

# Depressão, Obesidade e Cirurgia Bariátrica

## *Depression, Obesity and Bariatric Surgery*

Andreia Lopes\*, Diogo Telles-Correia\*\*

### RESUMO

**Introdução:** O excesso de peso é um problema cada vez mais significativo em todo o mundo. Em Portugal, em 2008, 60% da população adulta tinha excesso de peso e 25% era obesa. A relação entre as perturbações afetivas e a obesidade é sobejamente conhecida e cerca de 2/3 da população que procura a cirurgia bariátrica tem um diagnóstico psiquiátrico, sendo a depressão o mais comum.

**Objetivos:** Esta revisão pretende estudar a relação da depressão e obesidade antes e após uma cirurgia bariátrica e analisar o impacto da cirurgia bariátrica na farmacocinética dos medicamentos antidepressivos e vitaminas e minerais com influência na sintomatologia depressiva.

**Metodologia:** Efetuou-se uma pesquisa na literatura em língua inglesa na MEDLINE, desde 1988 a 2015, utilizando como palavras-chave: absorption, bioavailability, bariatric surgery, obesity, depression, antidepressants.

**Resultados:** A depressão e a obesidade potenciam-se uma à outra, estando fatores como a gravidade de cada uma destas condições, o género, a inatividade física, a dieta e a toma de medicamentos antidepressivos envolvidos nes-

ta relação recíproca. A cirurgia bariátrica para tratamento da obesidade acarreta alterações na farmacocinética dos fármacos antidepressivos e nos nutrientes envolvidos na regulação do humor.

**Discussão e Conclusão:** Os dados disponíveis sobre os temas propostos alertam para a necessidade de prestar atenção aos doentes submetidos a cirurgia bariátrica e com sintomatologia depressiva. Não só porque a existência de sintomatologia depressiva prediz um menor sucesso na perda de peso, mas também porque esta cirurgia acarreta uma diminuição na biodisponibilidade da medicação antidepressiva.

**Palavras-Chave:** Absorção; Biodisponibilidade; Cirurgia Bariátrica; Obesidade; Depressão; Antidepressivos.

### ABSTRACT

**Background:** *Overweight is an increasing problem worldwide. Data from 2008 show that, in Portugal, 60% of adult population was overweight and 25% was obese. The relation between mood disorders and obesity is well known and about 2/3 of those who search for bariatric surgery have a psychiatric diagnosis, being depression the most common.*

\* Hospital Garcia de Orta. ✉ andreiacunhalopes@gmail.com.

\*\* Centro hospitalar Lisboa Norte, EPE e Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recebido / Received: 13/09/2016 • Aceite / Accepted: 18/10/2016.

**Aims:** *We reviewed the relation between depression and obesity before and after bariatric surgery and evaluated its impact in the pharmacokinetics of antidepressant medication and nutrients that influence depressive symptomatology.*

**Methods:** *We conducted a non-systematic review of the literature published in English between 1988 and 2015, through research in MEDLINE with the keywords absorption, bioavailability, bariatric surgery, obesity, depression, antidepressants.*

**Results:** *Depression and obesity potentiates each other in a bidirectional way and the strength of this association is modulated by gender, physical activity, diet and antidepressant medication usage. Bariatric surgery leads to changes in the pharmacokinetics of antidepressant medication and nutrients that have a regulatory role on mood symptomatology.*

**Discussion and Conclusions:** *Available data show we need to pay special attention to obese depressive patients proposed for bariatric surgery. The existence of depressive symptoms leads to a greater risk of not losing weight after a bariatric surgery but, in the opposite direction, bariatric surgery leads to a lower bioavailability of antidepressant medication.*

**Key-Words:** *Absorption; Bioavailability; Bariatric Surgery; Obesity; Depression; Antidepressants.*

## INTRODUÇÃO

O excesso de peso alcançou uma dimensão epidêmica nos países desenvolvidos e as suas

estimativas não param de crescer. Num estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), comparando os dados de 53 países europeus, de acordo com estimativas do ano de 2008, em 46 desses países mais de metade da população adulta tinha excesso de peso, definido por um Índice de Massa Corporal (IMC) >25 Kg/m<sup>2</sup> e em 40 desses países mais de um quinto da população adulta era obesa (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>. Particularizando a Portugal, estes valores são de 60% e 25% respectivamente<sup>1</sup>. A relação entre as perturbações afetivas e a obesidade é empiricamente conhecida e alguns estudos tentam elucidar esta relação. Cerca de 2/3 da população que procura a cirurgia bariátrica tem um diagnóstico psiquiátrico<sup>2</sup>, sendo a depressão o mais comum, com uma prevalência que varia de 20-50%<sup>3, 4, 5</sup>. A aceitação da depressão como uma comorbidade da obesidade é cada vez mais unânime<sup>6</sup>, no entanto nenhuma relação de causalidade foi, definitivamente, estabelecida. Numa meta-análise de 2010, os autores mostraram a existência de uma relação recíproca entre a obesidade e a depressão em homens e mulheres adultos. Com um resultado estatisticamente significativo, a obesidade aumenta o risco de depressão (Odds Ratio 1,55; P<0,01) e, por seu turno, a presença de um quadro depressivo é preditivo do desenvolvimento de obesidade (Odds Ratio 1,58; P<0,01)<sup>7</sup>. Esta relação bidirecional assenta em diversos mecanismos, quer fisiológicos quer psicológicos. O estado inflamatório sistémico e persistente, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e a resistência insulínica típicos da obesidade são prováveis mediadores desta relação. Além

disso, a estigmatização associada ao excesso de peso<sup>7</sup>, a baixa-auto-estima e insatisfação com a imagem corporal<sup>7</sup> agravam ou podem estar na origem de um quadro depressivo. Sabemos, ainda, que a obesidade está associada a várias doenças crônicas, entre as quais a diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertensão arterial (HTA), diversos cânceros<sup>8</sup> que impõem sérias limitações físicas e comprometem a qualidade de vida do paciente. Por seu turno, a sintomatologia depressiva, sobretudo atípica, tal como a hipersonolência e hiperfagia, contribuem para um aumento ponderal<sup>3,9</sup>.

Esta relação tem sido estudada em doentes obesos não submetidos a intervenção cirúrgica e também naqueles submetidos a cirurgia bariátrica, tanto no pós-operatório imediato como a longo prazo. O impacto desta cirurgia na depressão não é consensual, com vários estudos a revelar uma melhoria acentuada na sintomatologia depressiva e, inclusive, a não necessidade da continuidade de medicação antidepressiva naqueles que a faziam previamente<sup>10,11</sup>. Outros, porém, afirmam que a sintomatologia depressiva, subsindromática ou sindromática, persiste, agrava-se ou pode surgir de novo após a cirurgia bariátrica<sup>12,13</sup>. Contrariamente a outros fármacos para controlo de comorbilidades médicas, como a DM, a HTA ou a dislipidemia, cuja necessidade de utilização fica reduzida com o tratamento da obesidade, a utilização de antidepressivos não diminui significativamente<sup>15</sup>. Num estudo retrospectivo de 439 doentes submetidos a uma derivação gástrica em Y de Roux (RYBG) – uma das modalidades da cirurgia bariátrica – 1% dos doentes iniciou o tratamento psicofar-

macológico com antidepressivos, 23% teve um incremento na dose e 40% continuou com o mesmo esquema antidepressivo<sup>3</sup>, até dois anos após a cirurgia.

Parece-nos, também, interessante atentar no efeito que um trato gastrointestinal modificado pela cirurgia bariátrica tem na biodisponibilidade dos fármacos antidepressivos e de vitaminas e minerais que podem influir na sintomatologia depressiva. A literatura sobre a farmacocinética dos medicamentos e nutrientes após uma cirurgia bariátrica é escassa e tem-se resumido a casos isolados ou a séries de casos.

## OBJETIVOS

Esta revisão pretende estudar a relação entre depressão e obesidade antes e após uma cirurgia bariátrica e avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na farmacocinética dos medicamentos antidepressivos e vitaminas e minerais com influência na sintomatologia depressiva.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão não sistemática da literatura em inglês, através da pesquisa na MEDLINE, utilizando como termos MeSH: absorption, bioavailability, bariatric surgery, obesity, depression, antidepressant agents. tendo-se incluído revisões da literatura, no período compreendido entre 1998 e 2015. Após a leitura do título e do resumo, os estudos revistos foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema. Foram também incluídos alguns artigos a partir das referências da bibliografia previamente selecionada.

## RESULTADOS

### Sintomatologia Depressiva e Obesidade

Entre 20 a 50% dos doentes obesos, candidatos a cirurgia bariátrica, evidenciam sintomatologia depressiva. Pine et al (2001) mostraram que a presença de um quadro de depressão maior em crianças e adolescentes é um preditivo de um IMC mais alto na idade adulta<sup>16</sup>. Também a gravidade e a duração da depressão são fatores que fortalecem a sua relação com a obesidade; isto é, o desenvolvimento de uma comorbidade entre ambas as condições é mais provável nos indivíduos mais gravemente deprimidos e naqueles expostos à depressão durante mais tempo (>10 anos vs <10 anos)<sup>7</sup>. No sentido inverso, a relação entre ambas as condições é tão mais fortemente significativa quanto maior for o IMC<sup>9</sup>. Isto é particularmente importante nos indivíduos candidatos a cirurgia bariátrica, uma vez que são indivíduos morbidamente obesos.

Vários estudos têm mostrado diferenças relativamente a esta relação entre géneros, sendo no género feminino que esta é, na maioria dos estudos, positiva; por outras palavras, traços como neuroticismo ou categorias diagnósticas como depressão maior são mais prevalentes em mulheres obesas, mas não em homens obesos<sup>16,17,18</sup>.

Entre os mais importantes determinantes da obesidade estão a inatividade física e uma dieta alimentar desequilibrada. A primeira não só caracteriza a maioria dos doentes deprimidos<sup>19</sup>, como também leva a um aumento ponderal. É pertinente salientar que a prática de exercício tem sido usada, com algum sucesso, como parte do tratamento dos doentes deprimidos<sup>20</sup>.

O tratamento da depressão pode ter um impacto negativo na obesidade. Os tradicionais antidepressivos tricíclicos (TCA) são conhecidos por conduzirem a ganho ponderal. O advento dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) permitiu mitigar este problema: a maioria deles não provoca alterações ponderais (a exceção é a paroxetina, que aumenta o peso). A venlafaxina e a duloxetina, ambos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) têm um impacto insignificante no peso. A bupropiona, inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina (NDRI) está associada a uma diminuição do peso corporal.

Por outro lado, o tratamento da obesidade tem impacto no desenvolvimento e evolução de quadros depressivos. Alguns estudos longitudinais avaliam a evolução da sintomatologia depressiva após a cirurgia, recorrendo a instrumentos como a Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS<sup>21,22,23,24,25,26</sup> e o Beck Depression Inventory – BDI<sup>27,28,29</sup>. Há dados contraditórios a respeito deste tema. A maioria dos trabalhos reporta uma descida significativa nos scores da sintomatologia depressiva e uma melhoria da qualidade de vida. Além disso, há, geralmente, uma relação positiva entre a melhoria desta sintomatologia e a percentagem de peso perdido a longo prazo<sup>24</sup>. Pelo contrário, há alguma evidência de que a sintomatologia depressiva pode retornar ao nível verificado no pré-operatório<sup>31</sup>. Outros mostram a possibilidade de um agravamento da sintomatologia depressiva<sup>2,12,13,32</sup> e necessidade de incremento na dose da medicação antidepressiva<sup>3</sup>.

## Medicamentos Antidepressivos

A maioria dos estudos sobre fármacos antidepressivos após cirurgia bariátrica incide sobre a classe dos SSRI, o que provavelmente encontra razão de ser no facto de esta ser a classe de primeira linha no tratamento da depressão. Em conjunto com os SNRI são as classes antidepressivas mais utilizadas, em detrimento de outras classes com perfil de efeitos secundários menos favorável, como os TCA ou os inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Seaman et al. desenvolveram um modelo *in vitro* de dissolução de medicamentos num meio que mimetizava as condições de um aparelho gastrointestinal modificado pela técnica RYBG, tendo em conta pH, temperatura, peristalse, mas não as secreções pancreáticas e os sais biliares<sup>3</sup>. Dez dos 22 fármacos psicotrópicos experimentados mostraram uma dissolução significativamente maior em condições normais. Dentro da classe dos antidepressivos foram testados a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, o citalopram, a venlafaxina, a amitriptilina e a bupropiona. A dissolução do citalopram e da venlafaxina não diferiu entre os dois ambientes; já a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina e a amitriptilina dissolveram-se menos no modelo RYBG; finalmente a bupropiona foi o único fármaco experimentado que mostrou ser mais solúvel no modelo RYBG do que no controlo. Ainda que a solubilidade não seja um preditor exclusivo da absorção, fornece informação qualitativa da potencial biodisponibilidade da droga depois da cirurgia.

Num estudo prospetivo de 12 doentes submetidos ao procedimento RYBG e que estavam medicados no tempo pré-operatório com antidepressivos (escitalopram, citalopram, sertra-

lina, venlafaxina ou duloxetine), o nível sérico do fármaco foi medido antes e após a cirurgia. Em oito dos 12 pacientes, o nível sérico do antidepressivo tinha caído para uma média de 54% do nível pré-operatório um mês depois da cirurgia<sup>2</sup>.

Um estudo comparativo entre cinco indivíduos pós-RYBG e cinco indivíduos controlo mostrou diferenças nos dois grupos após a toma única de 100mg de sertralina nove e 15 meses após o grupo clínico ter sido sujeito à cirurgia: o grupo controlo apresentava uma área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e pico máximo da concentração plasmática inferiores e tempo para o pico plasmático superior<sup>34</sup>. Os mesmos autores, chegaram a uma conclusão idêntica em relação ao antidepressivo duloxetine: após uma toma única de 60mg de duloxetine, um grupo de dez indivíduos sujeitos a RYBG no ano anterior tinha apenas, em média, 57,7% da biodisponibilidade do fármaco medida no grupo de indivíduos não operados<sup>34</sup>.

Após a cirurgia bariátrica, há uma perda do volume do tecido adiposo, com conseqüente diminuição do volume de distribuição. Isto é particularmente importante para fármacos muito lipofílicos, que se acumulam neste compartimento. Assim, Voelker et al. alertaram para a possibilidade de ser necessário reajustar a dose de alguns antidepressivos, como os TCA e SSRI<sup>35</sup>.

## Vitamina B12 e Folato

A vitamina B12 e o folato são tipicamente avaliados em conjunto e a sua absorção é comprometida pelas alterações fisiológicas inerentes a uma cirurgia bariátrica. O mecanismo principal pelo qual a cirurgia bariátrica causa um

défice da vitamina B12 é a produção reduzida de factor intrínseco, normalmente sintetizado pelas células parietais gástricas, uma vez que aquela vitamina só é absorvida se acoplada a este. Similarmente, a deficiência em folato ocorre numa frequência até 45% após um RYGB e deve-se ao *bypass* feito ao duodeno, local principal de absorção deste nutriente<sup>36,37</sup>. Ambos são essenciais ao funcionamento ordinário do sistema nervoso central, inclusive a regulação do humor. A vitamina B12 e o folato são intermediários na síntese e no metabolismo da serotonina e outras monoaminas<sup>38</sup>. Além disso, níveis baixos quer de folato quer de vitamina B12 podem conduzir a hiperhomocisteinémia que pode contribuir na patogénese da depressão na idade geriátrica ao causar alterações vasculares<sup>39</sup>. Também o défice de qualquer uma destas moléculas pode resultar em anemia, esta conhecidamente associada à depressão. Tiemeier et al. estabeleceram uma relação entre a deficiência de vitamina B12 e o risco aumentado de sintomatologia depressiva grave numa população geriátrica<sup>40</sup>. O estado de carência de folato foi não só associado a sintomas depressivos mais graves e mais prolongados<sup>41</sup>, mas também a uma menor eficácia do antidepressivo fluoxetina (com ou sem outros fármacos potenciadores de resposta) no tratamento destes sintomas<sup>41</sup>. Mesmo nos casos em que houve uma resposta inicial à fluoxetina, os doentes com défice de folato estão em maior risco de recaídas depressivas<sup>42</sup>.

### Ferro

Após uma cirurgia bariátrica a menor absorção de ferro deve-se à diminuição da sua área de absorção preferencial – o duodeno. A defi-

ciência de ferro altera a mielinização, o metabolismo e a função de neurotransmissores, nomeadamente da serotonina<sup>38</sup>. Este estado deficitário tem, também, impacto nos processos celulares oxidativos<sup>43</sup> e no metabolismo das hormonas tiroideias<sup>44</sup>. Fadiga, irritabilidade, apatia e dificuldades na concentração são sintomas usuais da carência de ferro. Ensaio aleatórios têm mostrado que, em mulheres em idade fértil, um estado deficitário de ferro leva a prejuízo cognitivo<sup>45</sup>. Um estudo com puérperas, mostrava que a sintomatologia depressiva aferida ao fim de um mês após o parto era mais acentuada no grupo de mulheres que, ao sétimo dia após o parto, havia estado anémica, em comparação com as que não tiveram estas alterações. O mesmo ensaio mostrou a existência de uma correlação negativa entre a concentração de hemoglobina e a sintomatologia depressiva<sup>46</sup>. Por fim, num ensaio aleatorizado, a suplementação com ferro oral entre o período de dez semanas e 9 meses pós-parto melhorava a sintomatologia depressiva em mulheres anémicas sul africanas<sup>47</sup>.

### DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

A grande prevalência de depressão e de obesidade tornam provável a sua co-ocorrência. Contudo, com esta revisão esperamos ter transmitido a noção de que alguns dados parecerem apontar para uma relação de causalidade (não exclusiva) recíproca e não apenas fortuita. A grande prevalência de sintomatologia depressiva entre a população obesa, incluindo naqueles submetidos a cirurgia, torna menos profícua a perda ponderal desejada após uma cirurgia bariátrica.

Este facto torna-se particularmente alarmante quando uma das principais armas no tratamento da depressão, os medicamentos antidepressivos, podem estar, pelo menos parcialmente, inutilizadas. O efeito da cirurgia bariátrica sobre os medicamentos antidepressivos pode ser grandemente imprevisível. Ainda que alguns estudos realizados apontem para uma tendência para a diminuição da biodisponibilidade destes fármacos, são necessários outros estudos aleatórios e controlados, numa população maior, para retirar conclusões mais definitivas. Comparar diferenças na biodisponibilidade destes fármacos entre as várias técnicas bariátricas poderia elucidar sobre qual o melhor fármaco a administrar. Reduções na absorção são mais frequentemente verificadas após técnicas total ou parcialmente malabsorptivas de que o RYGB é exemplo.

A utilização de fármacos, inclusive antidepressivos, após uma cirurgia bariátrica tem-se baseado em recomendações retiradas da prática clínica. Resumidamente são todas aquelas que permitam uma absorção mais rápida: utilizações de fármacos em solução oral e quando esta formulação não está disponível é recomendado esmagar os comprimidos; preferir comprimidos de libertação imediata em detrimento daqueles de libertação prolongada ou modificada ou revestidos por película que exigem a presença de ácido para serem degradadas<sup>48, 49</sup>.

#### **Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:***

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

#### **Fontes de Financiamento / *Funding:***

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

#### **Bibliografia/ *References***

1. World Health Organization. Methodology and summary Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States.
2. Hamad G, Helsel J, Perel J. The Effect of Gastric Bypass on the Pharmacokinetics of Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am J Psychiatry*. 2012, 169(3): 256–263.
3. Cunningham J, Merrell C, Sarr M. Investigation of Antidepressant Medication Usage after Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2012, 22:530–535.
4. Seaman J, Bowers S, Dixon P. Dissolution of Common Psychiatric Medications in a Roux-en-Y Gastric Bypass Model. *Psychosomatics*. 2005, 46:250–253.
5. Sarwer DB, Cohn NI, Gibbons LM. Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg*. 2004, 14:1148–1156.
6. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in association with severe obesity. Changes with weight loss. *Arch Intern Med*. 2003, 163: 2058–2065.
7. Luppino F, de Wit L, Bouvy P. Overweight, Obesity, and Depressio, A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, 67(3):220-229.
8. Sawaya R, Jaffe J, Friedenber L. Vitamin, Mineral, and Drug Absorption Following Bariatric Surgery. *Curr Drug Metab*. 2012, 13(9): 1345–1355.

9. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and Obesity. *Biol Psychiatry*. 2003, 54(3):330–337.
10. Rutledge T, Braden A, Woods G. Five-Year Changes in Psychiatric Treatment Status and Weight-Related Comorbidities Following Bariatric Surgery in a Veteran Population. *Obes Surg*. 2012, 22(11):1734–1741.
11. Hayden M, Dixon J, Dixon M. Characterization of the Improvement in Depressive Symptoms Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2011, 21:328–335.
12. Mitchell J, Crosby R, de Zwaan M. Possible Risk Factors for Increased Suicide Following Bariatric. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 21 (4): 665-672.
13. Bocchieri LE, Meana M, Fisher BL. A review of psychosocial outcomes of surgery for morbid obesity. *J Psychosom Res*. 2002, 52:155-165.
14. Malone M, Alger-Mayer S. Medication Use Patterns After Gastric Bypass Surgery for Weight Management. *Ann Pharmacother*. 2005, 39: 637-642.
15. Pine D, Goldstein R, Wolk S. The Association Between Childhood Depression and Adulthood Body Mass Index. *Pediatrics*. 2001, 107 (5): 1049-1056.
16. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes*. 1992, 16:999– 1003.
17. Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res*. 2002 (53):935–942.
18. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health*. 2000, 90:251–257.
19. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: Current concepts. *Sports Med*. 2000, 29:167–180.
20. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000, 62:633–638.
21. Burgmer R, Burgmer I. Psychological Outcome Two Years after Restrictive Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2007, 17 (6): 785-791.
22. de Zwaana M, Enderlea J, Wagnera S. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: A prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disorders*. 2011, 33: 61–68.
23. Nickel C, Widermann C, Harms D. Patients with Extreme Obesity: Change in Mental Symptoms Three Years after Gastric Banding. *Int J Psychiatry Med*. 2005, 35: 109-122.
24. Nickel M, Loew T, Bachler E. Change in mental symptoms in extreme obesity patients after gastric banding, Part II: Six-year follow up. *Int J Psychiatry Med*. 2007, 37(1):69-79.
25. Karlsson J, Taft C, Rydén A. Ten-year trends in health related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obesity*. 2007, 31: 1248–1261.
26. Legenbauer T, Burgmer R, Senf W. Psychiatric comorbidity and quality of life in obese individuals — a prospective controlled study. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2007, 57, 435–441.
27. Dixon J, Dixon M, O'Brien P. Depression in association with severe obesity. Changes with

- weight loss. *Arch Intern Med.* 2003, 163, 2058–2065.
28. Dymek M, le Grange D, Neven K. Quality of life and psychosocial adjustment in patients after Roux-en-Y gastric bypass: a brief report. *Obes Surg.* 2011, 11: 32–39.
  29. Emery F, Fondow M, Schneider C. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. *Obes Surg.* 2007, 17: 759–763.
  30. Kalarchian M, Marcus M, Levine M. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. *Am J Psychiatry.* 2007, 164:328-334.
  31. Schowalter M, Benecke A, Lager C. Changes in depression following gastric banding: a 5- to 7-year prospective study. *Obes Surg.* 2008, 18:314-320.
  32. deZwaan M, Lancaster K, Mitchell J. Health-related quality of life in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2002, 12:773-780.
  33. Roerig J, Steffen K, Zimmerman C. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis.* 2012, 8(1):62-66.
  34. Roerig J, Steffen K, Zimmerman C. A Comparison of Duloxetine Plasma Levels in Postbariatric Surgery Patients Versus Matched Nonsurgical Control Subjects. *J Clin Psychol Med S.* 2013, 33 (4): 479-484.
  35. Voelker M, Foster T. Nursing challenges in the administration of oral antidepressant medications in gastric bypass patients. *J Perianesth Nurs.* 2007, 22:108–24.
  36. Mallory G, Macgregor A. Folate status following gastric bypass surgery (the Great Folate Mystery). *Obes Surg.* 1991, 1: 69–72.
  37. Boylan L, Sugeran H, Driskell J. Vitamin E, vitamin B-6, vitamin B-12, and folate status of gastric bypass surgery patients. *J Am Diet Assoc.* 1988, 88:579–585.
  38. Bodnar L, Wisner K. Nutrition and Depression: Implications for Improving Mental Health Among Childbearing-Aged Women. *Biol Psychiatry.* 2005, 58(9): 679-685.
  39. Tiemeier H, van Tuijil R, Hofman A. Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry.* 2002, 159:2099–2101.
  40. Alpert J, Mischoulon D, Nierenberg A. Nutrition and depression: Focus on folate. *Nutrition.* 2000, 16:544 –546.
  41. Papakostas G, Petersen T, Mischoulon D. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2004, 65 (8):1090 –1095.
  42. Papakostas G, Petersen T, Mischoulon D. Serum Folate, Vitamin B12, and Homocysteine in Major Depressive Disorder, Part 2: Predictors of Relapse During the Continuation Phase of Pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8):1096-1098.
  43. Beard J. One person's view of iron deficiency, development, and cognitive function. *Am J Clin Nutr.* 1995. 62: 709 –710.
  44. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002, 12: 867– 878.
  45. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic

- iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996. 348:992-996.
46. Corwin E, Murray-Kolb L, Beard J. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr*. 2003, 133: 4139 – 4142.
47. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr*. 2005. 135:267-272.
48. Donald E, McAlpine M. How to adjust drug dosing after bariatric surgery. *Cur Psychiatry*. 2006, 5(1): 27-29.
49. Miller A, Smith K. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006, 63 (1): 1852-1857.