



Lipoaspiração: atualização dos fatores de riscos metabólicos e sua importância clínico-cirúrgica

Liposuction: an actualization of the risk factors and their clinical and surgical relevance

GUILHERME PINTARELLI¹
ROGERIO SCHUTZLER GOMES²
JULIANA DOMINGOS ROCHA³

■ RESUMO

A lipoaspiração permanece como um dos procedimentos mais realizados pelos cirurgiões plásticos (1-3). O aumento da segurança no ambiente cirúrgico, o refinamento da técnica e a satisfação das pacientes contribuem para a popularidade desta intervenção idealizada por Ilouz, em 1979 (4). Tem-se observado, ainda, tanto no ambiente médico quanto na mídia, uma crescente preocupação não apenas com a nova forma dos pacientes, mas também com a segurança. O tecido adiposo atua como um verdadeiro órgão endócrino (5) e é o principal depósito de triglicerídeos, que têm uma relação clássica com doença aterosclerótica e resistência insulínica (6, 7). Estudos recentes ligaram ainda o metabolismo lipídico dos adipócitos à manutenção de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, através de vários mediadores (8-10). Há evidências científicas (11) que mostram o aumento do percentual de obesos em nosso país e uma importante taxa de pessoas, com sobrepeso. Este estudo também relaciona a prevalência de diabetes e de hipertensão. A clássica inter-relação entre a quantidade de gordura corporal e as chamadas doenças metabólicas tem suscitado a investigação dos elementos envolvidos neste processo e de tratamentos para o controle dos mesmos. A descoberta da leptina na década de 1990 (12) chamou a atenção para a propriedade reguladora do tecido adiposo. Estudos posteriores (5, 13) relacionaram ainda a síntese de outros fatores. Decidimos fazer uma revisão da literatura para esclarecer o estágio atual das pesquisas, tentando ordená-las de forma didática para melhor compreensão e auxílio para uma conduta mais segura e eficiente nos pacientes submetidos à lipoaspiração.

Descritores: Lipectomia; Colesterol; Leptina; Fator de Necrose Tumoral alfa; Triglicerídeos; Interleucinas.

Instituição: Trabalho realizado na Clínica Beiramar de Cirurgia Plástica, Florianópolis, SC, Brasil.

Artigo submetido: 04/11/2012.
Artigo aceito: 19/05/2013.

DOI: 10.5935/2177-1235.2014RBCP0082

¹Membro Associado da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), Membro do corpo clínico da Clínica Beiramar de Cirurgia Plástica, Florianópolis, SC, Brasil.

²Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), Diretor da Clínica Beiramar de Cirurgia Plástica, Florianópolis, SC, Brasil.

³Cirurgiã Geral, Estagiária na Clínica Beiramar de Cirurgia Plástica, Florianópolis, SC, Brasil.

■ ABSTRACT

Liposuction is one of the most frequently performed procedures by plastic surgeons. The increased safety associated with the surgical settings, technical refinements, and level of patient satisfaction have contributed to the popularity gained by this intervention since it was first introduced by Ilouz in 1979 (4). Moreover, among medical communities and the media, concerns have risen regarding not only the drastic changes in patients' appearance but also the safety of the procedure. Fat tissue is known to act as a legitimate endocrine organ (5), being the primary depository for triglycerides, which classically relate to atherosclerosis and insulin resistance (6, 7). Recent work has linked lipid metabolism in adipocytes to the maintenance of low levels of systemic inflammation through a series of mediators (8-10). Scientific evidence (11) revealed an increase in the percentage of obese people in our country, as well as a considerable proportion of overweight people. This study also investigates the relationship between the prevalence of diabetes and hypertension. The classic association between body mass index and common metabolic diseases has led to investigations focused on several factors involved in this relationship, along with research work directed at the treatments available. The discovery of leptin in the 1990s (12) highlights the regulatory properties of the adipose tissue, whereas recent studies (5, 13) have established a link with the synthesis of other factors. In this study, we aimed to perform a review of literatures that discuss the current state-of-the-art of scientific research, in which we organized published works in a didactic manner in order to facilitate better understanding, and promote the safety and efficacy of liposuction.

Keywords: Lipectomy; Cholesterol; Tumor Necrosis Factor Alpha; Triglycerides; Interleukins.

INTRODUÇÃO

A Lipoaspiração é a técnica cirúrgica utilizada para remoção de depósitos de gordura em locais considerados inestéticos. Inicialmente, tinha a intenção de tratar regiões específicas, mas, com os avanços da técnica, áreas maiores começaram a ser lipoaspiradas. Com isso, alterações hematológicas e metabólicas começaram a ser percebidas e algumas adaptações foram necessárias. Estas mudanças transformaram a lipoaspiração em um procedimento de extensão variável, indo desde intervenções cirúrgicas menores, realizadas até mesmo em consultório, até procedimentos maiores, executados em ambiente hospitalar com todo o suporte requerido.

A lipoaspiração tem passado por diversos estágios evolutivos e permanece como um dos procedimentos mais realizados pelos cirurgiões plásticos¹⁻³. O aumento da segurança no ambiente cirúrgico, o refinamento da técnica e a satisfação das pacientes contribuem para a popularidade desta intervenção idealizada por Ilouz, em 1979⁴. Tem-se observado, ainda, tanto no ambiente médico quanto na mídia, uma crescente preocupação não apenas com a nova forma dos pacientes, mas também com a segurança, e isto envolve a atenção para as alterações sanguíneas e metabólicas, e suas possíveis complicações.

Sabemos, atualmente, que o tecido adiposo atua como um verdadeiro órgão endócrino⁵, além de ser o principal depósito de triglicerídeos, que possuem uma relação clássica com doença aterosclerótica e resistência insulínica^{6,7}. Estudos recentes ligaram ainda o metabolismo lipídico dos adipócitos à manutenção de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, através de vários mediadores⁸⁻¹⁰.

Há evidências científicas¹¹ que mostram o aumento do percentual de obesos em nosso país, de 11,4% em 2006 para 15,8% da população total em 2011, e uma importante taxa de 48,5% das pessoas com sobrepeso. Este estudo também relaciona a prevalência de diabetes, informada por 6% das pessoas, e de hipertensão, em 22,7%. A clássica inter-relação entre a quantidade de gordura corporal e as chamadas doenças metabólicas tem suscitado a investigação dos elementos envolvidos neste processo e de tratamentos para o controle dos mesmos.

A descoberta da leptina na década de 1990¹² chamou a atenção para a propriedade reguladora do tecido adiposo, através de produção e secreção de proteínas. Estudos posteriores^{5,13} relacionaram ainda a síntese de outros fatores, como interleucina-6, angiotensinogênio, fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator transformador do crescimento β (TGF- β), adiponectina, apolipoproteínas, resistina, entre outros.

Diante de tantas evidências recentes sobre as alterações hematológicas e metabólicas relacionadas com a lipoaspiração, e que vêm sendo publicadas de forma esporádica e geralmente isolada, resolvemos fazer uma revisão da literatura para esclarecer o estágio atual das pesquisas, tentando ordená-las de forma didática para melhor compreensão e auxílio para uma conduta mais segura e eficiente nos pacientes submetidos à lipoaspiração.

LIPÍDIOS SÉRICOS

A identificação do colesterol como constituinte das placas de ateroma levantou inúmeras suspeitas sobre a participação do metabolismo lipídico no surgimento da doença coronariana^{14,15}. Esta substância encontra-se presente em diversos tecidos, fazendo parte da membrana das células e atuando como percussora dos sais biliares e hormônios esteroides. O colesterol é transportado na corrente sanguínea sob a forma de partículas contendo uma parte lipídica e outra proteica (lipoproteínas), sendo as três classes principais conhecidas pelos nomes universalmente aceitos: LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) e VLDL (very low density lipoprotein).

O LDL é responsável por cerca de 70% do colesterol sérico total, sendo considerado a lipoproteína de maior potencial aterogênico, o que pôde ser constatado em pessoas com formas genéticas de hipercolesterolemia e aterosclerose precoce¹⁶. É constituído por uma única apolipoproteína (apo B) e atualmente é o principal alvo das terapias de redução de risco¹⁷. O HDL perfaz 20-30% do colesterol sérico e é formado pelas apolipoproteínas A-I e A-II. É considerado uma variável de risco independente, existindo diversos estudos que liguem baixos níveis com o aumento da morbimortalidade^{18,19}.

Em relação aos triglicerídeos, alguns trabalhos os ligaram à doença coronariana^{7,20}, porém, outras séries com análise de múltiplas variáveis não os reconheceram como um fator de risco isolado²¹. Acredita-se que os triglicerídeos podem, indiretamente, diminuir os valores de HDL circulante, desta forma contribuindo para o processo de aterosclerose²². Atualmente, as principais terapias empregadas para a melhora dos níveis lipídicos são o uso de fibratos e a reeducação alimentar associada à prática de atividades físicas¹⁷.

Samdal²³ foi o primeiro a avaliar a resposta dos lipídios séricos após a lipoaspiração. Em um estudo envolvendo nove pacientes obesas, foi observado um aumento significativo do HDL e da apolipoproteína A-I, após um ano de pós-operatório. Baxter²⁴, em seguida, detectou uma diminuição nos níveis totais de colesterol, sem alteração na razão HDL/LDL. Vanderweyer²⁵ realizou medidas do lipidograma durante e imediatamente após a lipoaspiração em dez pacientes, demonstrando que este procedimento é metabolicamente seguro. Robles-Cervantes²⁶ encontrou, em um pós-operatório recente de três semanas, uma queda significativa nos níveis de

colesterol total, assim como outros autores com resultados positivos^{27,28}. Por outro lado, alguns trabalhos²⁹⁻³² demonstraram não haver correlação entre a retirada cirúrgica de gordura e a melhora do perfil lipídico, advogando a necessidade da manutenção de um balanço energético negativo para a obtenção destes benefícios. A complexidade do metabolismo do adipócito requer que novas investigações possam elucidar o verdadeiro papel da lipoaspiração no controle destes marcadores de risco.

METABOLISMO DA GLICOSE

Após o advento de cirurgias e outros procedimentos que levam a uma acentuada perda ponderal³³⁻³⁵, foram observados, em muitos pacientes, a diminuição da resistência insulínica e até o controle total da diabetes tipo 2. Sob esta constatação e também sabendo do efeito salutar das formas tradicionais de perda ponderal³⁶⁻³⁸, diversos autores aventaram a hipótese de a retirada cirúrgica de gordura corporal conduzir a uma melhora do metabolismo da glicose.

Segundo Perez³⁹, a explicação pode residir em dois fatores: na remoção de adipócitos hipertróficos já resistentes, no aumento de leptina e na diminuição de grelina, que alguns demonstraram ocorrer após este procedimento⁴⁰. Essa nova configuração hormonal levaria à diminuição da ingesta calórica⁵ e, por consequência, ao aumento da sensibilidade à insulina. Já Rizzo⁴¹, baseado em um estudo de pacientes submetidas à dermolipectomia, liga a diminuição dos ácidos graxos livres encontrada a uma melhora do manejo da glicose. O autor justifica tal ligação citando o já conhecido papel inibidor destes marcadores na atividade insulínica e no metabolismo oxidativo.

Resultados positivos foram descritos em várias publicações. Giese³², em um estudo piloto com 14 pacientes, encontrou uma redução significativa da insulina sérica após quatro meses de cirurgia. Robles-Cervantes²⁶ observou, em uma série de 15 mulheres não obesas, uma diminuição da glicemia e da secreção insulínica [teste HOMA⁴²] no pós-operatório de três semanas. Giugliano²⁷ também descreveu melhora nos padrões de resistência insulínica em 30 pacientes obesas. Por outro lado, Klein, em dois estudos^{30,31}, não detectou mudanças no perfil glicêmico e em testes de estimulação insulínica, tanto em pacientes híidas quanto em diabéticas. Os críticos⁴³ argumentaram que talvez o curto seguimento das pacientes fosse o responsável pelos dados negativos. Ybarra⁴⁴ demonstrou igualmente não haver resultados significativos após quatro meses, apesar da redução no nível de outros marcadores metabólicos.

Sabemos que a resistência insulínica é um dos elos que liga a Diabetes tipo 2 e a obesidade, bem como as complicações cardiovasculares que acompanham estas entidades. Estudos recentes⁴⁵⁻⁴⁸ têm responsabilizado diretamente o aumento da insulina sérica por disfunção endotelial, processos

ateroscleróticos e um estado trombogênico, mesmo em pacientes com perfis glicêmicos normais. Estas informações nos remetem para a importância de novas pesquisas que sedimentem um possível efeito benéfico da lipoaspiração.

LEPTINA

A Leptina é um hormônio com estrutura helicoidal secretado pelo tecido adiposo, sendo encontrada predominantemente no plasma e no líquido⁴⁹. A sua descoberta ocorreu após o estudo de mutações recessivas dos genes *ob* e *db*, em ratos com fenótipo de obesidade mórbida^{12,50}, tendo sido batizada posteriormente a partir da raiz grega *leptos*, que significa “delgado, fino”. A Leptina possui uma importante ação central sobre determinadas áreas do hipotálamo, responsáveis pela ingesta calórica⁵¹, estimulando, nesta região, a produção de peptídeos anorexígenos e também aumentando o gasto energético.

Há uma relação direta entre os níveis de Leptina e o IMC, aumentando também em episódios de libação alimentar. Por outro lado, observamos a sua diminuição em indivíduos magros e em estados de jejum. Isto reflete o papel regulatório da Leptina no balanço energético corporal, através do controle do estoque de energia sob a forma de gordura⁵. Confirmando as evidências sobre a sua verdadeira atividade, foi demonstrado que injeções de Leptina podem reduzir o peso corporal em cobaias⁵². Também sabemos que este hormônio influencia a resposta imune em estados de desnutrição, em que a supressão do sistema de defesa pôde ser revertida após injeções de Leptina isoladamente⁵³. Apesar de ser um mediador amplamente estudado e com uma função estabelecida, a Leptina mostrou não ser viável ainda como tratamento para a obesidade. Isto se deve ao fato de existirem muitos níveis possíveis de resistência à sua atividade e a ingesta alimentar ser controlada por outras numerosas variáveis.

Em nossa análise, sob o escopo da cirurgia plástica, poucos estudos abordaram este mediador. Schreiber⁴⁰ observou uma tendência de aumento nos níveis de Leptina após a lipoaspiração realizada em 35 ratos com fenótipo de obesidade. Já Rizzo⁴¹ obteve uma redução nos níveis séricos deste hormônio no 40.º dia de pós-operatório de 20 pacientes obesas, submetidas a dermolipectomia e lipoaspiração.

ADIPONECTINA E RESISTINA

A adiponectina é uma proteína cujo gene é expresso exclusivamente no tecido adiposo, possuindo uma estrutura homóloga ao colágeno tipo 8 e tipo 10, e ao fator C1q do complemento⁵. As suas ações compreendem propriedades anti-inflamatórias e de melhora da resistência insulínica por uma ação direta e indireta sobre a absorção da glicose^{13,27,49}. Alguns estudos demonstraram que os seus níveis

plasmáticos estão diminuídos nos pacientes obesos, em diabéticos e nos coronariopatas, e que pode haver normalização após uma perda ponderal satisfatória^{5,27,54,55}. Esta hipoadiponectinemia está relacionada principalmente ao aumento do TNF- α observado nessas patologias. O TNF- α apresenta um conhecido efeito supressor da síntese da adiponectina pela interferência na sinalização do seu receptor^{56,57}. Após evidências de uma atividade inibitória sobre a adesão endotelial e a proliferação muscular arterial⁵, acredita-se também que ela possa desempenhar um elo entre o aumento de gordura corporal e o desenvolvimento de aterosclerose.

A possibilidade de interferir positivamente neste processo tem atualmente levado à inclusão desta citocina em trabalhos que analisam os efeitos da remoção cirúrgica do tecido adiposo. Giugliano^{27,58}, em um estudo envolvendo 30 mulheres obesas e 30 dentro do limite ponderal, submetidas à lipoaspiração, encontrou menores níveis pré-operatórios no grupo acima do peso ideal. Cerca de seis meses após o procedimento, houve um aumento significativo da adiponectina nos dois grupos, sendo diretamente proporcional ao volume aspirado e inversamente aos níveis de TNF- α . Rizzo⁴¹ também demonstrou uma relação inversa entre a adiponectina sérica e o IMC (índice de massa corporal = peso/altura²), bem como o aumento de seus valores após a realização de dermolipectomia. Já Klein³¹ e Schreiber⁴⁰ – este último estudo realizado em cobaias – não observaram alterações nos níveis pré e pós-operatórios, após a lipoaspiração.

A resistina é outro hormônio específico do tecido adiposo recentemente descrito, sendo secretado principalmente por adipócitos, monócitos e outras células adjacentes⁴⁹. A sua exata função ainda é controversa, porém alguns estudos mostraram aumento da resistência insulínica após a sua aplicação em cobaias, bem como uma melhora do perfil glicêmico, quando anticorpos contra este hormônio eram infundidos⁵⁹. Acredita-se que possa ser mais uma ligação entre a obesidade e o diabetes, e não há, no momento, trabalhos que correlacionem os seus níveis séricos à retirada cirúrgica da gordura corporal pela lipoaspiração.

INTERLEUCINA 10

A interleucina 10 (IL-10) é um dos principais mediadores da imunidade, atuando sobre grande parte das células que compõe o sistema de defesa⁶⁰. O seu efeito primordial é inibir e até cessar a resposta inflamatória, regulando a tolerância a agentes externos e contribuindo, por exemplo, para diminuir o dano tecidual durante processos infecciosos. Outro fato que suporta esta ação é a presença de genes homólogos ao da IL-10 humana em vírus como o Epstein-Barr e o Citomegalovírus. O objetivo seria facilitar a entrada destes agentes com uma reação imunológica diminuída ou ausente.

Alguns trabalhos em cobaias⁶¹⁻⁶⁷ demonstraram que a administração exógena da IL-10 foi eficaz no controle de episódios de reatividade brônquica, no retardo da destruição de células B no diabetes tipo 1 e no manejo de outros distúrbios, como a doença de Chron e a artrite reumatoide. Outro estudo experimental⁶⁸ evidenciou um papel de proteção endotelial em ratos diabéticos, fato este que também parece ser observado em pacientes vítimas de IAM, em que uma produção reduzida da IL-10 é sinal de pior prognóstico e de instabilidade da placa.

Esta citocina parece ainda participar do controle glicêmico, havendo evidências de que aumente a sensibilidade à insulina^{58,69,70}, contrapondo os efeitos da IL-6 e do TNF- α . Juntamente a isto, níveis baixos de IL-10 foram associados ao surgimento da síndrome metabólica e do diabetes tipo 2^{69,70}. Rizzo⁴¹, em um estudo envolvendo 20 pacientes obesas submetidas à dermolipectomia, demonstrou um aumento significativo nos níveis séricos de IL-10 cerca de 40 dias após o procedimento. O autor destacou que esta elevação, juntamente à queda observada de outros marcadores, representaria uma redução no processo de inflamação sistêmica após a retirada do tecido adiposo.

INTERLEUCINA-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina com um papel importante na fisiopatologia de inúmeras doenças⁷¹; sua participação tem sido implicada no desenvolvimento de processos autoimunes, hipotireoidismo, aterosclerose, osteopenia e outros distúrbios metabólicos. Ela possui ainda influência significativa sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estimulando a liberação de ACTH (hormônio adrenocórtico trófico) e comportando-se como um regulador da resposta metabólica ao trauma. O mecanismo de ação é, em parte, desconhecido, mas sabe-se que possui vários receptores teciduais e que sua ação sobre outros marcadores pode ser, por vezes, antagonista, tornando-a um agente tanto anti-inflamatório quanto pró-inflamatório. Alguns estudos⁷² têm usado a sua dosagem para prognóstico em pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio.

Outra atividade descrita desta interleucina é de particular interesse para o cirurgião plástico: sua participação no controle do balanço energético e do metabolismo lipídico. Dentre as diversas células que secretam este mediador, os adipócitos respondem por cerca de um terço da produção⁷³ e a sua elevação plasmática correlaciona-se com o aumento da resistência insulínica, do nível de ácidos graxos circulantes e do risco de surgimento de diabetes tipo 2⁵⁸. Este efeito foi demonstrado, em um plano molecular, por evidências de uma atividade inibitória na transdução do sinal de receptores de insulina em hepatócitos⁷⁴.

Giugliano²⁷, em um estudo envolvendo 60 pacientes (30 obesas e 30 não obesas), comparou primeiramente

os níveis pré-operatórios de interleucina-6 entre os dois grupos, obtendo valores inferiores já esperados, nas pacientes com peso normal. As pacientes obesas foram então submetidas à lipoaspiração de grande volume e nova aferição foi feita após seis meses, resultando em níveis significativamente menores desta citocina entre outros marcadores. Já Klein³¹, após analisar 15 pacientes submetidas ao mesmo procedimento, não detectou alteração nos níveis de interleucina-6 após quatro meses.

Existe ainda pouca literatura que avalie o real efeito da lipoaspiração sobre este marcador, talvez pela relativa dificuldade de coleta e transporte em clínicas fora de centros universitários. Porém, é um caminho interessante e que insere a cirurgia plástica no debate de temas atuais, como obesidade e metabolismo.

PROTEÍNA C-REATIVA

A proteína C-reativa (PCR) é sintetizada pelo fígado e encontrada normalmente no plasma, em pequenas frações. Possui uma estrutura que permaneceu conservada durante o processo evolutivo, encontrando homologia em várias espécies de vertebrados e invertebrados⁷⁵. O seu mecanismo de ação é complexo e parece ter propriedades tanto anti quanto pró-inflamatórias. Em cobaias, foi observado um papel protetor, ligando-se a patógenos e ativando a cascata do complemento, regulando a resposta do hospedeiro à infecção e atrasando o surgimento de doenças autoimunes em modelos predispostos⁷⁶⁻⁷⁹. Outros estudos envolvendo a PCR recombinante humana *in vitro* encontraram atividade pró-aterosclerótica, pela inibição da síntese basal de óxido nítrico e pela liberação de moléculas facilitadoras da adesão celular⁸⁰.

Durante estados inflamatórios, os seus níveis elevam-se em até mil vezes, o que levou a PCR a ser considerada um marcador central deste tipo de resposta e fazer parte de rotinas laboratoriais. Recentemente, uma série de trabalhos na literatura demonstrou uma importante associação entre pequenas elevações séricas e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e alguns tipos de câncer⁸¹. Esta evidência reforçou a hipótese de que um processo inflamatório crônico e subclínico pudesse influenciar o surgimento destas patologias.

Outros estudos mostraram ainda uma correlação positiva entre uma maior quantidade de gordura corporal e a PCR circulante⁸²⁻⁸⁴, estando também associada a um risco maior para o surgimento de diabetes nestes indivíduos. Giugliano²⁷, em medições prévias à lipoaspiração, encontrou maiores níveis de PCR em pacientes obesas em relação às não obesas. Após o procedimento, houve uma queda significativa deste marcador em ambos os grupos. Klein³¹ não detectou alterações nos níveis de PCR após três meses de lipoaspiração, em 15 pacientes obesas.

FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) é uma citocina inflamatória secretada por macrófagos ativadas, largamente estudada pela literatura e já consolidada como terapêutica em doenças autoimunes⁸⁵⁻⁸⁷ e neoplásicas⁸⁸⁻⁹⁰. A suspeita inicial sobre a existência do TNF remonta ao século 19, quando regressões tumorais espontâneas em pacientes com câncer eram documentadas, principalmente após casos de infecções bacterianas concomitantes⁹¹. Porém, foi somente na década de 1970 que Loyd J. Old⁹² descreveu o TNF, baseado no surgimento de necrose em tumores após a infusão de plasma de ratos infectados com o bacilo de Calmette-Guerin (BCG). A purificação deste plasma levou ao isolamento de uma proteína com propriedades apoptóticas sobre vários tecidos neoplásicos.

O TNF- α é sintetizado como uma proteína de 25 kd posteriormente clivada para 17 kd, quando passa a ser encontrada na circulação. Atua sobre dois receptores (tipo 1 e tipo 2)⁹³, presentes na maioria dos tecidos, podendo também ser encontrados na forma solúvel, o que, acredita-se, sirva para modular os efeitos do TNF- α ^{94,95}. Esta citocina possui, de modo geral, uma função de regulação das células da imunidade, induzindo fenômenos como caquexia, febre, sepse, apoptose, inibição da replicação viral, entre outros^{96,97}. Por ser um potente indutor da resposta inflamatória, é responsável por parte das manifestações clínicas observadas em doenças autoimunes, como artrite reumatoide, asma e psoríase. Isto tem sido combatido recentemente com a administração de anticorpos monoclonais (infliximab) ou de proteínas de fusão (etanercept), com a função de neutralizar este fator.

Além de sua atividade no sistema imunológico, o TNF- α participa da regulação do balanço energético corporal, atuando principalmente sobre o metabolismo do adipócito⁹³. A sua influência têm sido implicada no desenvolvimento de doenças, como obesidade, dislipidemia, diabetes e aterosclerose⁵⁸. No metabolismo lipídico, o TNF- α parece estimular a lipólise⁹⁸⁻¹⁰¹ e inibir a recaptção de ácidos graxos livres¹⁰², explicando talvez a hiperlipidemia encontrada em estados infecciosos e na obesidade. Níveis elevados de TNF- α são também responsáveis pelo desenvolvimento da resistência insulínica em pacientes com câncer, sepse, trauma e, mais recentemente, em obesos⁹³. Acredita-se que isto se deve, entre outras causas, a uma interferência na transdução do sinal que libera a entrada de glicose nas células. Foi também observada uma relação direta entre os seus níveis e os de leptina, o que potencializaria o efeito anorexígeno e adipostático deste último fator¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Giugliano^{27,58} observou uma queda nos níveis deste marcador em pacientes obesas submetidas à lipoaspiração. Rizzo⁴¹ demonstrou uma correlação positiva entre o IMC e os níveis de TNF- α no pré-operatório, bem como uma diminuição no pós-operatório

de pacientes submetidas à dermolipectomia. Devemos notar que esses dois autores também obtiveram uma melhora significativa da resistência insulínica após o procedimento, reforçando as evidências do papel do TNF- α neste fenômeno. Klein³¹ não observou uma queda dos níveis deste fator ou melhora da resistência insulínica em uma série de 15 pacientes obesas.

CONTAGEM DE LEUCÓCITOS

A teoria sobre relação entre a leucocitose e o surgimento de doenças cardiovasculares remonta ao final da década de 19s20¹⁰⁶. A partir dos anos 1940, alguns estudos observaram que pacientes vítimas de IAM (infarto agudo do miocárdio), com contagem de leucócitos acima de 15 mil, apresentavam um prognóstico significativamente pior do que aqueles com valores inferiores a 11 mil^{107,108}. Posteriormente, surgiram inúmeros trabalhos que corroboravam esta hipótese¹⁰⁹⁻¹¹¹ e uma meta-análise, envolvendo mais de sete mil pacientes com um acompanhamento médio de oito anos, determinou um risco relativo de 1,5 para o surgimento de doença coronariana naqueles com níveis de leucócitos situados no terço superior da faixa normal⁸¹.

Acredita-se que a leucocitose não apenas indique a presença de uma inflamação sistêmica – e suas consequências metabólicas –, mas também seja um agente causador de dano por si só. O aumento do número de leucócitos levaria a um estado pró-trombótico pelo recrutamento e adesão plaquetária, liberação de radicais de oxigênio, interleucinas, metaloperoxidase e fatores de crescimento¹¹²⁻¹¹⁴. Dentre os elementos da série branca, são os neutrófilos e os monócitos os mais fortemente associados a novos eventos isquêmicos¹¹⁵⁻¹¹⁷, sendo estes últimos responsáveis pela produção de mediadores inflamatórios sabidamente ligados ao processo de arteriogênese. Outro estudo¹¹⁸, após a avaliação de cerca de seis mil pacientes, ligou níveis elevados de leucócitos ao surgimento de câncer e ao aumento da mortalidade por IAM e por causas diversas. No mesmo artigo, houve uma redução de 14% na mortalidade para cada queda de mil pontos na contagem de células.

A obesidade tem sido responsabilizada pela manutenção de um estado inflamatório subclínico e alguns trabalhos mostraram uma relação positiva entre o IMC e a contagem de leucócitos¹¹⁹⁻¹²¹. Os mecanismos que levam a este achado são complexos e desconhecidos, porém podemos considerar a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, como a IL-6 e o TNF- α . Foi observado ainda que a redução ponderal, seja por dietas ou exercícios, levou à redução da contagem de neutrófilos entre outros marcadores¹²². Swanson²⁹ encontrou uma diminuição da série branca no terceiro mês pós-operatório de pacientes submetidas à lipoaspiração, sustentando, desta forma, que a retirada cirúrgica de gordura corporal também possa ser benéfica metabolicamente.

DISCUSSÃO

A importância de se avaliarem as alterações hematológicas reside no fato da perda sanguínea acompanhar virtualmente todo procedimento cirúrgico, inclusive a lipoaspiração. Casos com a retirada de grandes volumes (maiores que 5.000 mL no total aspirado) podem levar à necessidade de medidas de suporte, internação prolongada, reinternação e até transfusão sanguínea.

As alterações metabólicas, por sua vez, receberam atenção recentemente, a partir da descoberta da função endócrina do tecido adiposo, com suas implicações clínicas, em especial para pacientes obesos e com grandes volumes aspirados. Igualmente, novos marcadores de risco para aterosclerose e doenças degenerativas continuam surgindo. A gordura corporal surge então como um agente de manutenção do estado inflamatório crônico e alguns estudos expostos nesta revisão mostraram uma redução significativa neste fenômeno após a lipoaspiração. Por outro lado, Benatti¹²³, em um estudo randomizado, mostrou haver o aumento da gordura visceral após a lipoaspiração, sem alteração no tamanho dos adipócitos ou da expressão de genes associados ao metabolismo de lipídios.

A dificuldade maior em se estabelecerem protocolos de segurança está no grande número de variáveis existentes. O Conselho Federal de Medicina, através da resolução número 1711, de dezembro de 2003, estabelece um volume máximo a ser aspirado de 7% do peso corporal, para qualquer técnica infiltrativa, ou de 5%, para técnica seca, mas não especifica se esse é o volume total aspirado ou apenas a gordura removida. Também fica definida a superfície limite para o tratamento como sendo de 40% da superfície corporal.

A escolha para cada paciente dependerá de suas próprias condições clínicas – índice de massa corporal, número de regiões aspiradas, doenças prévias, quantidade estimada a ser retirada –, bem como da preferência do cirurgião responsável quanto aos aspectos: técnica e infiltração preferidas, anestésico utilizado ou não, tipo de anestesia e volume retirado. Com tantas variáveis possíveis, uma avaliação do tipo meta-análise, nossa intenção inicial, tornou-se inviável pela escassez de dados padronizados na literatura.

Estudos que orientem avaliações dentro de técnicas específicas de lipoaspiração, considerando-se alterações sanguíneas e/ou metabólicas, serão necessários para a elaboração de critérios de segurança cada vez mais confiáveis, minimizando a possibilidade de intercorrências.

CONCLUSÃO

Desde o início da Lipoaspiração, houve preocupação com perda sanguínea associada ao procedimento. Atualmente, já existem parâmetros e legislação para

esta condição. Mas, à medida que a lipoaspiração cresceu em número de casos em todo o mundo, começou a haver uma preocupação com alterações metabólicas e sua interferência na recuperação dos pacientes e nos resultados, levando a uma nova etapa de pesquisa em lipoaspiração. Considerando-se as variáveis de técnicas, infiltração, anestesia, entre outras, torna-se necessário que estas alterações metabólicas sejam investigadas especificamente para cada técnica, com o objetivo de se ter mais segurança e qualidade. Atualmente, os artigos existem, mas parecem informações isoladas, faltando comprovação. Assim, existe espaço para que novas pesquisas, específicas para cada técnica, definam estes parâmetros.

REFERÊNCIAS

1. American Society for Aesthetic Plastic Surgery – ASAPS. ASAPS 1998 statistics on cosmetic surgery. New York: ASAPS; 1998.
2. American Society for Aesthetic Plastic Surgery – ASAPS. ASAPS 1999 statistics on cosmetic surgery. New York: ASAPS; 1999.
3. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica – SBCP. Matéria Folha de São Paulo: Brasil: cirurgias realizadas em 2011 [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www2.cirurgiaplastica.org.br/materia-folha-de-sao-paulo/>.
4. Illouz YG. Illouz's technique of body contouring by lipolysis. *Clin Plast Surg*. 1984;11(3):409-17. PMID:6467804.
5. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(Supl 5):242S-9S. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.317>. PMID:17021375
6. Wilson PW, and the CDC, and the AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation*. 2004;110(25):e568-71. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000149077.87074.DE>. PMID:15611383
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):7B-12B. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00031-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00031-9). PMID:9526807
8. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull*. 2012;89(3-4):144-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.08.003>. PMID:22921944
9. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):218-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x>. PMID:22889225
10. Scarpellini E, Tack J. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. *Dig Dis*. 2012;30(2):148-53. <http://dx.doi.org/10.1159/000336664>. PMID:22722429
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human

- homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32. <http://dx.doi.org/10.1038/372425a0>. PMID:7984236
13. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):329-39. <http://dx.doi.org/10.1079/PNS200194>. PMID:11681807
 14. Albrink MJ, Man EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *AMA Arch Intern Med*. 1959;103(1):4-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1959.00270010010002>. PMID:13605296
 15. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141-54. PMID:6739443.
 16. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3513311>. PMID:3513311
 17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. PMID:12485966.
 18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837>. PMID:9603539
 19. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.79.1.8>. PMID:2642759
 20. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998;19(Supl M):M8-14. PMID:9821011.
 21. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1980;302(25):1383-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198006193022503>. PMID:7374696
 22. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):18B-25B. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00033-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00033-2). PMID:9526809
 23. Samdal E, Birkeland KI, Ose L, Amland PF. Effect of large-volume liposuction on sex hormones and glucose- and lipid metabolism in females. *Aesthetic Plast Surg*. 1995;19(2):131-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00450248>. PMID:7598023
 24. Baxter RA. Serum lipid changes following large-volume suction lipectomy. *Aesthet Surg J*. 1997;17(4):213-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1090-820X\(97\)80001-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1090-820X(97)80001-5). PMID:19327717
 25. Vandeweyer E. Does liposuction influence lipidogram in females: in vivo study. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(1):17-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s0026601-0034-6>. PMID:11891591
 26. Robles-Cervantes JA, Yáñez-Díaz S, Cárdenas-Camarena L. Modification of insulin, glucose and cholesterol levels in nonobese women undergoing liposuction: is liposuction metabolically safe? *Ann Plast Surg*. 2004;52(1):64-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sap.0000096448.59407.43>. PMID:14676702
 27. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, Giugliano F, Esposito K, Scuderi N, et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg*. 2004;57(3):190-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2003.12.010>. PMID:15006519
 28. Hong YG, Kim HT, Seo SW, Chang CH, Rhee EJ, Lee WY. Impact of large-volume liposuction on serum lipids in orientals: a pilot study. *Aesthetic Plast Surg*. 2006;30(3):327-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00266-005-0010-7>. PMID:16733777
 29. Swanson E. Prospective clinical study reveals significant reduction in triglyceride level and white blood cell count after liposuction and abdominoplasty and no change in cholesterol levels. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(3):182e-97e. <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0b013e31822213c6>. PMID:21865992
 30. Mohammed BS, Cohen S, Reeds D, Young VL, Klein S. Long-term effects of large-volume liposuction on metabolic risk factors for coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(12):2648-51. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.418>. PMID:18820648
 31. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549-57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa033179>. PMID:15201411
 32. Giese SY, Bulan EJ, Commons GW, Spear SL, Yanovski JA. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(2):510-9, discussion 520-1. <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-200108000-00035>. PMID:11496197
 33. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5):E941-8. PMID:10780952.
 34. Lebovitz HE. Science, clinical outcomes and the popularization of diabetes surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):359-66. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e328358301f>. PMID:22914565
 35. Ritter S, Vetter ML, Sarwer DB. Lifestyle modifications and surgical options in the treatment of patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2012;124(4):168-80. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2578>. PMID:22913905
 36. Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11(5):490-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00001573-199609000-00007>. PMID:8889375
 37. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Frankowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281(4):335-40. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.4.335>. PMID:9929086
 38. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280(21):1843-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.21.1843>. PMID:9846779
 39. Perez RA. Liposuction and diabetes type 2 development risk reduction in the obese patient. *Med Hypotheses*. 2007;68(2):393-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.048>. PMID:17011727
 40. Schreiber JE, Singh NK, Shermak MA. The effect of liposuction and diet on ghrelin, adiponectin, and leptin levels in obese Zucker rats. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1829-35. <http://dx.doi.org/10.1097/01.prs.0000209966.11255.4f>. PMID:16651955
 41. Rizzo MR, Paolisso G, Grella R, Barbieri M, Grella E, Ragno E, et al. Is dermolipectomy effective in improving insulin action and lowering inflammatory markers in obese women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):253-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02337.x>. PMID:16117810
 42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin

- concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00280883>. PMID:3899825
43. Esposito K, Giugliano G, Giugliano D. Metabolic effects of liposuction—yes or no? *N Engl J Med*. 2004;351(13):1354-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200409233511320>. PMID:15385667
44. Ybarra J, Blanco-Vaca F, Fernández S, Castellví A, Bonet R, Palomer X, et al. The effects of liposuction removal of subcutaneous abdominal fat on lipid metabolism are independent of insulin sensitivity in normal-overweight individuals. *Obes Surg*. 2008;18(4):408-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-007-9261-5>. PMID:18264836
45. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):524-33. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00002>. PMID:9518396
46. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):25-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00354-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00354-9). PMID:10418855
47. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*. 1994;43(1):104-9. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.43.1.104>. PMID:8262307
48. Festa A, D'Agostino R JR, Mykkanen L, Tracy R, Howard BV, Haffner SM. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):605-10. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.3.605>. PMID:10073963
49. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765-73. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0580>. PMID:12933646
50. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996;84(3):491-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81294-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81294-5). PMID:8608603
51. Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity—the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*. 2003;144(9):3749-56. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0241>. PMID:12933644
52. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269(5223):540-3. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7624776>. PMID:7624776
53. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1093-103. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI0215693>. PMID:12393845
54. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255>. PMID:10092513
55. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1595>. PMID:10845877
56. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43(11):1271-8. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.43.11.1271>. PMID:7926300
57. Kappes A, Löffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cyclic AMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res*. 2000;32(11-12):548-54. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-978684>. PMID:11246823
58. Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity-inflammation relationship: the effect of fat removal. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(4):1048-59. <http://dx.doi.org/10.1097/01.prs.0000232281.49432.ce>. PMID:16980868
59. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12. <http://dx.doi.org/10.1038/35053000>. PMID:11201732
60. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19(1):683-765. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>. PMID:11244051
61. Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Lincoln PM, Burdick MD, Kunkel SL. Interleukin-10 expression and chemokine regulation during the evolution of murine type II collagen-induced arthritis. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2868-76. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117993>. PMID:7769128
62. Persson S, Mikulowska A, Narula S, O'Garra A, Holmdahl R. Interleukin-10 suppresses the development of collagen type II-induced arthritis and ameliorates sustained arthritis in rats. *Scand J Immunol*. 1996;44(6):607-14. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3083.1996.d01-355.x>. PMID:8972743
63. Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselino I, et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 1993;4(6):421-7. PMID:8186374.
64. Zuany-Amorim C, Hailé S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig BB, et al. Interleukin-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J Clin Invest*. 1995;95(6):2644-51. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117966>. PMID:7769104
65. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(3):293-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70238-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70238-6). PMID:9525442
66. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Caddle LB, Coffman RL. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity*. 1994;1(7):553-62. [http://dx.doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90045-0](http://dx.doi.org/10.1016/1074-7613(94)90045-0). PMID:7600284
67. Morrissey PJ, Charrier K, Braddy S, Liggitt D, Watson JD. CD4+ T cells that express high levels of CD45RB induce wasting disease when transferred into congenic severe combined immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4+ T cells. *J Exp Med*. 1993;178(1):237-44. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.178.1.237>. PMID:8100269
68. Gunneth CA, Heistad DD, Faraci FM. Interleukin-10 protects nitric oxide-dependent relaxation during diabetes: role of superoxide. *Diabetes*. 2002;51(6):1931-7. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1931>. PMID:12031983
69. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG, and the Leiden 85 Plus Study. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus

- Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1088-92. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1088>. PMID:11916930
70. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, and the Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;110(2):214-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66>. PMID:15197140
71. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):127-37. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009>. PMID:9441573
72. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH JR, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106(5):506-12. PMID:10335721.
73. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4196-200. PMID:9398739.
74. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278(16):13740-6. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M210689200>. PMID:12560330
75. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R400025200>. PMID:15337754
76. Mold C, Nakayama S, Holzer TJ, Gewurz H, Du Clos TW. C-reactive protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *J Exp Med*. 1981;154(5):1703-8. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.154.5.1703>. PMID:7299351
77. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol*. 1995;155(5):2557-63. PMID:7650385.
78. Heuertz RM, Xia D, Samols D, Webster RO. Inhibition of C5a des Arg-induced neutrophil alveolitis in transgenic mice expressing C-reactive protein. *Am J Physiol*. 1994;266(6 Pt 1):L649-54. PMID:8023953.
79. Russell AI, Cunningham-Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004;13(1):137-47. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddh021>. PMID:14645206
80. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000033116.22237.F9>. PMID:12234944
81. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18):1477-82. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.18.1477>. PMID:9600484
82. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9. <http://dx.doi.org/10.1161/hc0702.104279>. PMID:11854119
83. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.972>. PMID:10195925
84. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr*. 2001;138(4):486-92. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112898>. PMID:11295710
85. Doubrawa E, Ricca RA, Malucelli TO, Pizzolo VI, Barros DH, Paiva ES. Use of infliximab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):653-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000400015>. PMID:22885430
86. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rituximab dissociates the tight link between disease activity and joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):7-12. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201970>. PMID:22915619
87. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Anti-TNF-alpha-adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediators Inflamm*. 2012;2012(2012):674265. PMID:22899879.
88. Papadia F, Basso V, Patuzzo R, Maurichi A, Di Florio A, Zardi L, et al. Isolated limb perfusion with the tumor-targeting human monoclonal antibody-cytokine fusion protein L19-TNF plus melphalan and mild hyperthermia in patients with locally advanced extremity melanoma. *J Surg Oncol*. 2013;107(2):173-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23168>. PMID:22674435
89. Sethi G, Sung B, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Targeting TNF for Treatment of Cancer and Autoimmunity. *Adv Exp Med Biol*. 2009;647:37-51. http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-89520-8_3. PMID:19760065
90. Tansey MG, Szymkowski DE. The TNF superfamily in 2009: new pathways, new indications, and new drugs. *Drug Discov Today*. 2009;14(23-24):1082-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2009.10.002>. PMID:19837186
91. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*. 1985;230(4726):630-2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.2413547>. PMID:2413547
92. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(9):3666-70. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.72.9.3666>. PMID:1103152
93. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 1999;10(1):19-29. <http://dx.doi.org/10.1006/scdb.1998.0273>. PMID:10355025
94. Van Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(11):4845-9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.11.4845>. PMID:1317575
95. Liabakk NB, Sundan A, Waage A, Brockhaus M, Loetcher H, Lesslauer W, et al. Development of immunoassays for the detection of soluble tumour necrosis factor receptors. *J Immunol Methods*. 1991;141(2):237-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(91\)90150-E](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(91)90150-E). PMID:1652609
96. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S24-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0899-9007\(95\)00073-9](http://dx.doi.org/10.1016/0899-9007(95)00073-9). PMID:8850215
97. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T, Enderit E, Klein S, Bakker PJ, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 1):E813-9. PMID:7762632.

98. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest.* 1994;94(4):1543-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117495>. PMID:7523453
99. López-Soriano J, López-Soriano FJ, Bagby GJ, Williamson DH, Argilés JM. Anti-TNF treatment does not reverse the abnormalities in lipid metabolism of the obese Zucker rat. *Am J Physiol.* 1997;272(4 Pt 1):E656-60. PMID:9142888.
100. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature.* 1997;389(6651):610-4. <http://dx.doi.org/10.1038/39335>. PMID:9335502
101. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- α gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes.* 1997;46(9):1526-31. <http://dx.doi.org/10.2337/diab.46.9.1526>. PMID:9287059
102. Memon RA, Feingold KR, Moser AH, Fuller J, Grunfeld C. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 1):E210-7. PMID:9486149.
103. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2152-7. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118653>. PMID:8621806
104. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3RD, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med.* 1997;185(1):171-6. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.185.1.171>. PMID:8996253
105. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2777-82. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119824>. PMID:9389742
106. Keefer CS. Angina pectoris: A syndrome caused by anoxemia of the myocardium. *Arch Intern Med.* 1928;41(6):769-807. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1928.00130180002001>.
107. White P. Heart Disease. New York: The MacMillan Company; 1949.
108. Cole DR, Singian EB, Katz LN. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation.* 1954;9(3):321-34. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.9.3.321>. PMID:13141360
109. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1974;290(23):1275-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197406062902302>. PMID:4827627
110. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981;304(8):465-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198102193040806>. PMID:7453772
111. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort. *Am J Epidemiol.* 1982;116(3):496-509. PMID:7124717.
112. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res.* 2004;95(9):858-66. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000146672.10582.17>. PMID:15514167
113. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):461-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.10.025>. PMID:14962477
114. Brennan ML, Hazen SL. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(4):353-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00041433-200308000-00003>. PMID:12865732
115. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Bugge F, Lichy C, Brandt T, et al, and the CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004;35(5):1147-52. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000124122.71702.64>. PMID:15017013
116. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILONG, and EPISTENT trials. *Heart.* 2003;89(10):1200-4. <http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.10.1200>. PMID:12975419
117. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol.* 1999;84(3):252-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00272-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00272-6). PMID:10496431
118. Grimm RH JR, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA.* 1985;254(14):1932-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1985.03360140090031>. PMID:4046122
119. Nakanishi N, Sato M, Shirai K, Nakajima K, Murakami S, Takatorige T, et al. Associations between white blood cell count and features of the metabolic syndrome in Japanese male office workers. *Ind Health.* 2002;40(3):273-7. <http://dx.doi.org/10.2486/indhealth.40.273>. PMID:12141376
120. Kullo IJ, Hensrud DD, Allison TG. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 to <30, > or =30). *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1441-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02366-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02366-4). PMID:12062747
121. Schwartz J, Weiss ST. Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am J Epidemiol.* 1991;134(12):1402-9. PMID:1776614.
122. Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res.* 2012;72(9):2314-26. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3092>. PMID:22549948
123. Benatti F, Solis M, Artioli G, Montag E, Painelli V, Saito F, et al. Liposuction induces a compensatory increase of visceral fat which is effectively counteracted by physical activity: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2388-95. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1012>. PMID:22539589

*Autor correspondente:

Rogério Schützler Gomes

Clínica Beiramar de Cirurgia Plástica – Av. Osvaldo Rodrigues Cabral, 1570, sala 302 -
Centro - Florianópolis, SC, Brasil
CEP 88015-710
E-mail: plasticarogério@gmail.com