associated with decreased respiratory muscle strength resulting from muscle-to-fat replacement and decreased mobility of the chest [40]. In our study, a significant reduction in the MIP was found three months after balloon placement. Our hypothesis is that this finding is a consequence of weight loss that, in addition to reducing the percentage of body fat, also causes a loss of lean body mass. This hypothesis requires confirmation by future studies. The presence of the IB itself may also interfere with the dynamics of the respiratory muscles and thus cause a reduction in the MIP.

Our study has several limitations. First, there was no control group. A comparison with other treatment modalities for obesity may provide more consistent results. Second, our study sample was relatively small and included only women. Third, a more detailed biological evolution has not been evaluated. Finally, we evaluated the effects of IBs on weight loss and changes in pulmonary function for only three months. Additional studies with long-term monitoring will be needed to confirm these results.

In conclusion, the present study showed that three months after placement of an IB, the resulting weight loss leads to increased static lung volumes and decreased inspiratory

muscle strength. Moreover, overweight and obesity are related to elevated pulmonary diffusion capacity, especially when there is an increased percentage of truncal fat.

ETHICAL STANDARDS

The experiments are in accordance with the current laws of the Brazil.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Garrow JS (1988) Obesity and related diseases. Churchill Livingstone, London
2. Johnson LM (2011) The genetic epidemiology of obesity: a case study. *Methods Mol Biol* 713:227–237
3. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253
4. Ministério da Saúde do Brasil (2012) Available from <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4821/785/quase-metade-da-populacao-brasileira-esta-acima-do-peso.html>. Accessed 10 May 2012
5. Ladosky W, Botelho MAM, Albuquerque JP (2001) Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med* 95:281–286
6. Paisani DM, Chiavegato LD, Faresin SM (2005) Volumes, capacidades pulmonares e força muscular respiratória no pós-operatório de gastroplastia. *J Bras Pneumol* 31:125–132
7. Koenig SM (2001) Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 321:249–279.

8. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS (2008) Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 63:649–654
9. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Álvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Enríquez J (2008) Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity: a meta-analysis. *Obes Surg* 18:841–846
10. Haffner S, Taegtmeier H (2003) Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 108:1541–1545
11. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC (2006) Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 14:1654–1661
12. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, Bissoli L, Olivieri M, Bosello O (2001) Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr* 73:827–831
13. Kethu SR, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, Pedrosa MC, Pfau PR, Pleskow DK, Tokar JL, Wang A, Wong Kee Song LM, Rodriguez SA (2012) Endoluminal bariatric techniques. *Gastrointest Endosc* 76:1–7
14. Thomas PS, Cowen ERT, Hulands G, Milledge JS (1989) Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 44:382–386
15. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Accessed 15 May 2012
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre M, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 26:319–338

17. Pereira CAC, Rodrigues SC, Sato T (2007) Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J Bras Pneumol* 33:397–406
18. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE (1999) Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 32:703–717
19. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE (1999) Reference values for lung function tests III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 32:729–737
20. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE (1999) Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 32:719–727
21. Konopo-Zubryzkam M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górka M, Dabrowski A (2009) The effect of intragastric balloon on plasma Ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 94:1644–1649
22. Nikolic M, Boban M, Ljubicic N, Supanc V, Mirosevic G, Nicolice BP, Zjadic-Rotkovic V, Gacina P, Mirkovic M, Bekavac-Beslin M (2011) Position of intragastric balloons in global initiative for obesity treatment. *Coll Antropol* 35:1353–1362
23. Barreto SSM (2002) Volumes pulmonares. *J Bras Pneumol* 28(Suppl. 3):S83–S94
24. Unterborn J (2001) Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin Chest Med* 22:759–767
25. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K (1983) Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 128:501–506
26. Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD (2004) Clinical significance of elevated diffusion capacity. *Chest* 125:446–452

27. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST (1997) Effects of obesity and fat distribution on pulmonary function: the normative aging study. *Chest* 111:891–898
28. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG (2012) Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma. *Respiratory Research* 13:10
29. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, Bissoli L, Oliveiri M, Bosello O, Zamboni M (2001) Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr* 73:827–831
30. Sutherland TJT, Goulding A, Grant AM, Cowan JO, Williamson A, Williams SM, Skinner MA, Taylor DR (2008) The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function. *Eur Respir J* 32:85–91
31. Carvalho MR, Jorge Z, Nobre E, Dias T, Cortez-Pinto H, Machado MV, Camolas J, Neves S, Guerra A, Vieira J, Fagundes MJ, Brito MJ, Almeida Nunes P, do Carmo I (2011) Intra-gastric ballon in the treatment of morbid obesity. *Acta Med Port* 24:489–498
32. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V (1990) Airflow limitation in morbidly obese subjects nonsmoking men. *Ann Intern Med* 112:828–832
33. Guimaraes C, Martins MV, Santos JM (2012) Pulmonary function tests in obese people candidate to bariatric surgery. *Rev Port Pneumol* 18:115–119
34. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G (1993) Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 103:1470–1476
35. Salome CM, King GG, Berend N (2010) Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 108:206–211
36. Black LF, Hyatt RE (1969) Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Resp Dis* 103:641–650

37. Cook CD, Mead J, Orzalesi MM (1964) Static volume pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts. *J Appl Physiol* 19:1016–1022
38. Mangelsdorff G, Borzone G, Leiva A, Martínez A, Lisboa C (2001) Strength of inspiratory muscles in chronic heart failure and chronic pulmonary obstructive disease. *Rev Med Chil* 129:51–59
39. Pedrozo MD, Trevisan ME, Moraes EZC (2007) Respiratory muscular function of adolescents with overweight/obesity degree I and healthy. *Fisioter Mov* 20: 137–141
40. Enzi G, Baggio B, Vianello A (1990) Respiratory disturbances in visceral obesity. *Int J Obesity* 14(Suppl. 2):26

12.2 Artigo 2 - Six-Month Intra-gastric Balloon Treatment for Obesity Improves Lung Function, Body Composition, and Metabolic Syndrome

Six-Month Intra-gastric Balloon Treatment for Obesity Improves Lung Function, Body Composition, and Metabolic Syndrome

Manuscript type: Original Contributions

Authors:

1. Thiago Thomaz Mafort, MD – Postgraduate Programme in Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Boulevard 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro, Brazil – tmafort@gmail.com
2. Eduardo Madeira, MSc – Postgraduate Programme in Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil – dudamadeira@gmail.com
3. Miguel Madeira, PhD – Postgraduate Programme in Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil – migmadeira@gmail.com
4. Erika Paniago Guedes, MD – Endocrinology Department, State Institute of Diabetes and Endocrinology, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Moncorvo Filho, 90, Centro, Rio de Janeiro, Brazil – erikapaniago@uol.com.br

5. Rodrigo Oliveira Moreira, PhD – Endocrinology Department, State Institute of Diabetes and Endocrinology, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Moncorvo Filho, 90, Centro, Rio de Janeiro, Brazil – rom_br@yahoo.com
6. Laura Maria Carvalho de Mendonça, MD – Rheumatology Department, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil – laura.mendonca@uol.com.br
7. Maria Lucia Fleiuss Farias, PhD – Postgraduate Programme in Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Mailing addresses and email addresses: Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil - fleiuss@hucff.ufrj.br
8. Agnaldo José Lopes, PhD – Postgraduate Programme in Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil - phel.lop@uol.com.br

Short title: Intragastric Balloon and Lung

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01598233 [<http://www.clinicaltrials.gov/>])

Abstract

Purpose: To establish whether the use of an intragastric balloon (IGB) for six months improves lung function, metabolic parameters, and body fat distribution in patients with overweight/obesity and metabolic syndrome (MS).

Methods: Longitudinal and interventional study on 40 adults, whose anthropometric, laboratory, and lung function parameters were assessed and who underwent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) before implantation and after removal of IGB.

Results: The total lung capacity (TLC) ($p=0.0001$), functional residual capacity (FRC) ($p=0.0001$), residual volume (RV) ($p=0.0005$), and expiratory reserve volume (ERV) ($p=0.0001$) were significantly increased by IGB. The body mass index (BMI) significantly decreased from a median of 39.1 kg/m^2 at the beginning of the study to 34.5 kg/m^2 at the end of the six-month period ($p=0.0001$). At the end of the study, 31 participants (77.5%) no longer met the diagnostic criteria of MS. The percentage of truncal, android, gynoid, and total fat investigated by DXA exhibited significant reductions ($p=0.0001$). Significant correlations were found between delta TLC and delta waist circumference ($\rho=-0.34$; $p=0.03$), delta FRC and delta IMC ($\rho=-0.39$; $p=0.01$), delta ERV and delta BMI ($\rho=-0.44$; $p=0.005$), and delta ERV and delta high-density lipoprotein (HDL) ($\rho=-0.37$; $p=0.02$). Significant correlations were also found between delta ERV and delta truncal ($\rho=-0.51$; $p=0.004$), android ($\rho=-0.46$; $p=0.01$), gynoid ($\rho=-0.55$; $p=0.001$), and total fat ($\rho=-0.59$; $p=0.0005$).

Conclusion: IGB efficiently induced weight loss and promoted the improvement of lung function parameters, with a reduction of the restrictive ventilatory defect. It also promoted improvements of MS and the pattern of body fat distribution.

Keywords: Obesity; Weight loss; Gastric balloon; Respiratory function tests

Introduction

Several areas of the world, Latin America in particular, have undergone deep a socioeconomic and demographic transformation accompanied by changes in the lifestyle, dietary habits, and patterns of disease prevalence. As a consequence, the numbers of obese individuals and patients with metabolic syndrome (MS) have exhibited remarkable increases in Latin America [1]. Recent data from the Brazilian Health Ministry show that obesity and overweight rate are increasing in prevalence. According to the World Health Organization (WHO) criteria, the proportion of individuals with overweight in Brazil (BMI between 25–29.9 kg/m²) increased from 42.7% in 2006 to 48.5% in 2011, while the percentage of obese people (BMI \geq 30 kg/m²) increased from 11.4% to 15.8% in the same period [2, 3]. The treatment of obesity is usually complex and requires a multidisciplinary approach, ranging from behavioural changes to bariatric surgery. The intragastric balloon (IGB) is one such option, considered a low risk procedure and with satisfactory results in the short term [4]. A recent meta-analysis reported average weight loss of 12.2% and body mass index (BMI) reduction of 5.7 kg/m² when IGB was used over a six-month period [4].

Obesity causes alterations of lung function. Several factors interfere with the respiratory mechanics in obese individuals. Excess adipose tissue induces mechanical compression on the diaphragm, lungs, and chest, which might lead to restrictive respiratory failure [5]. As a function of the inefficacy of the respiratory muscles, their strength and endurance might be reduced in obese [6]. Interestingly, because MS also alters lung function, the lungs might be exposed to greater damage in MS combined with obesity than in either condition alone [7].

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has been increasingly used to assess obesity [8]. DXA has revealed a correlation between the lung function and body fat distribution of obese patients [9]. Studies that used DXA suggest that fat deposition in the trunk and a

predominance of the gynoid pattern of distribution bear a close correlation with the decline of lung function [10]. Other studies showed that, in men, the lean mass exerts a positive influence on lung function, whereas the influence of central fat deposition is negative [11].

Studies that assessed weight loss induced by either bariatric surgery or low-calorie diets showed that lung function improves as BMI decreases [12]. However, there are no data on the use of IGB and the effects of the associated weight loss on lung function, the pattern of body fat deposition, and the parameters of MS. Therefore, the primary aim of our study was to perform a longitudinal analysis of the effects of IGB on lung function, DXA parameters, and MS indicators. In addition, we assessed the correlation between changes in lung function and the effects of weight loss on the MS and DXA parameters after six months of use of IGB.

Patients

This was a longitudinal and interventional study conducted from June 2011 to September 2012 with 52 patients aged 18 to 65 years. All the participants exhibited overweight or obesity according to the WHO criteria [2] in addition to MS according to the criteria of the International Diabetes Federation [13]. The exclusion criteria were type 1 or 2 diabetes mellitus; pregnancy; previous stomach surgery; hiatal hernia ≥ 5 cm; clotting disorders; potentially bleeding gastrointestinal lesions; and alcoholism or use of drugs. The study was approved by the institutional research ethics committee. All patients signed an informed consent form. The study is registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT01598233).

Methods

MS was defined by the presence of central obesity (waist circumference (WC) >80 cm in women and >90 cm in men), arterial hypertension (arterial pressure $\geq 130/85$ mmHg), increased blood glucose (fasting glycaemia ≥ 100 mg/dL or diagnosis of diabetes mellitus),

hypertriglyceridaemia (triglycerides ≥ 150 mg/dL or treatment for dyslipidaemia), and reduced high-density lipoprotein (HDL) (< 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women) [13].

A silicone IGB (Silimed Silicone Instrumental Médico-cirúrgico Hospitalar Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brazil) was implanted by upper gastrointestinal endoscopy under deep sedation. Under endoscopic visualisation, the IGB was placed in the stomach and filled with 650 mL of normal saline solution (0.9% NaCl) and 20 mL of methylene blue solution. According to local regulations and our institutional ethics committee, all patients remained in the hospital up to 24 hours following the procedure [14].

The lung function parameters were assessed before IGB implantation and after IGB removal by spirometry, static pulmonary volumes using the helium dilution, carbon monoxide lung diffusion capacity (DLco), muscle inspiratory strength (MIP), and muscle expiratory strength (MEP). The tests were performed using Collins Plus Pulmonary Function Testing Systems (Warren E. Collins, Inc., Braintree, MA, USA). Brazilian reference values were used [15-18].

The pattern of body fat distribution was assessed by DXA using a Prodigy-GE densitometer (GE Healthcare, Inc., Madison, WI, USA). The tests were performed before implantation and immediately after the removal of the IGB. The truncal pattern of fat distribution was characterised by preferential fat deposition in the trunk, the android pattern by fat deposition in the abdomen, and the gynoid type by fat deposition in the gluteal-femoral area [19].

Statistical Analysis

The data are expressed as median and interquartile range or as frequencies. Non-parametric methods were used because most of the variables related to lung function did not exhibit a normal distribution according to the Shapiro-Wilk test. The changes in pulmonary function,

MS, and DXA after six months of IGB use were assessed by the Wilcoxon signed-rank test or McNemar's test. The participants were divided in two subgroups based on the presence or absence of MS after the removal of IGB, and the absolute changes in the lung function variables between these two subgroups were assessed by the Mann-Whitney test. The correlations were analysed by Spearman's correlation coefficient. The level of significance was established as 5%. Statistical analysis was performed using SAS v.6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

The initial sample comprised 52 patients, six of whom were excluded because they exhibited complications that required early IGB removal: five because of gastric intolerance and one due to rupture of the device. All these complications occurred within the first eight weeks of IGB use. Another six patients did not perform the lung function tests on schedule and were also excluded. Therefore, 40 patients completed the study. DXA before and after treatment was performed in 31 participants because the tests could not be performed in six patients due to technical reasons (excess weight) and three participants missed the appointments.

At the initial assessment of BMI, two participants (5%) had overweight, five (12.5%) grade 1 obesity, 16 (40%) grade 2 obesity, and 17 (42.5%) grade 3 obesity. Twelve (30%) participants exhibited restrictive ventilatory disorder, and in one (2.5%) the FEV₁/FVC ratio was lower than 0.70. The initial values of lung function parameters are listed in Table 1.

Table 1 Values of pulmonary function at baseline

Variables	Baseline
FVC (% predicted)	89 (78–99.5)
FEV ₁ (% predicted)	88 (78–96)
FEV ₁ /FVC (%)	85.0 (82.5–88.8)
MIP (% predicted)	78.5 (59–106.8)
MEP (% predicted)	50 (40.3–60.5)
TLC (% predicted)	83 (75–88)
FRC (% predicted)	74 (63.3–82.8)
RV (% predicted)	72 (59.5–78)
RV/TLC (%)	25.5 (22.0–29.8)
ERV (% predicted)	59.5 (33.3–101)
DLco (% predicted)	98.5 (86–108.8)

Results are medians (interquartile range) or number (%)

FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; TLC = total lung capacity; FRC = functional residual capacity; RV = residual volume; ERV = expiratory reserve volume; DLco = carbon monoxide lung diffusion capacity

After six months of IGB use, only five (12.5%) participants exhibited restrictive ventilatory disorder, none a FEV₁/FVC ratio lower than 0.70, the MIP was reduced in 22 (55%), and the MEP in 35 (87.5%). DLco was reduced in three participants (7.5%) and elevated in three others. Table 2 lists the effects of the use of IGB on weight, body mass index, and lung function parameters during the study. The weight lost at IGB removal was 11.8% (7.3–20.2%) of the initial weight.

Table 2 Effects of intragastric balloon on weight, body mass index, and lung function parameters over a six-month period

	Baseline	After six months	<i>p</i> value ^a
Weight (kg)	111 (95.5–119.8)	93.8 (80.2–108.7)	0.0001
BMI (kg/m ²)	39.1 (35.7–44.2)	34.5 (30.2–40)	0.0001
FVC (L)	3.21 (2.86–3.83)	3.38 (3.06–4.02)	0.0001
FEV ₁ (L)	2.75 (2.35–3.14)	2.88 (2.57–3.26)	0.0001
FEV ₁ /FVC (%)	85 (82.5–88.8)	81 (79–84)	0.0001
MIP (cm H ₂ O)	68 (51.3–114.5)	68.5 (38.8–116.0)	0.21
MEP (cm H ₂ O)	85.5 (70.5–102.8)	74.5 (65–121)	0.91
TLC (L)	4.42 (3.83–4.87)	4.68 (4.17–5.60)	0.0001
FRC (L)	1.56 (1.36–1.83)	2.08 (1.69–2.42)	0.0001
RV (L)	1.13 (0.95–1.34)	1.30 (1.07–1.57)	0.0005
RV/TLC (%)	25.5 (22–29.8)	27 (24–32)	0.015
ERV (L)	0.39 (0.25–0.67)	0.74 (0.51–1.03)	0.0001
DLco (ml/min/mm Hg)	22.8 (19.7–25.5)	22.7 (19.5–26.2)	0.36

BMI = body mass index; FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; TLC = total lung capacity; FRC = functional residual capacity; RV = residual volume; ERV = expiratory reserve volume; DLco = carbon monoxide lung diffusion capacity

^aWilcoxon signed-rank test

At the end of the study, only nine participants (22.5%) met the diagnostic criteria of MS. Additionally, the parameters of body fat distribution assessed by DXA exhibited remarkable changes. These data are shown in Table 3.

Table 3 Effects of intragastric balloon on metabolic syndrome and dual energy X-ray absorptiometry parameters over a six-month period

Variables	<i>N</i>	Baseline	After six months	<i>p</i> value ^a
WC (cm)	40	113 (107.3–121)	105 (97–115)	0.0001
Glycemia (mg/dL)	38	98.5 (89.8–107.3)	90 (84.0–95.3)	0.0007
Triglycerides (mg/dL)	31	141 (120–235)	101 (66–130)	0.0001
HDL (mg/dL)	37	47 (39.5–53)	49 (44.5–56)	0.001
SBP (mmHg)	40	137 (123.5–144.8)	126.0 (120–137.8)	0.03
DBP (mmHg)	40	78.5 (71.0–86.8)	74.5 (69–80)	0.04
MS (%)	40	40 (100%)	9 (22.5%)	<0.0001 ^b
BF-Trunk (%)	31	50.3 (46.7–52.6)	47 (41.8–50.8)	0.0001
BF-Android (%)	31	54.8 (51.9–58.1)	50.8 (46.1–56)	0.0001
BF-Gynoid (%)	31	52.6 (47.1–57.2)	49.7(42.0–54.4)	0.0001
BF-Total (%)	31	48.7 (41.8–51.8)	44.6 (37.7–49.3)	0.001

WC = waist circumference; HDL = high density lipoprotein; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BF-Trunk = body fat percentage assessed in the trunk; BF-Android = body fat percentage assessed in the android region; BF-Gynoid = body fat percentage assessed in the gynoid region

^aWilcoxon signed-rank test

^bMcNemar's test

Table 4 and figures 1, 2 and 3 show the correlations between the changes in lung function parameters and the changes in MS variables during the study. Table 5 and figures 4 and 5 lists the correlations between the changes in lung function variables and the changes in DXA variables in the same six-month period. A comparison of the participants with MS improvement to the ones without improvement did not find significant differences in the changes in lung function variables between these groups ($p < 0.05$).

Table 4 Spearman's correlation coefficients between the changes in the variables of lung function and metabolic syndrome

Variables		BMI	WC	Glycemia	TG	HDL	SBP	DBP
FVC	ρ	-0.16	-0.25	0.03	-0.05	0.04	0.11	0.15
	p	0.32	0.12	0.84	0.77	0.80	0.50	0.36
	N	40	40	38	31	37	40	40
FEV ₁	ρ	-0.11	-0.21	0.06	-0.10	0.16	0.10	0.10
	p	0.51	0.20	0.74	0.59	0.35	0.52	0.55
	N	40	40	38	31	37	40	40
FEV ₁ /FVC	ρ	-0.06	-0.14	-0.03	-0.03	-0.01	-0.15	0.05
	p	0.71	0.38	0.86	0.86	0.94	0.35	0.77
	N	40	40	38	31	37	40	40
MIP	ρ	0.16	0.21	0.08	0.13	-0.17	-0.17	-0.02
	p	0.32	0.19	0.64	0.47	0.30	0.30	0.89
	N	40	40	38	31	37	40	40
MEP	ρ	0.19	0.27	0.07	0.34	-0.08	-0.05	-0.22
	p	0.24	0.09	0.67	0.06	0.64	0.76	0.17
	N	40	40	38	31	37	40	40
TLC	ρ	-0.29	-0.34	-0.10	-0.01	-0.16	-0.18	0.15
	p	0.07	0.03	0.56	0.97	0.35	0.26	0.36
	N	40	40	38	31	37	40	40
FRC	ρ	-0.39	-0.25	-0.15	0.04	-0.13	-0.29	-0.08
	p	0.01	0.12	0.38	0.83	0.44	0.07	0.63
	N	40	40	38	31	37	40	40
RV	ρ	-0.18	-0.16	-0.32	-0.04	-0.01	-0.23	0.09
	p	0.26	0.32	0.05	0.81	0.96	0.16	0.56
	N	40	40	38	31	37	40	40
RV/TLC	ρ	-0.15	-0.20	-0.16	-0.16	0.02	-0.23	0.10
	p	0.37	0.23	0.34	0.39	0.91	0.16	0.55
	N	40	40	38	31	37	40	40
ERV	ρ	-0.44	-0.26	0.10	0.31	-0.37	-0.27	-0.03
	p	0.005	0.11	0.56	0.09	0.02	0.09	0.83
	N	40	40	38	31	37	40	40
DLco	ρ	-0.11	-0.03	0.08	0.04	-0.14	-0.11	0.12
	p	0.50	0.87	0.64	0.82	0.42	0.49	0.47
	N	40	40	38	31	37	40	40

ρ = Spearman's correlation coefficient; N = number of cases considered

BMI = body mass index; WC = waist circumference; TG = triglycerides; HDL = high density lipoprotein; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; TLC = total lung capacity; FRC = functional residual capacity; RV = residual volume; ERV = expiratory reserve volume; DLco = carbon monoxide lung diffusion capacity

Table 5 Spearman's correlation coefficients between the changes in the variables of lung function and dual energy X-ray absorptiometry

Variables		Trunk	Android	Gynoid	Total
FVC	ρ	0.01	0.02	0.01	-0.02
	p	0.98	0.90	0.95	0.93
	N	31	31	31	31
FEV ₁	ρ	0.02	0.13	0.02	0.03
	p	0.90	0.48	0.90	0.89
	N	31	31	31	31
FEV ₁ /FVC	ρ	-0.08	-0.10	-0.19	-0.13
	p	0.68	0.59	0.31	0.48
	N	31	31	31	31
MIP	ρ	-0.22	0.03	-0.01	0.03
	p	0.24	0.86	0.96	0.85
	N	31	31	31	31
MEP	ρ	-0.09	0.03	0.04	0.06
	p	0.62	0.86	0.82	0.74
	N	31	31	31	31
TLC	ρ	-0.03	-0.33	-0.23	-0.22
	p	0.86	0.070	0.21	0.23
	N	31	31	31	31
FRC	ρ	-0.04	-0.15	-0.27	-0.20
	p	0.82	0.41	0.14	0.27
	N	31	31	31	31
RV	ρ	0.02	-0.14	-0.22	-0.15
	p	0.91	0.44	0.23	0.41
	N	31	31	31	31
RV/TLC	ρ	0.02	-0.14	-0.16	-0.14
	p	0.92	0.45	0.40	0.44
	N	31	31	31	31
ERV	ρ	-0.51	-0.46	-0.55	-0.59
	p	0.004	0.01	0.001	0.0005
	N	31	31	31	31
DLco	ρ	-0.28	-0.24	-0.17	-0.17
	p	0.13	0.19	0.36	0.37
	N	31	31	31	31

ρ = Spearman's correlation coefficient; N = number of cases considered

FVC = forced vital capacity; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; MIP = maximal inspiratory pressure; MEP = maximal expiratory pressure; TLC = total lung capacity; FRC = functional residual capacity; RV = residual volume; ERV = expiratory reserve volume; DLco = carbon monoxide lung diffusion capacity

Fig. 1 Relationship of absolute variation of total lung capacity (TLC) with absolute variation of waist circumference over a 6-month period ($\rho=-0.34$; $p=0.03$); correlation was determined using Spearman's rank correlation

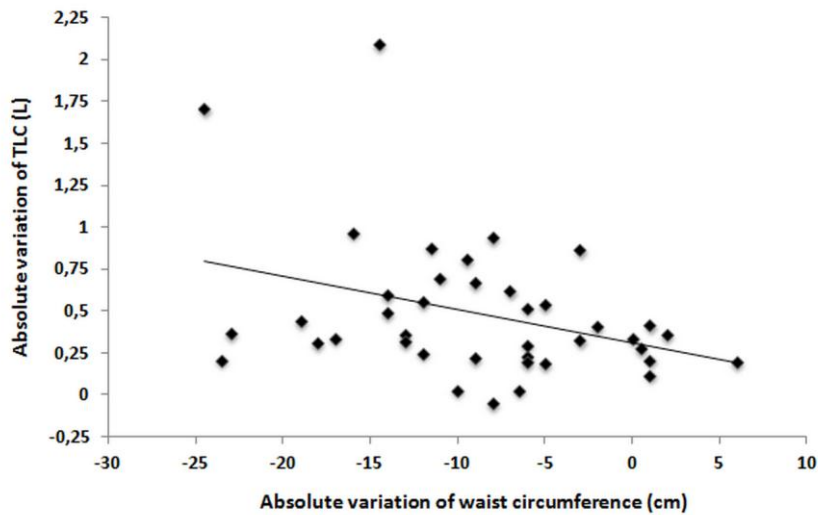


Fig. 2 Relationship of absolute variation of functional residual capacity (FRC) with absolute variation of body mass index (BMI) over a 6-month period ($\rho=-0.39$; $p=0.01$); correlation was determined using Spearman's rank correlation

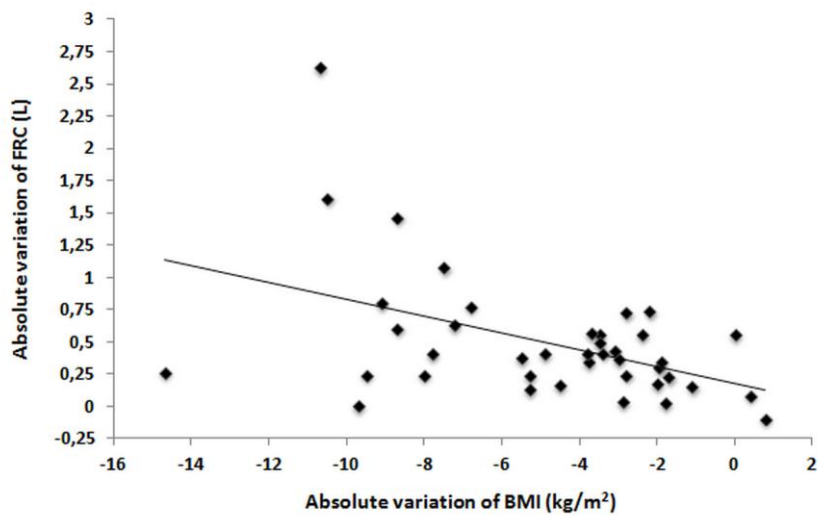


Fig. 3 Relationship of absolute variation of expiratory reserve volume (ERV) with absolute variation of body mass index (BMI) over a 6-month period ($\rho=-0.44$; $p=0.005$); correlation was determined using Spearman's rank correlation

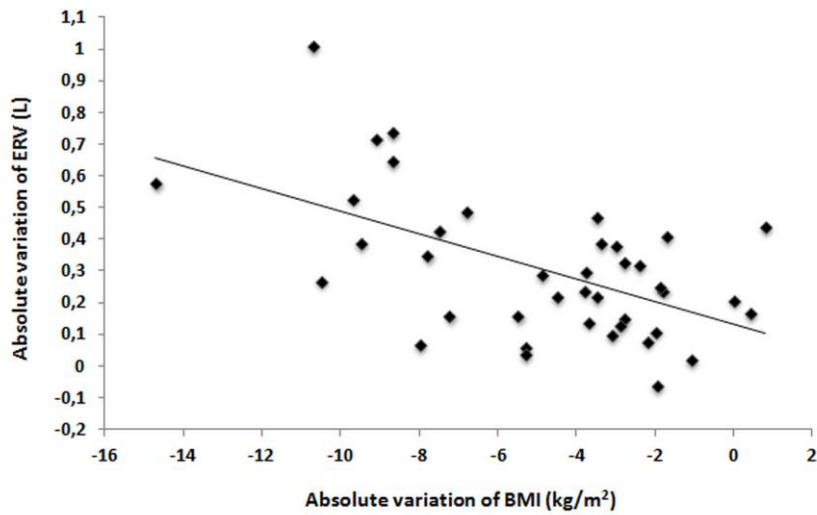


Fig. 4 Relationship of absolute variation of expiratory reserve volume (ERV) with absolute variation of trunk fat mass over a 6-month period ($\rho=-0.51$; $p=0.004$); correlation was determined using Spearman's rank correlation

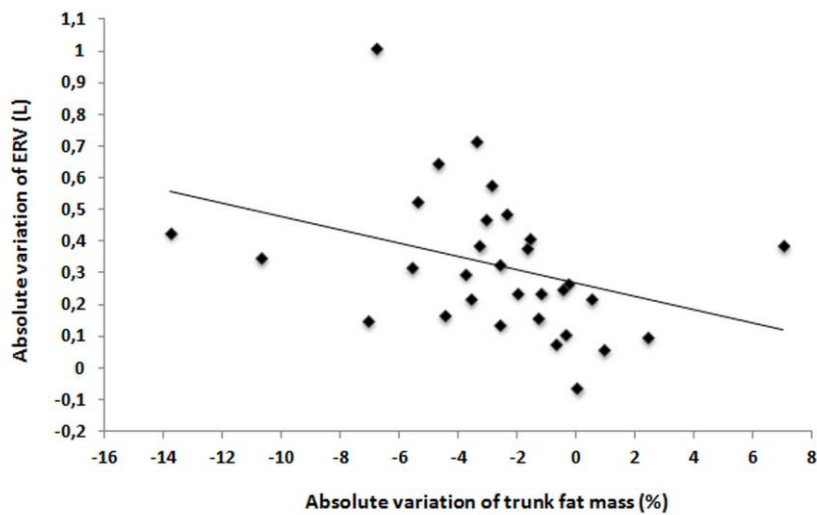
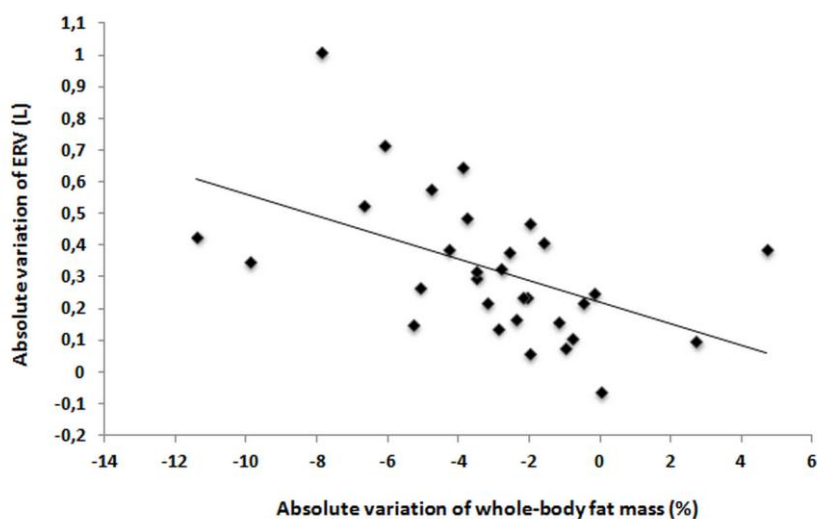


Fig. 5 Relationship of absolute variation of expiratory reserve volume (ERV) with absolute variation of whole-body fat mass over a 6-month period ($\rho=-0.59$; $p=0.0005$); correlation was determined using Spearman's rank correlation



Discussion

The main finding of the present study was a significant BMI reduction following six months of IGB use. In addition, there was a statistically significant improvement for both the MS parameters and pulmonary function variables. A significant fat percentage reduction was observed in all assessed body areas. To the best of our knowledge, this is the first study that has found a positive effect with the use of IGB on the parameters of lung function and body fat distribution as measured by DXA.

In the present study a significant reduction in BMI was found after using the IGB for six months ($p=0.0001$). Because the risk of rupture of the device significantly increases after 6 months, this should be removed after this period [20]. Interestingly, it is believed that because an IGB occupies a large part of the stomach, it induces gastric fullness and early satiety, which favour the acceptability of the calorie-restricted diet prescribed during treatment, resulting in weight loss [21–23]. In addition, ghrelin production seems to be inhibited during the use of IGB, which contributes to satiety and thus to weight loss [24].

In addition to weight loss, we found significant body fat reduction in all the areas assessed by DXA after six months of IGB use. DXA is currently considered the gold standard for direct assessment of regional and total body fat and lean mass [8]. It is a non-invasive technique and provides reliable results with satisfactory accuracy [25]. Analysis of the regional fat distribution has paramount importance from the clinical point of view, as there are various phenotypes of obesity [26]. Interestingly, abdominal fat deposition is directly correlated with insulin resistance and other metabolic disorders, such as diabetes [27]. IGBs are also effective in the improvement of MS parameters [28, 29]. Crea et al. [30] reported improvement of MS parameters after one year of IGB use. Our study corroborates their results, as all the MS parameters improved. These results are worth emphasising because MS increases the risk of morbidity, cardiovascular disease in particular [31]. Several hypotheses have been formulated to account for the development of MS and its complications. The hypothesis that is currently most widely accepted suggests that a dysfunction of the adipose tissue alters the metabolism of free fatty acids and the release of adipokines, resulting in an inflammatory state and insulin resistance [32, 33].

Obesity alters the respiratory mechanics, thereby increasing the oxygen consumption. Lazarus et al. [34] showed that central fat deposition exerts a considerable impact on diaphragm mobility and modifies the lung volumes. In this regard, in obese individuals, the amount of abdominal fat was negatively correlated with chest wall compliance [35–37]. Additionally, Dixon et al. [38] emphasised the effects of obesity on lung function, observing that the impairment of the respiratory system function is not only due to the mechanical effects of fat deposition. In fact, the mediators produced by adipose tissue, i.e., the adipokines, also play important roles in lung tissue physiology. Medoff [39] and Konter et al. [40] investigated the effects of adipokines on the alveolar-capillary membrane and lung blood vessels and showed that they induce a pro-inflammatory state in the lung that contributes to

lung damage in obesity. In the present study, FRC increased considerably after the use of IGB, and TLC, ERV, and ERV significantly increased. These results show that obesity has a tendency to induce restrictive disorder, which improves with the use of IGB [9].

The present study found a significant correlation between TLC and WC. These results further support the role attributed to abdominal fat in the development of restrictive disorder and its deleterious influence on ventilatory mechanics [41]. WC is related to the intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue, and it seems to be a better indicator of intra-abdominal fat than BMI [42]. Therefore, elevated WC might be a predictor of restrictive defect in patients with MS. Our investigation also found significant correlations between delta FRC and delta BMI and between delta ERV and delta BMI. These results suggest that the BMI reduction induced by IGB was accompanied by increased FRC, most likely due to elevation of ERV. A reduced FRC is one of the main deleterious effects of obesity on lung function [34, 43–45]. Nevertheless, to the best of our knowledge, the present study is the first to show that the use of IGB in the treatment of obesity promotes a similar effect.

We also found significant correlations between the change in ERV and the changes in truncal, android, gynoid, and total fat. As mentioned above, fat deposition is one of the main mechanisms behind lung function impairment in obese people, particularly via reduction of ERV [43], suggesting that the progressive changes in ERV might be considered a ‘biomarker’ of the modifications that occur in the body composition during the use of IGB. Reduction of the trunk (truncal) or abdominal (android) fat was not the only finding that influenced the changes in ERV; in a separate analysis, the reduction of the fat percentage in the gynoid pattern exhibited a significant correlation with delta ERV. These results strengthen the hypothesis that the direct action of fat on respiratory mechanics is not the only cause of lung function impairment in obesity. It is likely that this correlation is also influenced by hormonal effects.

Our study has some limitations. First, it lacked a control group that did not receive an IGB, and the consistency of the results might have been enhanced by comparison with other weight loss methods. Second, DXA does not allow for a distinction between subcutaneous and visceral fat, which might have allowed for a more thorough analysis of the role of each type of fat in the present study. Third, the assessment ended upon removal of IGB. Future studies might assess these same outcomes after IGB removal. In spite of these limitations, we believe that our study represents an important contribution to this field, as no previous study has assessed the changes in lung function induced by IGB.

To conclude, the present study showed that the use of IGB in obese or overweight patients with MS promoted improvements of lung function parameters. In addition, IGB improved MS parameters as well as body composition as assessed by DXA. Therefore, the use of IGB was efficacious in inducing weight loss and simultaneous global improvement of the patients' state of health.

Conflict of interest: All contributing authors declare that they have no conflicts of interest.

References

41. Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdelp, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev.* 2013, Mar;71(3):168-79. Epub 2013 Jan 7. PMID 23452284
42. World Health Organization [internet]. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. [updated march, 2013]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

43. Brazilian Health Ministry [internet]. Almost half of the population is overweight [updated 2012 april 16]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4821/785/quase-metade-da-populacao-brasileira-esta-acima-do-peso.html>
44. Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Álvarez EE. et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2008 Jul;18(7):841-6. PMID: 18459025
45. Ladosky W, Botelho MAM, Albuquerque JP. Chest mechanics in morbidly obese non-hypoventilated patients. *Respir Med.* 2001 Apr;95(4):281-6. PMID: 11316110
46. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci.* 2001 Apr;321(4):249-79. PMID: 11307867
47. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Sep;14(9):1654-61. PMID: 17030977
48. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990 Jun;51(6):1106-12. PMID: 2349926
49. Mafort TT, Madeira M, Madeira M, Guedes EP, Moreira RO, Mendonça LMC, Farias MLF, Lopes AJ. Intragastric Balloon for the Treatment of Obesity: Evaluation of Pulmonary Function Over a 3-Month Period. *Lung.* 2012 Dec;190(6):671-6. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968677
50. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, Bissoli L, Olivieri M, Bosello O: Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2001 Apr;73(4):827-31. PMID: 11273860

51. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov;82(5):996-1003. PMID: 16280430
52. Thomas PS, Cowen ERT, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax.* 1989 May;44(5):382-6. PMID: 2503905
53. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62. PMID: 16182882
54. Zuccaro AM [internet]. A endoscopia digestiva alta na obesidade mórbida. *Boletim da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.* [updated july, 2013]. Available from: <http://www.sobedrij.com.br/areamedica.html#>
55. Pereira CAC, Rodrigues SC, Sato T. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007 Aug;33(4):397-406. PMID: 17982531
56. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999 Jun;32(6):703-17. PMID: 10412549
57. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999 Jun;32(6):729-37. PMID: 10412551
58. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999 Jun;32(6):719-27. PMID: 10412550
59. Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):272-80. Epub 2007 Sep 7. PMID: 17945484

60. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg.* 2008 Dec;18(12):1611-7. Epub 2008 Jun 21. PMID: 18568377
61. Carvalho MR, Jorge Z, Nobre E, Dias T, Cortez-Pinto H, Machado MV, et al. Intra-gastric balloon in the treatment of morbid obesity. *Acta Med Port.* 2011 Jul-Aug;24(4):489-98. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22521004
62. Genco A, López-Nava G, Wahlen C, Maseli R, Cipriano M, Sanchez MMA, et al. Multi-Centre European Experience with Intra-gastric Balloon in Overweight Populations: 13 Years of Experience. *Obes Surg.* 2013 Apr;23(4):515-21. PMID: 23224509
63. Lopez-Nava G, Rubio MA, Prados S, Pastor G, Cruz MR, Companioni E, et al. BioEnterics® Intra-gastric Balloon (BIB®): single ambulatory center Spanish experience with 714 consecutive patients treated with one or two consecutive balloons. *Obes Surg.* 2011 Jan;21(1):5-9. Epub 2010 Mar 20. PMID: 20306153
64. Mion F, Napoleon B, Roman S, Malvoisin E, Trepo F, Pujol B, Lefort C, Bory RM. Effects of Intra-gastric Balloon on Gastric Emptying and Plasma Ghrelin Levels in Non-morbid Obese Patients. *Obes Surg.* 2005 Apr;15(4):510-6. PMID: 15946431
65. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 May;8(3):305-9. PMID: 15809534
66. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2010 Dec;34 Suppl 2:S4-17. PMID: 21151146
67. Dulloo AG, Montani JP. Body composition, inflammation and thermogenesis in pathways to obesity and the metabolic syndrome: an overview. *Obes Rev.* 2012 Dec;13 Suppl 2:1-5. PMID: 23107254

68. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A, Merla A, Valvano MR, Niro G, et al. Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc* 2010 May;71:927-33. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19863955
69. Mui WL, Ng EK, Tsung BY, Lam CH, Yung MY. Impact on Obesity-Related Illnesses and Quality of Life Following Intra-gastric Balloon. *Obes Surg*. 2010 Aug;20(8):1128-32. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19015930
70. Crea N, Pata G, Della Casa D, Minelli L, Maifredi G, Di Betta E, Mittempergher F. Improvement of Metabolic Syndrome Following Intra-gastric Balloon: 1 Year Follow-up Analysis. *Obes Surg*. 2009 Aug;19(8):1084-8. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19506981
71. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun;28(6):1039-49. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18356555
72. Dodson MV, Mir PS, Hausman GJ, Guan LL, Du M, Jiang Z, et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. *J Lipids*. 2011;2011:721686. Epub 2011 Jul 24. PMID: 21811683
73. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan;33(1):54-66. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19050672
74. Lazarus R, Gore CJ, Booth M, Owen N. Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jul;68(1):35-41. PMID: 96655094
75. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Sep;128(3):501-6. PMID: 6614644

76. Jenkins SC, Moxham J. The effects of mild obesity on lung function. *Respir Med.* 1991 Jul;85(4):309-11. PMID: 1947368
77. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):35-9. PMID: 17209174
78. Dixon AE, Lundblad LK, Suratt BT. The weight of obesity on lung health. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Mar 30. pii: S1094-5539(13)00091-6. doi: 10.1016/j.pupt.2013.03.017. [Epub ahead of print]. PMID: 23548771
79. Medoff BD. Fat, fire and muscle - The role of adiponectin in pulmonary vascular inflammation and remodeling. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Jun 26. [Epub ahead of print]. PMID: 22750271
80. Konter J, Baez E, Summer RS. Obesity: "Priming" the lung for injury. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Mar 17. [Epub ahead of print]. PMID: 22449512
81. Salome CM, King GG, Berend N: Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol.* 2010 Jan;108(1):206-11. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875713
82. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al: Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring).* 2007 May;15(5):1061-7. PMID: 17455180
83. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006 Sep;130(3):827-33. PMID: 16963682
84. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest.* 1980 Oct;78(4):626-31. PMID: 6998667

85. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al.
Pulmonary function and abdominal obesity in the general population. *Chest*. 2006
Apr;129(4):853-62. PMID: 16608930

CONCLUSÕES

- a) Os pacientes estudados apresentaram aumento da DLco com correlação positiva entre esta e o percentual total de gordura corporal, o padrão ginoide e o padrão torácico;
- b) Após três meses da colocação do BI houve melhora de alguns parâmetros da função pulmonar. Houve aumento significativo da CVF, CPT e VRE. Em relação à PImax, houve redução significativa dos seus valores entre a avaliação inicial e o terceiro mês. Na avaliação do sexto mês, foram observadas elevações estatisticamente significantes de CVF, VEF₁, CPT, CRF, VR e VRE. Os outros parâmetros da função pulmonar não apresentaram alteração significativa;
- c) Ao fim do estudo, apenas nove pacientes (22,5%) ainda apresentavam critérios diagnósticos para SM. Já em relação aos parâmetros individuais que caracterizam a SM, observamos que o uso do BI provocou melhora em todos eles. Houve redução com significância estatística dos valores de CA, glicemia de jejum, triglicérides, HDL, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica;
- d) Em relação aos parâmetros de distribuição da gordura corporal analisados pelo DEX, também houve mudanças importantes, com redução significativa do percentual de gordura nos quatro padrões analisados (tronco, androide, ginoide e total);
- e) Houve correlação significativa entre o delta da CPT e o delta da CA, entre o delta da CRF e o delta do IMC e entre o delta do VRE e os deltas do IMC e da HDL;
- f) Houve correlação significativa entre o delta do VRE com os deltas das gorduras de tronco, androide, ginoide e total.

A presente tese, através da publicação dos dois artigos apresentados anteriormente, mostrou que a o sobrepeso e a obesidade, associados à SM, trazem prejuízo aos parâmetros de função pulmonar. Além disso, foi demonstrado que o BI promove emagrecimento que, por sua vez, traz benefícios sobre a mecânica respiratória. Outra consideração relevante se refere aos padrões de distribuição da composição corporal que influenciam sobremaneira no funcionamento do sistema ventilatório, provavelmente pelo efeito mecânico direto do acúmulo de gordura na caixa torácica e na região abdominal.

Algumas limitações foram identificadas ao longo da elaboração da presente Tese e nos artigos apresentados. Entretanto, espera-se que os resultados aqui apresentados possam contribuir para o aprofundamento do entendimento sobre as repercussões da obesidade e da SM sobre a função pulmonar.

REFERÊNCIAS

Abell TL, Minocha A. Gastrointestinal complications of bariatric surgery: diagnosis and therapy. *Am J Med Sci*. 2006;331(4):214-8.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.

American Association of Clinical Endocrinologists & American College of Endocrinology. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. *Endoc Prac*. 1998;4:297-330.

Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Rahimi A, Chamari M. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *ARYA Atheroscler J*. 2007;2:189-92.

Arena R, Cahalin LP. Evaluation of Cardiorespiratory Fitness and Respiratory Muscle Function in the Obese Population. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):457-64.

Babb TG, Wyrick BL, Chase PJ, Delorey DS, Rodder SG, Feng MY, Ranasinghe KG. Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men. *Chest*. 2011;140(2):454-60.

Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhão TA, de Souza CP, Araujo DV. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:440.

Barreto SSM. Volumes pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl. 3):S83-S94.

Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;108(3-5):272-80.

Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Fam Pract*. 2014;31(1):38-43.

Brunton SA. Management of obesity in adults: introduction. *J Fam Pract*. 2014;63(7):S1-2.

Busetto L, Segato G, De Luca M, Bortolozzi E, MacCari T, Magon A, Inelmen EM, Favretti F, Enzi G. Preoperative weight loss by intragastric balloon in super-obese patients treated with laparoscopic gastric banding: a case-control study. *Obes Surg*. 2004;14(5):671-6.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097-105.

Carpio C, Santiago A, Lorenzo AZ, Álvarez-Sala R. Función pulmonar y obesidad. *Nutr Hosp*. 2014;30(5):1054-62.

- Chlif M, Keochkerian D, Choquet D, Vaidie A, Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;168(3):198-202.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, Stefanadis C. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(8):590-7.
- Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2002;155(9):842-8.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):899-917.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(4):292-5.
- Crapo RO. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Sem Respir Crit Care Med.* 1998;19:335-47.
- Curti ML, Jacob P, Borges MC, Rogero MM, Ferreira SR. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: implications for a nutrigenetic approach. *J Obes.* 2011;497401.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:E1-E19.
- El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of dyspnea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. *Chest.* 2005;128(6):3870-4.
- Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiori D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computer tomography. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(6):739-46.
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):557-67.
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of Body Mass Index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr.* 2007;83(5 Suppl):192-203.

Ford ES, Mannino DM; National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2966-70.

Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J.* 2006;70(11):1437-42.

Genco A, Bruni T, Doldi SB, Forestieri P, Marino M, Busetto L, Giardiello C, Angrisani L, Pecchioli L, Stornelli P, Puglisi F, Alkilani M, Nigri A, Di Lorenzo N, Furbetta F, Cascardo A, Cipriano M, Lorenzo M, Basso N. BioEnterics intragastric balloon: the Italian experience with 2,515 patients. *Obes Surg.* 2005;15(8):1161-4.

Godoy-Matos AF, Oliveira J, Guedes EP, Carraro L, Lopes AC, Mancini MC, Suplicy HL, Brito CLS, Bystronski DP, Mombach KD, Stenzel LM, Repetto G, Radominski RB, Halpern ZSC, Villares SMF, Arrais RF, Rodrigues MDB, Mazza FC, Bittar T, Benchimol AK. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 3a. ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009.

Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94(2):206-18.

Gracia J, Martínez M, Elia M, Aguilera V, Royo P, Jiménez A, et al. Obesity surgery results depending on technique performed: long-term outcome. *Obes Surg.* 2009;19(4):432-8.

Grundey SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):e13-8.

Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):78-85.

Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88.

Hakala K, Mustajoki P, Aittomäki J, Sovijärvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995;19(5):343-6.

Hankey CR. Management of obesity: weight-loss interventions in the treatment of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(1):34-8.

Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, Saris WH, Eilers PH, Westerterp-Plantenga MS, Kooistra T. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1773-8.

Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Álvarez EE, Sendra-Gutiérrez JM, González-Henríquez J. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2008;18(7):841-6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2011.

Jeffreys M, McCarron P, Gunnell D, McEwen J, Smith GD. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1391-7.

Jones RL, Nzekwu MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006; 130: 827-33.

Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(2):415-9.

Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci.* 2006;19(1):62-5.

Klein S. Outcome success in obesity. *Obes Res.* 2001;9:354S-358S.

Konopo-Zubryzkam M, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Kowalska I, Zarzycki W, Górska M, Dabrowski A. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2009;94(5):1644-9.

Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intragastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obes Surg.* 2012;22(6):896-903.

Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schrage S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(1):75-85.

Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA, Roy AK. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol.* 2000;35(5):521-32.

Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(6):509-16.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):532-46.

Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity

- and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1654-61.
- Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology*. 2012;17(1):43-9.
- Lucas P, Rodríguez JM, Rubio Y. Obesidad y función pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004;40(Suppl 5):27-31.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378-400.
- Martínez Olmos MÁ, Cancer E, Bretón I, Álvarez V, Abilés V, Abilés J, Peláez N, Mellado C, Mazure RA, Culebras JM. Intra-gastric balloon: a review concerning alternative balloons compared to the classical ones (bioenterics). *Nutr Hosp*. 2014;31(1):84-91.
- Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, Argente J. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(10):1355-62.
- Mazure RA, Breton I, Cancer E, Mellado C, Abilés V, Avilés J, Escarti MA, Ginés R, Alvarez V, Paez N, Velasco C, Pavón L, Miras M, Martínez Olmo M, Culebras JM; Grupo de trabajo OBESMINVA, SENPE. Intra-gastric balloon in obesity treatment. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):138-43.
- Melo LC, Silva MAM, Calles ACN. Obesidade e função pulmonar: uma revisão sistemática. *Einstein*. 2014;12(1):120-5.
- Menna Barreto SS. Volumes Pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S83-S94.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- Monteiro CA, Conde WL, Castro IRR. The changing relationship between education and risk of obesity in Brazil (1975-1997). *Cad Saude Publica*. 2003;19(Suppl 1):S67-S75.
- Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Independent effects of income and education on the risk of obesity in the Brazilian adult population. *J Nutr*. 2001;131(3):881S-S886S.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58.
- Mui WL, Ng EK, Tsung BY, Lam CH, Yung MY. Impact on obesity-related illnesses and quality of life following intra-gastric balloon. *Obes Surg*. 2010;20(8):1128-32.

National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.

Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14(3):109-19.

Nieben OG, Harboe H. Intra-gastric balloon as an artificial bezoar for treatment of obesity. *Lancet.* 1982;1(8265):198-9.

NIH. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Reports. *Obes Res.* 1998;6:53S.

Nikolic M, Boban M, Ljubicic N, Supanc V, Mirosevic G, Nicolice BP, Zjacić-Rotkvić V, Gaćina P, Mirković M, Bekavac-Beslin M. Position of intra-gastric balloons in global initiative for obesity treatment. *Coll Antropol.* 2011;35(4):1353-62.

Ostchega Y, Hughes JP, Terry A, Fakhouri TH, Miller I. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens.* 2012;25(12):1271-8.

Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, Chan L, Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1718-26.

Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-31.

Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RR. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Bras Pneumol.* 2002;28(Suppl. 3):S122-S138.

Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol.* 2002;28(Suppl. 3):S01-S82.

Pierce R. Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician.* 2005;34(7):535-9.

Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Mägi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(1):141-6.

Rasslan Z, Stirbulov R, Lima CA, Saad Júnior R. Função pulmonar e obesidade. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:36-9.

Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastro- enterol Hepatol (NY).* 2007;3(11):856-863.

Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med.* 1988;9(2):249-61.

Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999;130(11):873-82.

Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD. Clinical significance of elevated diffusion capacity. *Chest*. 2004;125(2):446-52.

Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):494-8.

Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014;26(1):20-4.

Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990;131(6):1017-27.

Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):925-7.

Skolnik NS, Ryan DH. Pathophysiology, epidemiology, and assessment of obesity in adults. *J Fam Pract*. 2014;63(7):S3-S10.

Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl. 3):S155-S165.

Steele RM, Finucane FM, Griffin SJ, Wareham NJ, Ekelund U. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):578-84.

Stenlöf K, Wernstedt I, Fjällman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4379-83.

Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab*. 2012;15(1):10-8.

Still CD, Benotti P, Wood GC, Gerhard GS, Petrick A, Reed M, Strodel W. Outcomes of preoperative weight loss in high-risk patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2007;142(10):994-8.

Thomas PS, Cowen ER, Hulands G et al. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax*. 1989; 44(5): 382-6.

Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Apostol GG, Smith LJ, Jensen RL, Crapo RO, Barr RG, Lewis CE, Willians OD. Longitudinal association of body mass index with lung function: The CARDIA Study. *Respir Res*. 2008;9:31.

Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy, and extremes of body habitus. *Clin Chest Med* 2001;22(4):759-67.

van Huisstede A, Cabezas MC, Birnie E, van de Geijn GJ, Rudolphus A, Mannaerts G, Njo TL, Hiemstra PS, Braunstahl GJ. Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome. *J Obes*. 2013;2013:131349.

Vaughan RW, Cork RC, Hollander D. The effect of massive weight loss on arterial oxygenation and pulmonary function tests. *Anesthesiology*. 1981;54(4):325-8.

Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch*. 2006;452(4):418-27.

Wang H, Chen YE, Eitzman DT. Imaging body fat: techniques and cardiometabolic implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2217-23.

Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax*. 1998;53(1):39-42.

West, JB. *Fisiologia respiratória: princípios básicos*. São Paulo: Artmed; 2008.

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001;21:323-41.

World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.

ANEXO – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 06 de junho de 2012

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof.: Wille Oigman
Para: Aut. Thiago Thomaz Mafort / Orient.Prof. Agnaldo José Lopes
Registro CEP/HUPE: 3056/2011 (este número deverá ser citado nas correspondências referentes ao projeto)
CAAE: 0198.0.228.000-11

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto, "AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO POR 6 MESES COM BALÃO INTRAGÁSTRICO SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS, COMPOSIÇÃO CORPORAL, DENSIDADE ÓSSEA, SAÚDE MENTAL, QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO RESPIRATÓRIA DE INDIVÍDUOS OBESOS OU COM SOBREPESO E SÍNDROME METABÓLICA" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^{a.}, que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Prof. Wille Oigman
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HUPE/UERJ

APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Pedro Ernesto



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada **“Avaliação da segurança e da eficácia do tratamento por 6 meses com balão intragástrico sobre parâmetros metabólicos, composição corporal, densidade óssea, saúde mental, qualidade de vida e função respiratória de indivíduos obesos ou com sobrepeso e Síndrome Metabólica”**. De uma forma geral, o objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia do tratamento por 06 meses com o balão intragástrico em pacientes com sobrepeso ou obesidade e com a Síndrome Metabólica.

A Síndrome Metabólica (SM) é uma das principais condições hoje associadas a obesidade. O diagnóstico da SM é realizado quando o paciente apresenta, além de um excesso de peso, pelo menos 02 das seguintes condições: Hipertensão Arterial Sistêmica; Intolerância a Glicose (também conhecida como Pré-Diabetes); níveis elevados de triglicérides (um tipo de gordura no sangue) ou níveis reduzidos de HDL colesterol (o chamado colesterol bom). A presença de SM em pacientes com excesso de peso aumenta consideravelmente o risco de Diabetes Mellitus tipo 2 e aterosclerose, incluindo o Infarto Agudo do Miocárdio e o Acidente Vascular Cerebral (conhecido como “derrame”). O tratamento da SM é hoje um dos grandes desafios e acredita-se que a perda de peso possa levar a uma melhora dos parâmetros metabólicos.

O que é o Balão Intragástrico?

O Balão Intragástrico é uma das técnicas atualmente utilizadas para o tratamento da obesidade. Consiste em um balão de silicone que pode receber de 400 a 700 ml de líquido. Este balão será colocado através de uma Endoscopia Digestiva Alta, sob a sedação habitual utilizada para o procedimento. O procedimento será realizado por uma equipe de médicos

endoscopistas experientes do serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Após a colocação você ficará internado por até 24 horas no setor de endoscopia digestiva sob responsabilidade do Dr. Eduardo Madeira, para controle de eventuais sintomas (especialmente náuseas e vômitos) com uso de medicações venosas. Você permanecerá com o balão por um período de 06 meses, quando ele será retirado por nova Endoscopia Digestiva Alta.

Os riscos decorrentes da endoscopia digestiva alta são baixos, sendo geralmente relacionados à sedação. Problemas sérios ocorrem em menos de 1 para 3.000 casos, incluindo dificuldades cardíacas e respiratórias, sangramento ou perfuração do trato digestivo alto. Alguns pacientes podem apresentar sintomas leves pelo efeito residual da sedação como náuseas, vômitos e boca seca.

Após a colocação do balão, ele será preenchido com 700 ml de uma substância azul (azul de metileno). Esta substância é inofensiva e serve para ajudar a detectar em caso de ruptura do balão.

A presença de náuseas e vômitos durante a primeira semana da colocação do balão intragástrico é comum e decorre da adaptação do organismo à nova condição de um volume residual gástrico reduzido associado à distensão permanente do órgão. A persistência desses sintomas após a primeira semana é a complicação mais frequente do procedimento, ocorrendo em cerca de 8,6% dos casos. Dor abdominal e outros sintomas digestivos leves são notados em 5% dos casos e geralmente são controlados com medicações sintomáticas. O esvaziamento e o desposicionamento do balão podem ocorrer em 2,5% dos casos e o refluxo gastroesofágico sintomático em 1,8%. Eventos adversos

menos comuns incluem: desidratação, obstrução do tubo digestivo, diarreia, constipação, úlcera gástrica e perfuração gástrica. A mortalidade do procedimento é estimada em 0,1% dos casos. Todas as complicações serão prontamente tratadas pelo Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Em caso de esvaziamento/rompimento do balão, este é facilmente identificável pela eliminação do azul de metileno pela urina (tornando sua urina temporariamente azul). Neste caso, você deve contactar o médico de apoio que providenciará a retirada do balão.

O que eu terei que fazer ao participar do estudo?

Primeiro, serão realizados uma série de exames com o objetivo de avaliar diversos aspectos de sua saúde antes da colocação do balão. Após a retirada do balão, os exames serão repetidos para que possamos avaliar os feitos da perda de peso nestes parâmetros. Os deslocamentos necessários para a realização dos exames serão arcados pelos pesquisadores. Os exames a serem realizados encontram-se descritos abaixo:

Exames de Sangue

Serão coletados, após 12 horas de jejum, uma série de exames laboratoriais. Estes exames serão coletados com a punção de uma veia em seu braço. Os principais efeitos colaterais são dor local e a formação de um pequeno hematoma.

Você realizará também um Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG). Será dado para você tomar o equivalente a 300 ml de uma solução com açúcar e serão realizadas coletas de sangue após 30, 60 e 120 minutos. O objetivo deste teste é avaliar o que acontece com seus níveis de glicose e insulina após a ingestão de açúcar.

O TOTG será realizado antes da colocação do balão e imediatamente após sua retirada. O restante dos exames será realizado a cada 02 meses. Todos os exames serão realizados no Laboratório Cientificalab do IEDE, sem qualquer custo para o paciente.

Prova de função respiratória

A Prova de função respiratória é um exame utilizado para a avaliação da função pulmonar. Ele não apresenta qualquer risco e é realizado pedindo apenas que você sopre uma quantidade de ar em um tubo.

O exame será realizada antes da colocação do balão, três meses após sua colocação e imediatamente após sua retirada. O exame será realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, sem qualquer custo para o paciente.

Densitometria e Microtomografia computadorizada periférica

A Densitometria e a Microtomografia computadorizada periférica são exames que serão realizados para avaliar a sua quantidade de osso (serve para diagnosticar osteopenia e osteoporose). A Densitometria também serve para avaliar como a gordura corporal está distribuída em seu corpo. Os exames são completamente indolores e são realizados com o paciente deitado em uma maca (densitometria) ou sentado em uma cadeira (microtomografia) por aproximadamente 20 minutos cada. Não há necessidade do uso de contraste ou do uso

intravenoso de qualquer medicação ou substância. A quantidade de radiação de cada exame é muito pequena, sendo equivalente a de uma radiografia convencional.

A Densitometria e a Microtomografia serão realizadas antes da colocação do balão e imediatamente após sua retirada. Os exames serão realizados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, sem qualquer custo para o paciente.

Questionários

Durante todo o período do estudo, você preencherá diversos questionários em diferentes visitas. Estes questionários servirão para avaliar os efeitos colaterais do balão intragástrico, assim como para avaliar quais os efeitos da perda de peso sobre sua qualidade de vida, sintomas de depressão, ansiedade e compulsão alimentar. Todos os questionários serão fornecidos, sem qualquer custo para o paciente.

Garantimos aqui que não será divulgada sua identificação e todas as informações serão mantidas em sigilo, sendo utilizadas apenas para esse estudo. Os resultados dessa pesquisa poderão ser publicados e/ou apresentados como objetivo científico.

Ao participar do estudo receberá esclarecimento antes e durante o curso da pesquisa, podendo realizar questionamentos a qualquer momento (a respeito da pesquisa e sua participação). Os riscos são inerentes, conforme descrito acima, a realização do procedimento de endoscopia digestiva alta sob sedação com colocação do balão intragástrico. O benefício na participação deste estudo é conseguir uma perda de peso significativa e uma melhora em diversos parâmetros laboratoriais.

O direito a total liberdade de se recusar a participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo algum, será respeitado. Ressaltamos que toda a pesquisa será realizada sem qualquer custo para o paciente e que, após o término da pesquisa, você continuará sendo acompanhado nos Ambulatórios do IEDE.

Esta pesquisa será realizada por uma equipe de médicos que poderão ser contatados a qualquer momento (24h por dia, 7 dias por semana) para o esclarecimento de qualquer dúvida ou em caso de emergência. Estas serão atendidas pelos profissionais envolvidos na pesquisa no Hospital Universitário Pedro Ernesto, no setor de endoscopia digestiva (no mesmo local onde o balão foi colocado). O endereço do Hospital é o seguinte: Av. 28 de setembro, 77 - Vila Isabel. Rio de Janeiro-RJ.

Os médicos responsáveis que podem ser contatados são: Érika Paniago (21) 9454-2420; Rodrigo Moreira (21) 9298-3452; Miguel Madeira (21) 9984-8789, Eduardo Madeira (21) 9733-2599 e Thiago Mafort (21) 9287-1324

Após a leitura deste consentimento informado e esclarecido de dúvidas, o paciente ou seu responsável legal,

_____ concordam em participar da pesquisa **“Avaliação da segurança e da eficácia do tratamento por 6 meses com balão intragástrico sobre parâmetros metabólicos, composição corporal, densidade óssea, saúde mental, qualidade de vida e função respiratória de indivíduos obesos ou com sobrepeso e Síndrome Metabólica”**.

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do Responsável pela Obtenção do TCLE: _____

Assinatura; _____ Data: _____