UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

MARIA AUGUSTA VIANA DE SOUSA DIOGO ALENCAR

**Consequências da cirurgia bariátrica em curto (1 ano) e longo (5 anos) prazos sobre o
tecido ósseo:
inter-relações entre os tecidos ósseo e adiposo**

Ribeirão Preto

2018

MARIA AUGUSTA VIANA DE SOUSA DIOGO ALENCAR

**Consequências da cirurgia bariátrica em curto (1 ano) e longo (5 anos) prazos sobre o
tecido ósseo:
inter-relações entre os tecidos ósseo e adiposo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas.

Área de concentração: Investigação Clínica

Orientador: Prof. Dr. Francisco José
Albuquerque de Paula

Versão corrigida. A versão original encontra-se
disponível tanto na Biblioteca da Unidade que
aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital
de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto

2018

ALENCAR, M. A. V. de S. D. **Consequências da cirurgia bariátrica em curto (1 ano) e longo (5 anos) prazos sobre o tecido ósseo: inter-relações entre os tecidos ósseo e adiposo.** 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.
Área de concentração: Investigação Clínica

Aprovado em: _____ de _____ de 2018

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Alencar, Maria Augusta Viana de Sousa Diogo

Consequências da cirurgia bariátrica em curto (1 ano) e longo (5 anos) prazos sobre o tecido ósseo: inter-relações entre os tecidos ósseo e adiposo.
84 p.: il.; 30cm

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula

1. Cirurgia Bariátrica 2. Adiposidade de Medula. 3. Metabolismo Energético.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula, pela oportunidade de participar de uma pesquisa tão valiosa. É um grande mestre que mudou o horizonte da minha vida.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), onde aprimorei meus conhecimentos em Endocrinologia após a Residência Médica de Endocrinologia; e ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP, onde concluo o mestrado.

Ao Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e aos seus pilares – Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria e Prof. Dra. Maria Honorina Cordeiro Lopes –, exemplos de mestres, com inspiração que transforma.

Ao ambulatório de Cirurgia Bariátrica do HC-FMRP-USP, ao coordenador, Dr. Wilson Salgado Junior, e, em especial, aos pacientes que participaram com várias idas ao Hospital de Clínicas – a maioria deles era de cidades vizinhas e até mesmo de outros estados.

Ao Laboratório de Osteometabolismo do HC-FMRP-USP e aos técnicos e colegas pós-graduandos que participaram ativamente da pesquisa e do meu aprendizado. Em especial às amigas Luciana Parreiras, Iana Mizumukai e Marta Nakao.

À família Schittini – Dr. Newton, Dra. Lucilene, Isabele, Fernando e Felipe –, que sempre apoiou a minha família.

Ao serviço de Clínica Médica do Hospital de Base Ary Pinheiro, à Secretaria de Saúde do Estado de Rondônia e aos meus colegas (Dr. Agenor Moura, Dra. Mayana Vieira e Dra. Lorena Almeida), pela compreensão no engajamento na reta final deste projeto. Agradeço pela amizade e, juntos, atuaremos cada vez mais pela residência de clínica médica.

À minha família que, nesses anos de formação, tem compreendido a minha ausência e aguarda pacientemente pelos nossos planos. À minha mãe, Maria das Graças Viana, que aos 66 anos concluiu o doutorado em Educação Matemática – sonho por anos postergado, frente à luta pela minha formação. Nunca conseguirei retribuir seu esforço e abdicação de sonhos, tampouco alcançarei o seu exemplo. Nada aconteceria sem você, minha grande mestra, educadora incansável, determinada, tudo que eu fizer e tiver na vida de melhor é resultado do seu existir. Aos meus bisavós, Dimantina e Euclides Viana, obrigada pelo sacrifício para que minha mãe pudesse estudar, atitude que alcançará gerações. Agradeço também à minha tia, Junisséia, que cuida com tanto carinho do meu esposo e de mim. Ao meu marido, Marcos Alencar, amigo de infância e meu colaborador – agradeço a Deus por um companheiro com os mesmos valores

éticos e que tem a nossa formação como prioridade, e aos seus pais, Dirce dos Santos Alencar e Irajá Malta Alencar, que sempre cuidaram de mim como filha. Antes de nascermos, nossas famílias já eram amigas, e assim Deus nos abençoou com o maior tesouro: a nossa família.

RESUMO

ALENCAR, M. A. V. de S. D. Consequências da cirurgia bariátrica em curto (um ano) e longo (cinco anos) prazos sobre o tecido ósseo: inter-relações entre os tecidos ósseo e adiposo. 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O tecido ósseo é afetado tanto pela obesidade como por tratamentos com acentuada perda de peso. A Cirurgia Bariátrica (CB) tem se mostrado mais efetiva para o tratamento da obesidade grave, mas com dados de deterioração de massa óssea e até aumento de risco de fraturas. Este estudo visou avaliar o impacto da perda rápida de peso induzida por CB em períodos recente (um ano) e tardio (cinco anos) sobre a massa óssea de sujeitos obesos. Em particular, houve interesse em investigar a associação da Adiposidade de Medula Óssea (AMO) com a massa óssea, sendo avaliados três grupos: um formado por indivíduos normais controles; um por obesos após o 1º ano de CB; e o grupo de obesos após o 5º ano de CB. Realizaram-se exames de densitometria óssea; espectroscopia por ressonância magnética de coluna e abdome; exames bioquímicos para avaliação da massa óssea, AMO, e gordura visceral e hepática; e avaliação hormonal e de fatores sistêmicos que influenciam o metabolismo ósseo e energético. Foi feito um ajuste da Densidade Mineral Óssea (DMO) pelo peso a partir do cálculo da taxa de DMO, dividido por quilo de peso, sendo a DMO QT maior no grupo Controle, intermediária no grupo 1º Ano CB e menor no grupo 5º Ano CB. Houve associação do peso com a DMO, mostrando a influência daquele sobre a massa óssea e presença de fratura por fragilidade nos grupos operados. Notaram-se o incremento de Paratormônio (PTH), a redução de calcemia em longo prazo e a correlação negativa de PTH com DMO de antebraço também em longo prazo. O telopeptídeo do colágeno tipo I (CTX) se correlacionou negativamente com a DMO L1-L4 no grupo 5º Ano CB, e não houve correlação entre os valores de insulina, osteocalcina, leptina, adiponectina e grelina com a massa óssea. Foi documentado o aumento de AMO nos pacientes submetidos à CB em longo prazo (cinco anos), além de associação negativa do constituinte saturado da AMO com a DMO L3. Constataram-se maiores valores de Tecido Adiposo Subcutâneo (TAS) nos obesos cirúrgicos, a despeito de quantidades semelhantes de Tecido Adiposo Visceral (TAV) em todos os grupos, sinalizando uma melhor composição corporal após a CB. A partir de um comportamento diferente de AMO, TAS e TAV, propõe-se a hipótese de que a AMO pode servir de depósito de energia nesse estado de privação/disabsorção.

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica. Adiposidade de Medula Óssea. Metabolismo Energético.

ABSTRACT

ALENCAR, M. A. V. de S. D. **Consequences of bariatric surgery in short (one year) and long (five years) terms on bone tissue:** interrelationships between bone and adipose tissues. 2018. 83 f. Dissertation (Master in Medical Sciences) – Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, 2018.

Bone tissue is affected by both obesity and treatments with marked loss of weight. Bariatric Surgery (BS) has been shown to be more effective for the treatment of severe obesity, but with data on bone mass deterioration and even an increased risk of fractures. The study aimed to evaluate the impact of rapid weight loss induced by BS in recent (one year) and late (five years) periods on the bone mass of obese subjects. In particular, there was an interest in investigating the association of Bone Marrow Adiposity (BMA) with bone mass, and three groups were evaluated: one was formed by normal control individuals; one for obese patients after the first year of BS; and the obese group after the 5th year of BS. Bone densitometry tests; magnetic resonance spectroscopy of spine and abdomen; biochemical tests for evaluation of bone mass, BMA, visceral and liver fat; and evaluation of hormonal and systemic factors that influence the bone and energy metabolism were performed. Bone Mineral Density (BMD) was adjusted by weight from the calculation of BMD rate, divided by kilogram of weight, with BMD QT being higher in the Control group, intermediate in the 1st-year BS group and lower in the 5th-year BS group. There was an association between weight and BMD, showing its influence on bone mass and the presence of fracture by fragility in the operated groups. The increase in Parathormone (PTH), the reduction of calcemia in the long term and the negative correlation of PTH with the BMD of forearm were also noted in the long term. Telopeptide of type I procollagen (CTX) correlated negatively with L1-L4 BMD in the 5th-year BS group, and there was no correlation between insulin, osteocalcin, leptin, adiponectin and ghrelin levels with bone mass. It was documented the increase of BMA in patients submitted to BS in the long term (five years), besides a negative association of the saturated constituent of BMA with L3 BMD. Greater values of Subcutaneous Adipose Tissue (SAT) were observed in obese patients, despite similar amounts of Visceral Adipose Tissue (VAT) in all groups, signaling a better body composition after BS. From a different behavior of BMA, SAT and VAT, the proposed hypothesis is that BMA can serve as a deposit of energy in this state of deprivation/disabsorption.

Keywords: Bariatric Surgery. Bone Marrow Adiposity. Energetic Metabolism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Voxel</i> no centro do corpo vertebral L3 (em laranja) em ressonância magnética com espectroscopia (no alto, à esquerda) e respectivo espectro da medula óssea vertebral com dois picos distintos (à direita).....	26
Figura 2 – RMN de abdome (corte transversal)	27
Figura 3 – Regiões de interesse selecionadas em imagem de RMN de abdome para cálculo de gordura hepática	27
Figura 4 – Peso atual dos indivíduos dos grupos estudados	32
Figura 5 – IMC atual dos indivíduos dos grupos estudados	32
Figura 6 – Taxa circulante de 25-hidroxivitamina D dos indivíduos dos grupos estudados ...	77
Figura 7 – Taxa circulante de paratormônio dos indivíduos dos grupos estudados	78
Figura 8 – Taxa circulante de IGF-I dos indivíduos dos grupos estudados	78
Figura 9 – Taxa circulante de CTX dos indivíduos dos grupos estudados	79
Figura 10 – Taxa circulante de Grelina dos indivíduos dos grupos estudados	80
Figura 11 – DMO da coluna lombar (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados	35
Figura 12 – T-score da coluna lombar (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados	36
Figura 13 – DMO L3 dos indivíduos dos grupos estudados	36
Figura 14 – T-score L3 dos indivíduos dos grupos estudados	37
Figura 15 – DMO do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados.....	37
Figura 16 – T-score do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados	38
Figura 17 – DMO do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados.....	38
Figura 18 – T-score do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados.....	39
Figura 19 – DMO do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados	39
Figura 20 – T-score do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados.....	40
Figura 21 – Taxa de DMO da coluna total (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados.....	41
Figura 22 – Taxa de DMO da coluna L3 dos indivíduos dos grupos estudados.....	42
Figura 23 – Taxa de DMO do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados.....	42
Figura 24 – Taxa de DMO do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados	43
Figura 25 – Taxa de DMO do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados	43
Figura 26 – Massa Gorda Total dos indivíduos dos grupos estudados.....	44
Figura 27 – Porcentagem de gordura dos indivíduos dos grupos estudados	45
Figura 28 – Massa Magra Total dos indivíduos dos grupos estudados	45
Figura 29 – FMI dos indivíduos dos grupos estudados	46
Figura 30 – Índice de Massa Magra Baumgartner dos indivíduos dos grupos estudados	46
Figura 31 – Adiposidade da medula óssea dos indivíduos dos grupos estudados	48
Figura 32 – Tecido Adiposo Subcutâneo dos indivíduos dos grupos estudados	48
Figura 33 – Tecido Adiposo Visceral dos indivíduos dos grupos estudados.....	49
Figura 34 – Lipídios Intra-Hepáticos dos indivíduos dos grupos estudados	49
Figura 35 – Correlação entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm ²) e o peso (kg).....	52
Figura 36 – Correlação entre a DMO do quadril total (g/cm ²) e o peso (kg).....	52
Figura 37 – Correlação entre a DMO do colo do fêmur (g/cm ²) e o peso (kg).....	53
Figura38– Correlação entre a DMO do antebraço 33% (g/cm ²) e a taxa circulante do paratormônio(pg/mL).....	53
Figura 39 – Correlação entre a taxa circulante do Cálcio total corrigido (mg/dL) e do paratormônio (pg/mL).....	54
Figura 40 – Correlação entre a DMO do antebraço 33% (g/cm ²) e a taxa circulante de 25-hidroxivitamina D (ng/mL).....	54

Figura 41 – Correlação entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm ²) e a taxa circulante de CTX (ng/mL).....	55
Figura 42 – Correlação entre a porcentagem de gordura (%) e a taxa circulante de adiponectina (ng/mL).....	55
Figura 43 – Correlação entre a DMO L3 (g/cm ²) com a AMO.....	56
Figura 44 – Correlação entre a taxa circulante de triglicérides (mg/dL) e a AMOT.....	56
Figura 45 – Correlação entre a taxa circulante de triglicérides (mg/dL) e a AMOS.....	57
Figura 46 – Correlação entre a taxa circulante de triglicérides (mg/dL) e a AMOS.....	57
Figura 47 – Associação (regressão linear ajustada para a idade) entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm ²) e o peso (kg)	59
Figura 48 – Associação (regressão linear ajustada para a idade) entre a DMO L3 (g/cm ²) e o peso (kg).....	59
Figura 49 – Associação (regressão linear ajustada para a idade) entre a DMO do quadril total (L1-L4) (g/cm ²) e o peso (kg)	60
Figura 50 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm ³) e a AMOt.....	60
Figura 51 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm ³) e a AMOS	61
Figura 52 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm ³) e a AMOI.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados individuais das voluntárias do grupo Controle.....	29
Tabela 2 – Dados individuais das voluntárias do grupo 1º Ano CB	30
Tabela 3 – Dados individuais das voluntárias do grupo 5º Ano CB	30
Tabela 4 – Evolução do peso no tempo 0 (pré-cirúrgico) e anual das voluntárias do grupo 5º Ano CB (média, DP, mínima, mediana e máxima).....	31
Tabela 5 – Comparação do peso entre os tempos pré e pós-cirúrgicos no grupo 5º Ano CB.....	31
Tabela 6 – Média e desvios padrão das características clínicas dos três grupos de mulheres avaliadas.....	32
Tabela 7 – Resultados dos exames bioquímicos	33
Tabela 8 – Resultados da Densitometria Mineral Óssea	34
Tabela 9 – Resultados da Taxa de Densidade Mineral Óssea por Quilo de Peso (Taxa DMO=[(g/cm²)/kg] x 100)	40
Tabela 10 – Resultados da composição corporal obtida por exame de corpo total da DMO ..	44
Tabela 11 – Resultados do exame de ressonância nuclear magnética de coluna lombar e abdome.....	47
Tabela 12 – Regressão linear.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D	25-hidroxivitamina D
1º Ano CB	Grupo do 1º Ano após a Cirurgia Bariátrica
5º Ano CB	Grupo do 5º Ano após a Cirurgia Bariátrica
AMO	Adiposidade de Medula Óssea
AMOI	Adiposidade de Medula Óssea Insaturada
AMOS	Adiposidade de Medula Óssea Saturada
AMOt	Adiposidade de Medula Óssea Total
ANOVA	Análises de variância simples
C	Grupo Controle
CB	Cirurgia Bariátrica
CTX	Telopectídeo do colágeno tipo I
DMO	Densidade Mineral Óssea
DP	Desvio Padrão
DXA	Densitometria óssea
FMI	Fat Mass Index
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HOMA-IR	Índice de resistência insulínica
GH	Hormônio de crescimento
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
IMC	Índice de Massa Corporal
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina
Kg	Quilogramas
L	Litros
L3	Terceira vértebra da coluna lombar
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LIH	Lipídios Intra-Hepáticos
m	Metros
mg	Miligramas
mL	Mililitros
mm	Milímetros
MMT	Massa Magra Total
MGT	Massa Gorda Total
MRS	Espectroscopia por ressonância nuclear magnética
ms	Milissegundos
ng	Nanogramas
NASH	Esteatose Hepática não Alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTH	Paratormônio
ppm	Partes por milhão
ROI	Região de interesse
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SIC	Síndrome do Intestino Curto
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV	Tecido Adiposo Visceral
TAV/TAS	Tecido Adiposo Visceral /Tecido Adiposo Subcutâneo
TE	Tempo de Eco
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TR	Tempo de Repetição
U	Unidades
VFA	Vertebral Fracture Assessment
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
vs	<i>Versus</i>
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Obesidade e tecido ósseo.....	16
1.2 Repercussões ósseas da cirurgia bariátrica.....	18
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 MÉTODOS.....	22
3.1 Desenho do estudo	22
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	22
3.3 Casuística.....	22
3.4 Avaliações	23
3.4.1 Densitometria óssea	23
3.4.2 Medidas de bioquímica geral e osteometabólica	23
3.4.3 Ressonância magnética	24
3.4.3.1 Protocolo de aquisição de imagens de RMN de coluna.....	24
3.4.3.2 Protocolo de aquisição de imagens de RMN de abdome.....	25
3.5 Aspectos éticos	28
3.6 Análise estatística	28
4 RESULTADOS	29
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS	77
Figuras: Comparação entre grupos.....	77
Ofício do Comitê de Ética do HC-FMRP-USP.....	81
Termo de consentimento – autorização para participar em projeto de pesquisa.....	82

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica definida pelo acúmulo de massa adiposa resultante do desequilíbrio entre o consumo de energia e o gasto calórico, acarretando em balanço positivo no metabolismo energético e no consequente dano à saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade um dos principais problemas de saúde da atualidade, por ser uma doença global de incidência crescente, acarretadora de morbidade que diminui significativamente a qualidade de vida e que se associa com outras doenças vistas como as principais causas de mortalidade (por exemplo, doenças cardiovasculares, neoplasias e diabetes mellitus).

Nas últimas quatro décadas, a prevalência mundial de obesidade quase triplicou. Segundo a OMS, em 2016, entre os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, 1,9 bilhões tinham peso acima do normal e, destes, aproximadamente 34% se encontravam na faixa de obesidade – nesse contexto, o sobrepeso em adultos contribui com 39%, e a obesidade, 13%. A obesidade é um problema de saúde grave em países como o Brasil, o qual apresenta uma taxa de prevalência acima da média global. No Brasil, o índice de indivíduos com peso acima do normal é de 56%, ocorrendo em 55,4% das mulheres e 57,6% dos homens. Entre tais sujeitos, a prevalência recentemente estimada de obesidade foi de 22,1%, acometendo 18,5% dos homens e 25,4% das mulheres (THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, o Ministério da Saúde tem utilizado a vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), para obter anualmente estimativas sobre a frequência e distribuição sociodemográficas de fatores de risco e proteção para doenças crônicas. Dessa forma, são coletadas informações sobre a distribuição de fatores de risco (como tabagismo, excesso de peso e consumo excessivo de gordura) e de proteção (atividade física, consumo de frutas e hortaliças e realização de exames periódicos, por exemplo) para doenças crônicas. A partir disso, a evolução do perfil de peso populacional brasileiro foi estimada, observando-se que o número de pessoas com peso acima do normal cresceu em 60%, de 2006 a 2016. Nos dias atuais, a maior parte dos seres humanos vive em regiões onde a morte se deve mais ao sobrepeso e à obesidade do que ao baixo peso. O Brasil está incluído entre essas nações, tendo alcançado índices de fome inferiores a 5% desde 2014; isso fez com que saísse do mapa da fome e aumentasse os níveis de sobrepeso e obesidade (THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

De fato, a obesidade é uma doença complexa que se desenvolve a partir da interação de fatores variados, como predisposição genética, estilo de vida, padrão comportamental, perfil

emocional e socioeconômico, meio ambiente em que o indivíduo está inserido, ocorrência de doenças e uso de medicamentos que impactam sobre o metabolismo e o padrão alimentar. Tendo em vista que o padrão genético do ser humano não apresentou alterações significativas no último milênio e que a obesidade passou a ser um problema de saúde pública nos últimos 50 anos, o componente genético da obesidade foi desconsiderado recentemente. No entanto, ele passou a receber mais atenção nos últimos anos, ao reconhecer que indivíduos expostos às mesmas condições ambientais apresentam predisposição diferente para o ganho de peso (QASIM et al., 2017; SELLAYAH; CAGAMPANG; COX, 2014).

Estudos em gêmeos e a demonstração de gasto energético individual diverso são fatores que favorecem a existência de genes facilitadores ou não do desenvolvimento de obesidade (MARQUES-LOPES et al., 2004). Independentemente desse aspecto, não há dúvida de que o aumento de peso decorra do consumo maior de energia, em detrimento ao gasto energético, sendo o excedente calórico armazenado na forma de lipídios, no tecido adiposo. Dessa forma, o padrão alimentar e o estilo de vida são componentes quase sempre presentes no desenvolvimento da obesidade, sendo que modificações nesses itens impactam sobre o peso. Vale salientar que a discussão dos fatores envolvidos no desenvolvimento da obesidade foge dos objetivos do presente estudo.

A obesidade reflete a grande capacidade do tecido adiposo em armazenar gordura. Ao mesmo tempo, a silhueta corporal não transparece a complexidade e a plasticidade funcional do tecido adiposo. Embora o armazenamento de energia seja a principal função do tecido adiposo, ele tem diversos papéis, como a função endócrina sofisticada, de coxim de proteção, lubrificante de articulação e estética. Entretanto, dois fatores se sobressaem quanto ao desempenho funcional do tecido adiposo: sua distribuição e a grande (porém não ilimitada) capacidade de armazenar lipídios – tais aspectos são determinantes de saúde ou de doença no ser humano.

Em relação ao primeiro ponto, nas últimas quatro décadas houve evidências de que a concentração de tecido adiposo na região visceral, em detrimento do subcutâneo, gera mais doenças metabólicas e cardiovasculares. Já no que tange ao segundo aspecto, diversos estudos mostram que, na medida em que o adipócito se enche de lipídios, seu perfil de secreção endócrina muda para um padrão gerador de inflamação e resistência à insulina. Uma vez ultrapassada a capacidade de armazenar lipídios, ácidos graxos livres são liberados para outros tecidos, e a deposição ectópica de gordura ocasiona alterações funcionais, estruturais e inflamação. A deposição ectópica de lipídios no tecido muscular se associa à resistência insulínica, prejudicando a utilização muscular de glicose. Da mesma forma, o acúmulo de

gordura intra-hepática provoca resistência insulínica, mas pode também gerar inflamação e desestruturação tecidual, levando a um quadro de esteatoepatite e, potencialmente, de cirrose.

O tecido adiposo é uma rica fonte de moléculas endócrinas, cujo valor só mais recentemente tem sido reconhecido. Genericamente chamadas de adipocinas, entre elas há a leptina e a adiponectina, peptídeos que despertam interesse devido à relação com o surgimento da obesidade e/ou de doenças metabólicas e cardiovasculares. A leptina tem papel regulador da homeostase energética, exercendo efeito central na modulação do consumo energético. Nos seres vivos, a mutação inativadora do gene leptina leva à obesidade grave, a qual pode ser tratada por sua reposição. Curiosamente, a obesidade primária do ser humano não se associa à redução de secreção de leptina, e sim à resistência à leptina, ocorrendo hiperleptinemia circulatória. Tal resistência, na obesidade, inviabiliza não apenas o seu uso terapêutico da obesidade, como também prejudica sobremaneira o entendimento do papel da leptina sobre os diversos tecidos (MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2017).

Ao contrário da leptina, a adiponectina é uma adipocina que se relaciona inversamente com a massa de tecido adiposo, ou seja, apesar de ser secretada pelos adipócitos, a taxa sérica de adiponectina é maior em indivíduos magros do que em obesos. Não por acaso, a adiponectina é uma molécula que se associa ao aumento de sensibilidade à insulina (NAOT; MUSSON; CORNISH, 2017). Cumpre dizer que existe grande interesse em determinar o papel da adiponectina em diversos tecidos.

1.1 Obesidade e tecido ósseo

A obesidade é um fator de risco para várias doenças, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, aterosclerose, doenças respiratórias, osteoartrose e alguns tipos de neoplasias (câncer endometrial, de mama, ovariano, de próstata, hepático, de bexiga, renal e intestinal), impactando sobre a qualidade de vida e a longevidade da população. Dados estatísticos dão suporte ao aumento de mortalidade: por exemplo, em 2015, houve quatro milhões de mortes em todo o mundo, e quase 70% delas ocorreram devido a doenças cardiovasculares, grande parte relacionadas à obesidade. Anualmente morrem 2,8 milhões de pessoas, cuja causa diz respeito a sobrepeso e/ou obesidade (GDB, 2017; THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; VELLOSO, 2012).

Percebe-se que a obesidade guarda uma relação peculiar com o tecido ósseo. Diversos estudos mostram que o peso e o Índice de Massa Corporal (IMC) têm efeito positivo com a

massa óssea. Ademais, a perda de peso faz com que a massa óssea seja perdida, e a magreza é um fator de risco conhecido para fraturas (Vestergaard et al., 2003).

Existia a impressão de que a obesidade protegia o indivíduo de ter osteoporose e fratura. No entanto, a partir de 2010, diversos estudos prospectivos mostraram que indivíduos portadores de obesidade apresentam taxas de fraturas semelhantes ou maiores que os de peso normal (Premaor et al., 2010). Embora um estudo tenha citado que, entre os obesos que sofrem fraturas, a Densidade Mineral Óssea (DMO) seja menor do que entre aqueles sem fratura, certamente a obesidade prejudica mais a qualidade que a quantidade óssea (Compston et al., 2011). Desde então, diversos grupos têm se dedicado a investigar os mecanismos envolvidos na fragilidade óssea na obesidade.

Pesquisas abordaram a influência da distribuição de gordura sobre a massa óssea, tendo obtido dados conflitantes sobre tal aspecto. Por exemplo, Russel et al. (2010) verificaram que, em adolescentes obesas, existe correlação negativa entre a DMO e a relação aumentada da taxa de Tecido Adiposo Visceral/Tecido Adiposo Subcutâneo (TAV/TAS). Esses resultados não foram apoiados em um estudo realizado em mulheres não diabéticas com amplo espectro de variação de peso, dado que De Paula et al. (2015) não verificaram relação entre TAV e massa óssea, tampouco entre o índice de resistência insulínica (HOMA-IR) com massa óssea (De Paula et al., 2015).

Mais recentemente, estudos indicaram não existir relação negativa entre TAV e massa óssea (De Araújo et al., 2017), nem entre resistência insulínica e massa óssea (De Araújo et al., 2017; Lima et al., 2016). De Araújo et al. avaliaram indivíduos controle, obesos não diabéticos e obesos diabéticos, e verificaram que, em sujeitos diabéticos tipo 2, a massa óssea não é menor do que em obesos não diabéticos – também não constataram relação negativa entre massa óssea com TAV e HOMA-IR. Lima et al. notaram que indivíduos com resistência insulínica associada à lipodistrofia generalizada apresentam massa óssea elevada (Lima et al., 2016). Desse modo, os dados da literatura são conflitantes quanto ao impacto da distribuição de gordura sobre o tecido ósseo; por conseguinte, deve-se avançar nas pesquisas sobre esse importante aspecto metabólico, em se tratando da inter-relação entre os tecidos ósseo e adiposo.

Outro aspecto a ser destacado quanto à relação entre os tecidos adiposo e ósseo é que este abriga o subtipo de tecido – Adiposidade da Medula Óssea (AMO). Inicialmente ignorado, se atribuía à AMO o papel de ocupar espaço na medula óssea, na medida em que ocorre menor necessidade de hematopoese. Mas é bastante provável que a AMO participe na modulação da remodelação óssea e potencialmente contribua para ajustes no metabolismo energético. Os adipócitos da medula óssea possuem origem similar à dos osteoblastos, a partir de uma mesma

célula-tronco (estromal da medula óssea); assim, o direcionamento para a diferenciação celular, no sentido de uma linhagem, ocorre em detrimento da outra. Concomitantemente a essa hipótese, nas situações em que há perda de massa óssea (como envelhecimento e osteoporose associada à glicocorticoide), a AMO se expande (VELDHUIS-VLUG; ROSEN, 2017). Não obstante, a interconexão entre adipócitos da medula pode ser mais complexa, uma vez que a adipogênese da medula não começa na maturidade, e sim em torno do nascimento, fase em que acontece o anabolismo ósseo (GIMBLE, 2011). Portanto, a AMO pode exercer o suporte energético necessário para o anabolismo ósseo. Além disso, vale considerar o potencial como modulador do tecido adiposo, tanto do ponto de vista positivo quanto negativo para o balanço da atividade de remodelação óssea. Ainda não está claro na literatura como a obesidade, sobretudo no estágio grave, afeta a AMO.

Estudos experimentais e de investigação clínica mostram que a AMO tem resposta adaptativa diferente de seu congênere (tecido adiposo branco), já que aquele expande em animais submetidos à restrição alimentar, bem como em mulheres com diagnóstico de anorexia nervosa, situação em que existe uma associação negativa entre massa óssea e AMO (BREDELLA et al., 2009). Enquanto isso, estudos recentes não mostraram alteração de AMO em indivíduos com sobrepeso e obesidade moderada (DE ARAÚJO et al., 2017; DE PAULA et al., 2015). Nesses termos, De Araújo et al. (2017) observaram que, quantitativamente, a AMO de indivíduos controles não difere sujeitos obesos não diabéticos e obesos com diabetes mellitus tipo 2. A AMO em pessoas com obesidade grave e o efeito da perda de peso em longo prazo sobre a AMO e a massa óssea, nesses indivíduos, ainda precisam ser melhor investigados (MACIEL et al., 2017).

1.2 Repercussões ósseas da cirurgia bariátrica

Como mencionado, a obesidade é um problema com grande repercussão na saúde pública. Apesar da tendência globalizada de aumento de peso populacional, o padrão de estética valorizado na sociedade está no sentido contrário, aclamando não apenas o peso normal, mas também a magreza. Dessa forma, tanto os profissionais da saúde como a sociedade e o indivíduo enxergam a obesidade como uma condição indesejada, existindo pressão para perder peso.

O tratamento clínico da obesidade tem se mostrado um verdadeiro desafio médico. Até os dias atuais, os medicamentos com eficiência em induzir perda de peso e que não envolvem efeitos adversos importantes não dispensam a necessidade de alterar o estilo de vida (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME

METABÓLICA, 2016). Assim, o tratamento clínico sempre exige, por parte do paciente, esforço significativo e determinação mantida, para que o sucesso seja alcançado de forma duradoura. Na realidade, essa abordagem se mostra, na maioria das vezes, ineficaz, com baixa ou moderada taxa de sucesso em pouco tempo, e seus resultados são ainda mais frustrantes em longo prazo.

Nas últimas duas décadas, a Cirurgia Bariátrica (CB) ganhou maior espaço e é a forma atual mais exitosa de tratamento da obesidade grave (ADAMS et al., 2017). Em vista disso, a CB tem sido o único tratamento efetivo para a obesidade em longo prazo, possibilitando a desejada perda de peso e a melhora do estado patológico associado à resistência insulínica e à consequente redução da incidência de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, hiperuricemia (SJÖSTRÖM et al., 2009), câncer (ANVEDEN et al., 2017), mortalidade cardiovascular (SJÖSTRÖM et al., 2012) e mortalidade geral (SJÖSTRÖM et al., 2007).

A CB por técnica de derivação gástrica em Y-de-Roux envolve dois mecanismos que contribuem para a perda de peso: restritivo, provocado pela diminuição do volume do estômago; e disabsortivo, que também abrange uma derivação intestinal, reduzindo a área absorviva. Nos últimos anos, passou-se a reconhecer que as repercussões metabólicas subsequentes à CB se devem não só à perda de peso, mas também às readaptações na liberação de hormônios secretados pelo tubo digestório (por exemplo, grelina pelo estômago e incretinas pelo intestino) (HAGE; FULEIHAN, 2014; VINCENT; LE ROUX, 2008).

Nesses termos, as incretinas afetam, por diversos mecanismos, o metabolismo energético, em que reduzem o apetite, alteram o tempo de esvaziamento gástrico e aumentam a secreção de insulina. Diversas evidências indicam que as incretinas agem sobre o tecido ósseo, possivelmente estimulando a formação óssea (DE PAULA; ROSEN, 2018)

Por seu turno, o peptídeo liberador de hormônio do crescimento (grelina) e ligante endógeno para o receptor secretagogo do hormônio do crescimento é um estimulante do apetite secretado, principalmente, por estômago, duodeno e neurônios do núcleo arqueado. Sua ação hipotalâmica consiste em aumentar a ingesta alimentar e o peso corporal e, durante o jejum, os níveis de grelina estão aumentados, atingindo o pico próximo do momento da alimentação – no período pós-prandial, sua secreção é inibida. A grelina também participa da regulação da homeostase da glicose ao inibir a secreção insulínica e regular a neoglicogênese, mantendo a homeostase da glicose no período de jejum e reduzindo a termogênese e, consequentemente, o gasto energético (BRZOZOWSKA et al., 2013; KHOR; WEE; BALDOCK, 2013; PRADHAN; SAMSON; SUN, 2013). Ela atua na regulação da inflamação metabólica no sistema nervoso central ao modular a secreção de citocinas inflamatórias na micróglia (MALDONADO-RUIZ;

FUENTES-MERA; CAMACHO, 2017). Os efeitos da grelina sobre o tecido ósseo são pouco conhecidos; logo, não existem na literatura dados de sua associação com a AMO.

Diante disso, a revisão de literatura supracitada, acerca do impacto da CB na massa óssea – tendo em vista que o tecido ósseo se relaciona com o tecido adiposo da medula óssea-, desafiou a investigar a relação entre a adiposidade de medula óssea e o tecido ósseo no contexto do tratamento cirúrgico da obesidade. Considera-se, pois, que a CB na modalidade de derivação gástrica em Y-de-Roux tem sido amplamente utilizada no tratamento da obesidade grave, com resultado efetivo de perda de peso rápida. Tal cenário justifica a importância do desenvolvimento deste estudo sobre o seguinte tema: “Consequências da cirurgia bariátrica em curto (um ano) e longo (cinco anos) prazos sobre o tecido ósseo: inter-relações entre os tecidos ósseos e adiposo”.

Para a avaliação quantitativa e qualitativa do tecido adiposo da medula óssea, tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo e lipídios intra-hepáticos, utilizou-se a espectroscopia por ressonância magnética. Essa ferramenta pode contribuir para elucidar possíveis mecanismos de deterioração óssea após a CB, a partir da avaliação quantitativa e qualitativa da adiposidade da medula óssea.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da perda rápida de peso induzida por CB em período recente e tardio sobre a massa óssea de indivíduos obesos.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a adiposidade de medula óssea em fase precoce (um ano após CB) e tardia (cinco anos após CB) e sua relação com a massa óssea e adiposidade visceral e hepática.
- Verificar a relação de fatores sistêmicos (insulina, IGF-I, PTH, 25(OH)D), ósseos (osteocalcina, CTX), adiposos (leptina, adiponectina) e gastrointestinais (grelina) com o impacto na massa óssea no pós-operatório recente e tardio da CB.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Esta pesquisa tem cunho observacional e de corte transversal controlado, realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). A inclusão de pacientes foi feita de 15 de maio de 2014 a 15 de setembro de 2015, sendo formados três grupos experimentais: grupo Controle (C), um grupo 16 obesos após o primeiro ano de Cirurgia Bariátrica (1º Ano CB) e 17 obesos após o quinto ano de Cirurgia Bariátrica (5º Ano CB), todos do sexo feminino.

Os grupos foram pareados quanto à idade, ao sexo e à altura. As pacientes dos grupos obesos cirúrgicos foram selecionadas no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do HC-FMRP-USP, conforme marcação de consulta, e algumas pacientes do quinto ano foram recrutadas por telefone, por perda de segmento ambulatorial. Os obesos cirúrgicos tinham realizado a cirurgia de *by-pass* gástrico em Y-de-Roux/Cirurgia de Capella.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Nos grupos pós-cirurgia bariátrica, os critérios de inclusão foram: estar no pós-operatório de cirurgia bariátrica técnica de *by-pass* gástrico em Y-de-Roux, após o primeiro ano e, no máximo, até o segundo ano; e estar no pós-operatório entre o quinto ano e, no máximo, até o sexto ano.

Por sua vez, os critérios de exclusão, tanto para os pacientes após a CB quanto para os indivíduos do grupo controle, foram: doenças concomitantes que pudessem alterar o metabolismo mineral e ósseo: menopausa precoce, doença hepática [exceto esteatose hepática não alcoólica (NASH), tendo em vista que os pacientes acompanhados no ambulatório de cirurgia bariátrica são biopsiados no intra-operatório e apresentam alta incidência de diagnóstico de NASH], renal, tireoidiana ou paratireoidiana e uso de medicações que interferem no metabolismo mineral (calcitonina, bifosfonatos, inibidores de recaptação da serotonina, anticonvulsivantes, diuréticos tiazídicos). Além disso, foram excluídos indivíduos com história de tabagismo nos últimos dez anos e alcoolismo.

3.3 Casuística

Foram avaliados 51 indivíduos do sexo feminino em três grupos experimentais: um grupo Controle (C) com 18 voluntários; um grupo com 16 obesos, um ano após CB (1º Ano CB); e um grupo com 17 obesos, cinco anos após CB (5º Ano CB).

O grupo Controle foi formado por voluntárias com IMC inferior a 26,3 kg/m², escolhidas por mídias sociais, familiares e conhecidos de funcionários do HC-FMRP-USP, e as pessoas submetidas anteriormente à CB foram selecionadas no ambulatório de CB do HC-FMRP-USP. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMRP-USP (Processo n. 054941/2014).

Nesse sentido, os indivíduos foram informados sobre objetivos, possíveis desconfortos e riscos envolvidos em cada um dos procedimentos. Ademais, todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no protocolo experimental.

3.4 Avaliações

3.4.1 Densitometria óssea

Os voluntários foram submetidos ao exame de densitometria óssea com medida da DMO em L1-L4, quadril total, colo do fêmur, terço distal do rádio e corpo total – expressaram-se os resultados como grama/cm² e T-score. Foi utilizado um aparelho da modelo Hologic (Discovery Wi, QDR series, Waltham, MA, USA). Os exames de DXA foram realizados por duas técnicas do serviço e o CV foi de 0,87% na coluna lombar, 1,46% no quadril total, 1,84% no colo do fêmur, 1,99% do 1/3 do rádio e 0,98% do corpo total e ocorreram no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP.

A avaliação da composição corporal foi feita para obtenção dos dados de massa de gordura, massa magra e conteúdo mineral ósseo do corporal. Os índices de massa de gordura (IMG) (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009) e o índice de massa muscular apendicular (IMMA) (BAUMGARTNER et al., 1998) foram também estimados. O IMG permite a classificação do gordura corporal entre deficiência grave e obesidade grau III e o IMMA permite avaliar se a massa muscular apendicular está abaixo ou acima do esperado de acordo com o gênero.

A análise de morfometria da coluna vertebral foi realizada pelo Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa para verificar a presença de fratura subclínica. A avaliação foi feita nos corpos vertebrais de T1 até L5.

3.4.2 Medidas de bioquímica geral e osteometabólicas

A coleta de sangue foi realizada pela manhã, entre 8 e 9 horas, com os indivíduos em jejum de 12 horas. Obtiveram-se 30 mL de sangue para determinação de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, PTH, 25(OH)D, IGF1, osteocalcina e CTX, glicemia, adiponectina, leptina, insulina, colesterol, triglicérides, HDL e LDL. As dosagens bioquímicas (cálcio total, glicemia, fósforo, albumina, fosfatase alcalina, TGO, TGP e lipidograma) foram realizadas no mesmo dia da coleta, no Laboratório Central do HC-FMRP-USP, em aparelho analisador bioquímico automático (Wiener CT 600 i, Konilab, Lab Group, 2011).

As dosagens de 25(OH)D foram realizadas por técnica de quimioluminescência em analisador automático (Liaison, Diasorin, Saluggia, VC, Itália); o PTH foi determinado pela quimioluminescência (Immulite I, Siemens, Los Angeles, CA, USA); a adiponectina, por técnica de Elisa (Kit Millipore, MA, USA); a leptina, por técnica Elisa (Teco kit); a grelina, por meio do Milliplex Map Kit, MA, USA; a osteocalcina, por ensaio imunoenzimático (hOST-EASIA Diasource, Louvain la neuve, Bélgica), no Laboratório de Metabolismo Ósseo do HC-FMRP-USP; a concentração sérica do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX), por eletroquimioluminescência (Elecsys, Roche); o IGF1 sérico, por técnica de quimioluminescência em analisador automático (Immulite 2000, Siemens, Los Angeles, CA, EUA); e a insulina, por ensaio imunorradiométrico (Kit Beckman Coulter). Os erros intraensaios foram menores que 10%, e interensaios, menores que 20%.

3.4.3 Ressonância magnética

3.4.3.1 Protocolo de aquisição de imagens de RM de coluna

Os exames de Ressonância Magnética (RM) também foram realizados no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP, em aparelho de 1,5 Tesla (Philips Medical System, modelo ACHIEVA). Para quantificação de AMO na região da coluna lombar, se utilizou uma bobina *phased-array*. As imagens obtidas são pesadas em T1, do tipo gradiente de eco, com dois

valores de tempo ao eco, em fase (TE=4,6 ms) e fora de fase (TE=2,3 ms); TR=300 ms; e 15 cortes sagitais de 4 mm de espessura. Essas imagens são utilizadas para elaborar um mapa de fração de gordura e como localizadoras para a espectroscopia – o tempo de aquisição é de um minuto.

Na técnica de espectroscopia de prótons (1H-MRS) foi usado um *voxel* de 1,5 x 1,5 x 1,5 cm³, posicionado sobre o corpo vertebral de L3, técnica PRESS com oito medidas, sem supressão do sinal da água, TR=2000ms e múltiplos valores de TE=40/60/80ms. Os dados são processados com o *software* LC model, e a fração de gordura foi calculada a partir da área embaixo da curva do sinal na região de 1,2-1,5 ppm, relacionada com a concentração de água e gordura (HATIPOGLU et al., 2007) – a duração é de um minuto. O valor relatado no presente estudo é a fração de gordura/água + total de gordura (picos nas regiões de 0,9; 1,3; 2,3 e 5,3 ppm), sendo a concentração de água (pico na região de 4,7 ppm) igualmente corrigida ante o efeito de relaxação transversal.

Os picos nas regiões de 0,9 e 1,3 ppm correspondem à fração saturada; os picos na região de 5,3 ppm, à fração insaturada; e o pico de 2,3 ppm, ao lipídio residual. As imagens pesadas em difusão foram adquiridas a partir de uma sequência spin-eco, combinada com uma sequência eco planar de disparo único (TR/TE=8000/70ms), conforme três valores de b=0,500,1000s/mm² nas três direções principais. Os mapas de ADC são calculados diretamente na máquina de RM, e o tempo de realização é de três minutos (Figura 1).

3.4.3.2 Protocolo de aquisição de imagens de RMN de abdome

Obtiveram-se as seguintes sequências: sequência pesada em T2, plano coronal, turbo-spin-eco (TSE) com supressão da respiração (TR=737 mseg, TE=80 mseg, flip angle=90°, eco-train-length=121, espessura de corte=6mm, gap=8%, 30 cortes em 22 segundos de supressão da respiração), utilizada como localizador; sequência pesada em T1 no plano axial, duplo-eco, em fase (TE=4,6 mseg) e fora de fase (TE=2,3 mseg), com supressão da respiração, spoiled gradient echo (SGE) (TR=111 mseg, flip angle=80°, espessura de corte=6mm, gap=7%, 30 cortes para cada eco, em 29 segundos de supressão da respiração), com aquisições no abdômen superior, incluindo o fígado e, no abdômen superior, com centro na região umbilical.

A análise de adiposidade visceral, subcutânea e hepática foi realizada no *software* Display (Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute). Para a análise da adiposidade visceral e subcutânea, empregou-se o corte axial ao nível da cicatriz umbilical na sequência T1, com segmentação manual da adiposidade subcutânea e visceral, obtendo-se a

área em mm² (Figura 2). No que tange à área da gordura abdominal total, foi considerada a soma das áreas da adiposidade visceral e subcutânea no mesmo corte. O cálculo da quantidade de gordura nessas áreas é feito pela obtenção do número e do tamanho dos *voxels* (mm) segmentados.

Para a análise da gordura hepática, selecionou-se a região central com melhor posicionamento do fígado, sendo delimitadas quatro regiões de interesse (ROI) de 10mm², nos segmentos VI/VII, V/VIII, IV e II/III, posicionados evitando grandes vasos intra-hepáticos (Figura 3). A fração de gordura hepática foi calculada a partir da média das quatro medidas, seguindo a fórmula descrita por Fishbein et al. (1997) – (IS em-fase – IS fora-de-fase)/2IS em-fase –, em que valores acima de 9% foram considerados infiltração gordurosa hepática. (IS: intensidade de sinal).

Esses exames foram realizados no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP, com a colaboração dos professores doutores Marcello Henrique Nogueira Barbosa, Jorge Elias Junior e Carlos Ernesto Garrido Salmon.

Figura 1 – *Voxel* no centro do corpo vertebral L3 (em laranja) em ressonância magnética com espectroscopia (no alto, à esquerda) e respectivo espectro da medula óssea vertebral com dois picos distintos (à direita)*

* As áreas sob a curva evidenciam quantidades de água e gordura na vértebra.

Fonte: Imagem de um participante da pesquisa obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP

Figura 2 – RMN de abdome (corte transversal)*

* A área marcada em vermelho foi usada para a estimativa de adiposidade subcutânea, enquanto o campo verde foi utilizado para calcular a adiposidade visceral.

Fonte: Imagem de um participante da pesquisa obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP.

Figura 3 – Regiões de interesse selecionadas em imagem de RMN de abdome para cálculo de gordura hepática

Fonte: Imagem de um participante da pesquisa obtida no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP.

3.5 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à apreciação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com proposta de desenvolvimento em estrita obediência aos preceitos da Resolução n. 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos (BRASIL, 1996), tendo sido aprovado sem restrições (Processo HC-FMRP-USP n. 054941/2014).

Nesse contexto, todos os participantes consentiram com a pesquisa após serem informados sobre os objetivos do estudo e os métodos que seriam utilizados, mediante o emprego de termos próprios. Somente após a concordância em fazer parte da investigação e a assinatura do correspondente termo, iniciou-se a participação de cada um no estudo. Garantiu-se, quando da submissão ao referido comitê, que os dados da pesquisa seriam publicados, ainda que fossem desfavoráveis.

3.6 Análise estatística

Para atingir o objetivo foi proposta a análise de variância simples (ANOVA) com um fator (*one-way*), a partir do procedimento PROC GLM do *software* SAS versão 9.4 – para isso, foi necessário que os resíduos tivessem distribuição normal com variância constante. Foram utilizados como pós-teste os contrastes ortogonais e o teste de Duncan, e, para as análises, adotou-se o nível de significância de $\alpha=0,05^*$.

Os gráficos foram construídos no *software* estatístico R 3.3.2, e se avaliou a associação entre as variáveis quantitativas do estudo por meio de correlação de Pearson.

4 RESULTADOS

A Tabela 1, 2 e 3 exibem os dados de caracterização clínica dos grupos estudados. As voluntárias dos três grupos foram adequadamente pareadas quanto à idade (C=46,2±12,59 vs 1º Ano CB=42,44±12,52 vs 5º Ano CB=43,94±7,87 anos) e à altura (C=1,63±0,08 vs 1º Ano CB=1,63±0,08 vs 5º Ano CB=1,61±0,06 m). O peso (C=62,45±7,2 vs 1º Ano CB=83,17±12,92 vs 5º Ano CB=87,12±18,23 vs kg, $p<0,05$) e o IMC (C=23,49±2,17 vs 1º Ano CB=31,26±5,86 vs 5º Ano CB=33,23±6,44 vs C=23,49±2,17 kg/m², $p<0,05$) não diferiram entre os grupos cirúrgicos, mas foram significativamente maiores que os do grupo Controle.

Os grupos avaliados nos períodos de primeiro e quinto anos após a CB perderam, respectivamente, 41,4±8,3 e 43,5±17,5 kg, correspondendo a 33,38±6,38% e 32,39±2,97% do peso prévio à cirurgia.

Tabela 1 – Dados individuais das voluntárias do grupo Controle

Voluntárias Controles	Idade (anos)	Altura (m)	Peso (kg)	IMC (kg/m²)
1	41	1,61	66,3	25,58
2	57	1,72	74,0	25,01
3	52	1,67	67,6	24,24
4	54	1,65	62,8	23,07
5	66	1,52	57,3	24,80
6	57	1,7	71,6	24,78
7	59	1,55	60,2	25,06
8	62	1,66	62,0	22,50
9	48	1,78	73,9	23,32
10	53	1,55	62,1	25,85
11	47	1,61	64,3	24,81
12	50	1,62	59,9	22,82
13	28	1,62	63,0	24,01
14	29	1,63	48,8	18,37
15	30	1,75	61,0	19,92
16	39	1,645	71,3	26,35
17	29	1,52	48,5	20,99
18	31,00	1,52	49,45	21,40
Média	46,2	1,63	62,45	23,49

Tabela 2 – Dados individuais das voluntárias do grupo 1º Ano CB

Voluntárias 1º Ano CB	Idade	Altura	Peso pré- cirurgia	Peso atual	Quilos perdidos	Perda de peso	IMC pré	IMC atual
	(anos)	(m)	(kg)	(kg)	(kg)	(%)	(kg/m²)	(kg/m²)
1	35	1,59	124,00	70,90	53,10	42,8	49,00	28,00
2	27	1,71	109,00	77,20	31,80	29,1	37,2	26,5
3	56	1,59	142,00	113,00	29,00	20,42	56,1	44,69
4	43	1,51	115,00	82,15	32,85	28,57	50,4	36,00
5	62	1,68	116,00	80,90	35,10	30,26	41,00	28,60
6	50	1,61	116,2	78,70	37,50	32,27	44,8	30,30
7	54	1,55	124,00	89,30	34,70	27,98	51,61	37,10
8	33	1,64	118,00	75,80	42,20	35,76	43,8	28,00
9	24	1,64	126,20	86,80	39,40	31,22	46,9	32,27
10	42	1,65	129,80	76,00	53,80	41,45	47,6	27,00
11	38	1,66	136,00	85,40	50,60	37,21	49,3	30,00
12	35	1,76	126,00	76,40	49,60	39,37	40,6	24,00
13	63	1,44	115,00	73,20	41,80	36,35	55,4	35,00
14	31	1,67	109,50	66,30	43,20	39,45	39,2	23,70
15	54	1,65	147,00	111,30	35,70	24,29	53,9	40,00
16	32	1,73	140,00	87,40	52,60	37,57	46,7	29,00
Média	42,44	1,63	124,61	83,17	41,43	33,38	47,09	31,26

Tabela 3 – Dados individuais das voluntárias do grupo 5º Ano CB

Voluntárias 5º Ano CB	Idade	Altura	Peso pré- cirurgia	Peso atual	Quilos perdidos	Perda de peso	IMC pré	IMC atual
	(anos)	(m)	(kg)	(kg)	(kg)	(%)	(kg/m²)	(kg/m²)
1	45	1,61	95	67,8	27,5	28,9	36,6	26
2	45	1,63	140	76,9	63,1	45,1	52,6	28,9
3	53	1,51	116	66	50	43	52,7	28,1
4	42	1,62	155	127	28,5	18,4	59	48
5	54	1,51	102	79	22,9	22,5	44,7	34,6
6	36	1,65	134	103,9	30,1	22,5	49,2	38
7	37	1,66	169	84,6	84,4	49,9	61,3	30,7
8	49	1,57	110	80	30	27,3	44,6	32
9	42	1,68	111	75	36	32,4	39	26,5
10	35	1,68	140	104	36	25,7	49,6	37
11	45	1,58	107	63	44	41,1	42,8	25
12	38	1,55	117	74	43	36,8	48,6	30,8
13	37	1,67	135	94	41	30,4	48,4	30,1
14	37	1,68	142	104,4	37,6	26,5	50,3	36,9
15	63	1,59	110,4	74,9	35,5	32,2	43,6	29,6
16	51	1,54	172	93	79	45,9	72,5	39
17	38	1,61	165	114	50,8	30,8	63,6	43,9
Média	43,94	1,61	130,61	87,12	43,48	32,91	50,54	33,23

Tabela 4 – Evolução do peso no tempo 0 (pré-cirúrgico) e anual das voluntárias do grupo 5º Ano CB (média, DP, mínima, mediana e máxima)

Tempo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máxima
0	17	128,04	23,27	95,3	121,9	165
1	17	87,14	21,02	53,8	82,8	143
2	16	82,66	17,59	53,8	81,45	125,7
3	13	86,63	18,17	67,7	84	122,3
4	16	86,71	19,84	59,3	80,3	125,7
5	17	87,12	18,23	63	80	126,5

Tabela 5 – Comparação do peso entre os tempos pré e pós-cirúrgicos no grupo 5º Ano CB

Tabela 3 – Comparação do peso entre os tempos pré e pós cargas no Grupo 3 – Ano 02				
Comparação entre tempos	Diferença	IC (95%)		p-valor
0-1	40,9	33,1	48,6	<.0001
0-2	45,0	37,0	52,9	<.0001
0-3	43,7	35,3	52,1	<.0001
0-4	40,9	33,0	48,8	<.0001
0-5	40,9	33,2	48,7	<.0001
1-2	4,1	-3,9	12,0	0,31
1-3	2,8	-5,6	11,2	0,51
1-4	0,0	-7,9	7,9	1,00
1-5	0,0	-7,7	7,8	1,00
2-3	-1,3	-9,8	7,3	0,77
2-4	-4,0	-12,0	4,0	0,32
2-5	-4,0	-11,9	3,9	0,31
3-4	-2,8	-11,3	5,7	0,52
3-5	-2,8	-11,2	5,7	0,51
4-5	0,0	-7,9	7,9	1,00

Os pacientes acompanhados no Ambulatório de CB tiveram os pesos aferidos e registrados em cada consulta (Tabela 4). Nesta pesquisa foram levantados os dados nos prontuários das voluntárias do grupo 5º Ano CB, nos quais estavam registradas as aferições de pesos pré-cirúrgicos e anuais do acompanhamento pós-cirúrgico. A análise da evolução dos pesos do referido grupo mostrou que houve diferença significativa apenas entre o peso aferido nos tempos 0 (pré-cirúrgico) e com os demais pesos medidos nos intervalos subsequentes (Tabela 5). Tais informações indicam o sucesso da perda de peso alcançado pelo procedimento cirúrgico, mas, após um ano, existe tendência de estabilização ponderal. Sendo assim, a perda ponderal do grupo 1º Ano CB foi semelhante à do grupo 5º Ano CB ao longo de cinco anos.

Tabela 6 – Média e desvios padrão das características clínicas dos três grupos de mulheres avaliadas

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Idade (anos)	46,22±12,59	42,44±12,52	43,94±7,87
Altura (m)	1,63±0,08	1,63±0,08	1,61±0,06
Peso atual (kg)	62,45±7,9	83,17±12,92	87,12±18,23 Σ
Peso pré-cirurgia (kg)	-	124,61±11,68	130,6±24,42
Quilos perdidos (kg)	-	-41,43±8,28	-43,48±17,49
Perda de peso (%)	-	-33,38±6,38	-32,9±9,27
IMC pré (kg/m²)	-	47,09±5,73	50,54±9,24
IMC atual (kg/m²)	23,49±2,17	31,26±5,86	33,23±6,44 Σ

Σ : C < 1º Ano CB e 5º Ano CB, p<0,05.

Figura 4 – Peso atual dos indivíduos dos grupos estudados

* C < 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Figura 5 – IMC atual dos indivíduos dos grupos estudados

*C < 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Tabela 7 – Resultados dos exames bioquímicos

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Glicemia (mg/dL)	87,33±6,81	83,19±5,91	85,81±9,91
Insulina (mUI/mL)	6,59±3,16	6,21±1,94	8,03±6,65
HOMA-IR	1,42±0,69	1,27±0,39	1,58±1,6
Albumina (g/dL)	4,36±0,21	4,2±0,24	4,13±0,29 #
Cálcio corrigido (mg/dL)	9,61±0,43	9,47±0,43	9,58±0,57
Cálcio total (mg/mL)	9,9±0,42	9,63±0,52	9,48±0,51#
Fósforo inorgânico (mg/dL)	3,43±0,38	3,72±0,38	3,62±0,4
Fosfatase alcalina (U/L)	182,22±44,53	196,56±45,96	203,94±52,6
TGO (U/L)	21,89±7,06	23,78±8,15	27,92±33,81
TGP (U/L)	19,24±10,59	22,68±9,52	15,95±7,6
Creatinina (mg/dL)	0,81±0,12	0,83±0,13	0,72±0,12*
Colesterol (mg/dL)	195,11±34,02	173,94±40,83	181,88±33,94
Triglicérides (mg/dL)	90,5±33,45	89,19±39,66	82,12±33,63
HDL (mg/dL)	54,22±11,19	53,19±9,77	57,63±12,69
LDL (mg/dL)	122,78±28,98	103,06±32,04	105,44±26,11
IGF1 (ng/mL)	181,18±74,49	154,69±69,93	104,85±41,92*
25(OH) D (ng/mL)	26,11±10,44	36,72±17,38	24,75±6,08&
PTH (pg/mL)	34,54±13,27	42,38±22,11	61,04±26,14+
Osteocalcina (ng/mL)	13,02±7,45	14,43±5,14	12,41±7,02
CTX (ng/mL)	0,38±0,16	0,81±0,25	0,62±0,18∇
Grelina (pg/mL)	37,91±20,93	17,14±16,91	18,92±15,69[]
Adiponectina (ng/mL)	16,17±14,1	22,28±14,83	26,47±23,01
Leptina (ng/mL)	32,84±23,8	25,81±16,52	29,72±15,71

*: grupo 5º Ano CB < grupos Controle e 1º Ano CB, p<0,05.

#: grupo 5º Ano CB < grupo Controle, p<0,05.

+: grupo 5º Ano CB > grupos Controle e 1º Ano CB, p<0,05.

&: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB, p<0,05.

∇: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB e o grupo 5º Ano CB > grupo Controle, p<0,05

[]: grupo Controle > grupos 5º Ano CB e 1º Ano CB, p<0,05.

A Tabela 7 elucida que os três grupos não apresentaram diferenças significativas quanto às seguintes determinações séricas: glicose, insulina, índice HOMA-IR, cálcio corrigido, fósforo, fosfatase alcalina, TGO, TGP e perfil lipídico. Da mesma forma, os valores de HOMA-IR não se diferiram entre os três grupos.

Os grupos apresentaram discrepância na dosagem de albumina – 5º Ano CB e Controle (C=4,36±0,21 vs 1º Ano CB=4,2±0,24 vs 5º Ano CB=4,13±0,29 mg/dL, p<0,05) –, ou seja, a média do grupo 5º Ano CB foi significativamente inferior à do grupo Controle (-0,23 mg/dL). A dosagem de cálcio total também diferiu entre os grupos 5º Ano CB e C (C=9,9±0,42 vs 1º Ano CB=9,63±0,52 vs 5º Ano CB=9,48±0,51mg/dL, p<0,05), sendo a média do grupo 5º Ano CB inferior à do grupo Controle (-0,42 mg/dL). Os valores de creatinina sérica no grupo 5º Ano

CB foram significativamente inferiores aos dos demais grupos ($C=0,81\pm0,12$ vs 1º Ano $CB=0,83\pm0,13$ vs 5º Ano $CB=0,72\pm0,12$ mg/dL, $p<0,05$) (Tabela).

A 25(OH)D do grupo 1º Ano CB foi significativamente superior à dos demais grupos: $C=26,11\pm10,44$ vs 1º Ano $CB=36,72\pm17,38$ vs 5º Ano $CB=24,75\pm6,08$ ng/mL, $p<0,05$) (figura 6).

Já o valor de PTH médio no grupo 5º Ano CB foi significativamente superior ao dos demais grupos ($C=34,54\pm13,27$ vs 1º Ano $CB=42,38\pm22,11$ vs 5º Ano $CB=61,04\pm26,14$ pg/mL, $p<0,05$) (Figura 7).

No grupo 5º Ano CB, a taxa de IGF1 sérico foi menor que a dos demais grupos ($C=181,18\pm74,49$ vs 1º Ano $CB=154,69\pm69,93$ vs 5º Ano $CB=104,85\pm41,92$ ng/mL, $p<0,05$) (Figura 8).

CTX foi maior no 1º Ano CB e 5º Ano CB do que no grupo Controle e o 1º Ano CB, maior que o 5º Ano CB ($C=0,38\pm0,16$ vs 1º Ano $CB=0,81\pm0,25$ vs 5º Ano $CB=0,62\pm0,18$ ng/mL, $p<0,05$) (Figura 9).

A grelina no grupo Controle foi significativamente superior em relação aos outros grupos – 1º Ano CB e 5º Ano CB ($C=37,91\pm20,93$ vs 1º Ano $CB=17,14\pm16,97$ vs 5º Ano $CB=18,92\pm15,69$ ng/mL, $p<0,05$) (figura 10).

Tabela 8 – Resultados da Densitometria Mineral Óssea

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Coluna L1-L4			
DMO (g/cm ²)	0,990±0,12	1,120±0,11	1,020±0,15&
T-score	-0,52±1,04	0,74±1,01	-0,34±1,45&
L3			
DMO (g/cm ²)	1,020±0,1	1,140±0,13	1,040±0,17&
T-score	-0,72±1	0,53±1,16	-0,46±1,63&
Colo do fêmur			
DMO (g/cm ²)	0,800±0,09	0,930±0,12	0,850±0,13&
T-score	-0,49±0,83	0,71±1,07	-0,02±1,21 &
Quadril total			
DMO (g/cm ²)	0,910±0,1	1,010±0,13	0,930±0,18
T-score	-0,24±0,82	0,52±1,03	-0,11±1,45
1/3 do rádio			
DMO (g/cm ²)	0,630±0,08	0,700±0,05	0,670±0,07##
T-score	-0,66±0,68	0,18±0,78	-0,46±1,09&

&: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB, $p<0,05$.

##: grupo 1º Ano CB > grupo Controle, $p<0,05$.

O grupo avaliado com um ano após a CB apresentou DMO em L1-L4 superior à dos demais grupos, seja quando os dados são apresentados como densidade areal ($C=0,990\pm0,12$

vs 1º Ano CB=1,120±0,11 vs 5º Ano CB=1,020±0,15g/cm², $p<0,05$) ou como T-score ($C=-0,52 \pm 1,04$ vs 1º Ano CB=0,74±1,01 vs 5º Ano CB=-0,34±1,45, com $p<0,05$) (Figura 11 e Figura 12). Tal padrão foi observado ao se avaliar o corpo vertebral L3, que também foi utilizado para a medida de AMO (por exemplo, DMO de L3: Controle=1,020±0,1 vs 1º Ano CB=1,140±0,13 vs 5º Ano CB=1,040±0,17 g/cm²) (Figura 13 e 14).

Nesse entremeio, o grupo 1º Ano CB apresentou médias de DMO do colo do fêmur ($C=0,800 \pm 0,09$ vs 1º Ano CB=0,930±0,12 vs 5º Ano CB=0,850±0,13 g/cm², com $p<0,05$) e T-score ($C=-0,49 \pm 0,83$ vs 1º Ano CB=0,71±1,07 vs 5º Ano CB=-0,02±1,21, $p<0,05$) maiores que as dos outros grupos (Figura 15 e 16). Porém, as medidas de DMO do quadril total ($C=0,910 \pm 0,1$ vs 1º Ano CB=1,010±0,13 vs 5º Ano CB=0,930±0,18 g/cm², $p=0,116$) e os respectivos T-scores ($C=-0,24 \pm 0,82$ vs 1º Ano CB=0,52±1,03 vs 5º Ano CB=-0,11±1,45, $p=0,129$) foram semelhantes entre os grupos (Tabela 9) (Figura 17 e 18).

A massa óssea no sítio do 1/3 do rádio do grupo 1º Ano CB foi significativamente maior apenas em relação ao grupo Controle ($C=0,630 \pm 0,08$ vs 1º Ano CB=0,700±0,05 vs 5º Ano CB=0,670±0,07 g/cm², $p<0,05$). Já o T-score do grupo 1º Ano CB foi maior que o índice apresentado pelos outros dois grupos ($C=-0,66 \pm 0,68$ vs 1º Ano CB=0,18±0,78 vs 5º Ano CB=-0,46±1,09, $p<0,05$) (Figura 19 e 20).

Figura 11 – DMO da coluna total (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 12 – T-score da coluna total (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 13 – DMO L3 dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 14 – T-score L3 dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 15 – DMO do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 16 – T-score do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Figura 17 – DMO do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados

Figura 18 – T-score do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados

Figura 19 – DMO do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo 1º Ano CB > grupo Controle.

Figura 20 – T-score do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB.

Tabela 09 – Resultados da Taxa de Densidade Mineral Óssea por Quilo de Peso (Taxa DMO=[(g/cm²)/kg] x 100)

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Coluna L1-L4			
Taxa DMO (g/cm ²)	1,601±0,23	1,373±0,2	1,204±0,27&
L3			
Taxa DMO (g/cm ²)	1,645±0,22	1,392±0,21	1,233±0,3#
Colo do fêmur			
Taxa DMO (g/cm ²)	1,299±0,25	1,133±0,17	1,004±0,22#
Quadril total			
Taxa DMO (g/cm ²)	1,480±0,28	1,222±0,16	1,097±0,2#
1/3 do rádio			
Taxa DMO (g/cm ²)	1,031±0,17	0,863±0,12	0,790±0,15#

&: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB; grupo 1º Ano CB > grupo 5º Ano CB, p<0,05.

#: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB, p<0,05.

Foi realizado um ajuste da DMO pelo peso a partir do cálculo da taxa de DMO dividido por quilo de peso. No sítio de DMO L1-L4, tal índice foi maior no grupo Controle, intermediário no grupo com um ano de cirurgia e menor no grupo com cinco anos após a CB (Figura 21).

Além disto, as taxas de DMO, ajustadas pelo peso, de L3, colo de fêmur, quadril total e 1/3 do antebraço foram maiores no grupo Controle que nos outros dois grupos (Figura 22, 23, 24 e 25).

Figura 21 – Taxa de DMO da coluna total (L1-L4) dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB; grupo 1º Ano CB > grupo 5º Ano CB.

Figura 22 – Taxa de DMO da coluna L3 dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Figura 23 – Taxa de DMO do colo do fêmur dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Figura 24 – Taxa de DMO do quadril total dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Figura 25 – Taxa de DMO do antebraço 33% dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo Controle > grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB, $p < 0,05$.

Quando analisadas as imagens da Morfometria da Coluna Vertebral (VFA) utilizando o método quantitativo de Genant, constatou-se a presença de fraturas em uma voluntária do grupo 1º Ano CB – T11 (grau 1), T10 (grau 2), T9 (grau 1), T8 (grau 1) – e em uma voluntária do grupo 5º Ano CB – T12 (grau 1) (JERGAS; GENANT, 1993).

Tabela 10 – Resultados da composição corporal obtida por exame de corpo total da DMO

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Massa gorda total (g)	23961,01±5259,05	33911,89±7937,8	37881,12±10140,37Σ
Massa magra total (g)	35424,98±4113,79	43738,1±7283,39	45708,48±7800,01Σ
Gordura corporal (%)	38,75±5,25	42,14±7,63	43,81±3,86 ∂
Índice de massa gorda (Kg/m²)	8,97±1,71	14,32±8,17	16,28±10,67 ∂
Índice de Baumgartner (Kg/m²)	5,86±0,82	7,61±2,72	9,62±6,77∂

Σ: grupo Controle < grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB, $p < 0,05$.

∂: grupo Controle < grupo 5º Ano CB, $p < 0,05$.

Nesse contexto, a MGT do grupo C foi inferior à dos demais grupos (C=23961,01±5259,05 vs 1º Ano CB=33911,89±7937,8 vs 5º Ano CB=37881,12±10140,37 kg, $p < 0,05$), em conformidade à Figura 26:

Figura 26 – Massa Gorda Total dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle < grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Percebe-se que a porcentagem de gordura no grupo Controle foi menor apenas em relação à do grupo 5º Ano CB (C=38,75±5,25 vs 1º Ano CB=42,14±7,63 vs 5º Ano

CB=43,81±3,86%, $p<0,05$). Não houve diferença entre os dois grupos submetidos à CB, em se tratando desse parâmetro (Figura 27).

Figura 27 – Porcentagem de gordura dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle < grupo 5º Ano CB.

A MMT no grupo Controle foi significativamente inferior à dos outros dois grupos (C=35424,98±4113,79 vs 1º Ano CB=43738,1±7283,39 vs 5º Ano CB=45708,48±7800,01 g, $p<0,05$), conforme a Figura 28.

Figura 28 – Massa Magra Total dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle < grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

O grupo Controle apresentou FMI inferior à do grupo 5º Ano CB ($C=8,97\pm1,71$ vs 1º Ano CB= $14,32\pm8,17$ vs 5º Ano CB= $16,28\pm10,67$ MGT/m², $p<0,05$), conforme a Figura 29:

Figura 29 – FMI dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle < grupo 5º Ano CB.

Houve diferença significativa do Índice de Baumgartner entre, pelo menos, dois grupos do estudo ($C=5,86\pm0,82$ vs 1º Ano CB= $7,61\pm2,72$ vs 5º Ano CB= $9,62\pm6,77$ MMA/m², $p<0,05$). O grupo 5º Ano CB foi superior ao Controle (+3,75) (Figura 30).

Figura 30 – Índice de Massa Magra Baumgartner dos indivíduos dos grupos estudados

*: grupo Controle < grupo 5º Ano CB.

Tabela 11 – Resultados do exame de ressonância nuclear magnética de coluna lombar e abdome

	Controle	1º Ano CB	5º Ano CB
Adiposidade da medula óssea-L3 (%)	31,59±13,57	37,44±19,97	50,64±17,5 +
Adiposidade de medula óssea saturada	26,13±10,01	21,86±7,63	27,44±5,95
Adiposidade de medula óssea insaturada	3,48±1,64	3,34±1,78	3,29±0,78
Área subcutânea (mm²)	21626,9±8353,15	37343,22±12231,02	42523,48±11653,19Σ
Área visceral (mm²)	3886,02±2554,27	3760,38±2714,34	3544±2393,33
Lipídios Intra-Hepáticos (%)	2,12±1,94	1,6±0,91	2,96±2,81

+: grupo 5º Ano CB > grupos Controle e 1º Ano CB, p<0,05.

Σ: grupo Controle < grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB, p<0,05.

A Tabela 11 ilustra os resultados obtidos por técnica de espectroscopia de ^1H por ressonância nuclear magnética em L3 e os dados de quantificação de gordura subcutânea, visceral e hepática medida por imagem de ressonância nuclear magnética. Nesse caso, a adiposidade de medula em L3 foi significativamente maior no grupo 5º Ano CB do que em 1º Ano CB e Controle (C=31,59±13,57 vs 1º Ano CB=37,44±19,97 vs 5º Ano CB=50,64±17,5%, p<0,05).(Figura 31)

O conteúdo de adiposidade visceral foi semelhante nos grupos analisados (Controle=3886,02±2554,27; 1º Ano CB=3760,38±2714,34; 5º Ano CB=3544±2393,33 mm²)(Figura 33). O conteúdo de adiposidade subcutânea foi maior nos grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB, quando comparados com o Controle (C=21626,9±8353,15; 1º Ano CB=37343,22±12231,02; 5º Ano CB=42523,48±11653,19mm²)(Figura 32). Por sua vez, os valores de média e desvio padrão dos LIHs foram: Controle=2,12±1,94; 1º Ano CB=1,6±0,91; 5º Ano CB=2,96±2,81%(Figura 34). Convém salientar que os grupos foram semelhantes quanto aos valores de LIH.

Figura 31 – Adiposidade da medula óssea dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 5º Ano CB > grupos Controle e 1º Ano CB, $p < 0,05$.

Figura 32 – Tecido Adiposo Subcutâneo dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo Controle < grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB.

Figura 33 – Tecido Adiposo Visceral dos indivíduos dos grupos estudados

Figura 34 – Lipídios Intra-Hepáticos dos indivíduos dos grupos estudados

Na sequência serão apresentados os dados de correlação entre as variáveis, a partir de informações do conjunto de indivíduos dos três grupos avaliados ou especificamente em variáveis de um mesmo grupo.

Ao avaliar os três grupos em conjunto, notou-se correlação positiva entre o peso atual e a DMO de L1-L4 ($r=0,32$, $p<0,05$) (Figura 35), com o colo de fêmur ($r=0,35$, $p<0,05$) (Figura 37) e o quadril total ($r=0,33$, $p<0,05$) (Figura 36). Essa associação se manteve positiva na regressão linear, com ajuste por idade na DMO de L1-L4 ($R^2=0,071$, $p<0,05$) (Figura 47), na DMO L3 ($R^2=0,037$, $p<0,05$) (Figura 48), na DMO de quadril total ($R^2=0,076$, $p<0,05$) (Figura 49), na DMO do colo de fêmur ($R^2=0,106$, $p<0,05$) e na DMO de 1/3 do rádio distal ($R^2=0,094$, $p<0,05$) (Tabela 12). Houve correlação positiva entre o peso atual e a MMT nos grupos analisados – C ($r=0,74$, $p<0,05$), 1º Ano CB ($r=0,62$, $p<0,05$) e 5º Ano CB ($r=0,94$, $p<0,05$) –, com associação positiva mantida na regressão linear com ajuste por idade ($R^2=0,768$, $p<0,05$) (Tabela 12).

Foram avaliadas as correlações entre as taxas circulantes de hormônios [insulina, IGF1, PTH, 25(OH)D e grelina], marcadores bioquímicos da remodelação óssea (osteocalcina e CTX) e adipocinas (leptina e adiponectina) com os valores de massa óssea. Não houve correlação entre as taxas circulantes de insulina, osteocalcina, leptina, adiponectina e grelina com as medidas de massa óssea. Enquanto isto, houve correlação negativa entre as taxas séricas de PTH com os dados de DMO do 1/3 do rádio no grupo 5º Ano CB ($r=-0,61$, $p<0,05$) (Figura 38). Na regressão linear com ajuste por idade e peso, houve tendência de associação negativa entre estes parâmetros ($R^2=0,1$; $p=0,06$) (Tabela 12). As dosagens de PTH se correlacionaram negativamente com as de cálcio corrigido nos grupos 1º Ano CB ($r=-0,61$, $p<0,05$) e 5º Ano CB ($r=-0,62$, $p<0,05$) (Figura 39). As associações entre dosagens de PTH com a massa óssea do 1/3 do antebraço e com a taxa de cálcio, respectivamente, $R^2=0,23$ e $R^2=0,24$ foram mantidas após ajustes, $p<0,05$ (Tabela 12).

Houve correlação positiva entre as taxas circulantes de 25(OH)D dos três grupos estudados com a DMO do quadril total ($r=0,28$, $p<0,05$) (Tabela 12), e essa associação se manteve após análise de regressão linear simples e com ajuste por idade e peso, $R^2=0,061$ e $R^2=0,034$, respectivamente, $p<0,05$ (Tabela 12). A 25(OH)D também se correlacionou positivamente com a DMO 1/3 do rádio no grupo 5º Ano CB ($r=0,65$, $p<0,05$) (Figura 40), bem como com a taxa circulante de cálcio corrigido no grupo 5º Ano CB ($r=0,52$, $p<0,05$) (Tabela 12). Convém salientar que o CTX se correlacionou de maneira negativa no grupo 5º Ano CB com a DMO L1-L4 ($r=-0,47$, $p<0,05$) (Figura 41) e a DMO L3 ($r=-0,54$, $p<0,05$).

Os resultados mostraram correlação positiva entre insulina no grupo 1º Ano CB, com TAV ($r=0,48$, $p<0,05$), peso atual ($r=0,55$, $p<0,05$) e LIH ($r=0,58$, $p<0,05$). Houve associação positiva entre insulina e LIH nas regressões lineares simples e ajustada por peso e idade ($R^2=0,062$ e $R^2=0,045$, respectivamente – $p<0,05$).

A adiponectina se correlacionou negativamente no grupo 5º Ano CB com o TAV ($r=-0,47$, $p<0,05$) e as porcentagens de gordura corporal ($r=-0,47$, $p<0,05$) (Figura 42), de peso perdido ($r=-0,60$, $p<0,05$) e porcentagem de peso perdido ($r=-0,6$, $p<0,05$). Houve associação negativa entre a adiponectina, porcentagem de peso perdido antes e após o ajuste por peso e idade nas análises de regressão linear $R^2=0,23$ e $R^2=0,19$, respectivamente, e $p<0,05$ (Tabela 12). E associação negativa entre a adiponectina o TAV antes e após o ajuste por peso e idade nas análises de regressão linear $R^2=0,08$ e $R^2=0,05$, respectivamente, e $p<0,05$ (Tabela 12).

Foi quantificada a AMO (total, saturada e insaturada) e verificada a sua relação com massa óssea, adiposidade visceral e hepática nos grupos operados e Controle. Não se constatou uma correlação entre a adiposidade subcutânea, visceral e intra-hepática com todos os compartimentos da AMO.

A AMOT não apresentou correlação significativa com a DMO L3 em nenhum grupo avaliado (Figura 50 e Tabela 12). Por outro lado, a AMOT teve correlação positiva com os triglicerídeos no grupo 1º Ano CB ($r=0,67$, $p<0,05$) (Figura 44).

Por sua vez, a AMOS obteve correlação negativa com a DMO L3 no conjunto dos três grupos avaliados ($r=-0,33$, $p<0,05$) e na regressão linear simples, notou-se associação negativa da AMOS com a DMO L3 ($R^2=0,96$, $p<0,05$) (Figura 51 e Tabela 12). Houve correlação positiva da AMOS com os triglicerídeos séricos no grupo 1º Ano CB ($r=0,55$, $p<0,05$) (Figura 45) e tendência de associação positiva com os triglicerídeos séricos ($R^2=0,96$, $p<0,05$) (Tabela 12). Quanto a concentração sérica de colesterol total, houve correlação positiva com a AMOS no conjunto de todos os grupos ($r=0,36$, $p<0,05$) e com o grupo Controle ($r=0,42$, $p<0,05$) (Figura 46), apresentando associação positiva destes parâmetros, AMOS e Colesterol total, na regressão linear simples ($R^2=0,112$, $p<0,05$) (Tabela 12).

Cumprir dizer que a AMOI não apresentou correlação com a DMO L3 (Figura 52 e Tabela 12).

Figura 35 – Correlação entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm²) e o peso (kg)*

*Todos os grupos: $r=0,32$, $p<0,05$.

Figura 36 – Correlação entre a DMO do quadril total (g/cm²) e o peso (kg)*

*Todos os grupos: $r=0,32$, $p<0,05$.

Figura 37 – Correlação entre a DMO do colo do fêmur (g/cm²) e o peso (kg)*

*Todos os grupos: $r=0,32$, $p<0,05$.

Figura 38 – Correlação entre a DMO do antebraço 33% (g/cm²) e a taxa circulante do PTH (pg/mL)*

*5º Ano CB: $r=-0,61$, $p<0,05$.

Figura 39 –Correlação entre a taxa sérica do Cálcio total corrigido (mg/dL) e o paratormônio(pg/mL)*
 *1º Ano CB: $r=-0,61$, $p<0,05$; 5º Ano CB: $r=-0,62$, $p<0,05$.

Figura 40 – Correlação entre a DMO do antebraço 33% (g/cm²) e a taxa circulante de 25-hidroxivitamina D (ng/mL)*
 *5ºAno CB: $r=0,65$, $p<0,05$.

Figura 41 – Correlação entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm²) e a taxa circulante de CTX (ng/mL)*
 *5º Ano CB: $r=-0,47$, $p<0,05$.

Figura 42 – Correlação entre a gordura (%) e a taxa circulante de adiponectina (ng/mL)*
 *5º Ano CB: $r=-0,47$, $p<0,05$.

Figura 43 – Correlação entre a DMO L3 (g/cm²) e a AMO

Figura 44 – Correlação entre a taxa circulante de triglicérides (mg/dL) e a AMOT*

*1º Ano CB: $r=+0,67$, $p<0,05$.

Figura 45 – Correlação entre a taxa circulante de triglicérides(mg/dL) e a AMOS*
 *1º Ano CB: $r=0,55$, $p<0,05$.

Figura 46 – Correlação entre a taxa sérica de Colesterol total (mg/dL) e a AMOS*
 * todos os grupos: $r=0,36$, $p<0,05$ e Controle: $r=0,42$, $p<0,05$

Tabela 12 – Regressão linear simples e ajustada para peso e idade.

ASSOCIAÇÕES	Modelo 1*					Modelo 2**				
	ESTIMATIVA	EP	Valor t	p-valor	R²	ESTIMATIVA	EP	Valor t	p-valor	R²
MMT X IMC	974,325	113,41	8,59	<0,0001	0,598	986,341	111,885	8,82	<0,0001	0,61
PTH X CÁLCIO CORRIGIDO	-24,56	6,146	-4	0,0002	0,23	-22,912	6,246	-3,67	0,0006	0,2488
PTH X DMO 1/3 RÁDIO	-39,175	47,784	-0,82	0,4163	0	-92,147	49,271	-1,87	0,0677	0,1007
25OHVITD X DMO QT	25,788	12,539	2,06	0,0451	0,061	30,119	13,9	2,17	0,0353	0,034
25OHVITD X CÁLCIO CORRIGIDO	2,782	3,876	0,72	0,4764	0	3,031	4,067	0,75	0,4598	0
25OHVITD X DMO 1/3 RADIO	27,446	26,195	1,05	0,2999	0,002	31,017	29,143	1,06	0,2926	0
LEPTINA X VAT	0,004	0,001	3,74	0,0005	0,209	0,003	0,001	2,46	0,0178	0,256
LEPTINA X LIH	3,223	1,223	2,47	0,0171	0,094	2,066	1,188	1,74	0,0887	0,21
LEPTINA X FMI	0,386	0,326	1,18	0,2428	0,008	0,012	0,365	0,03	0,9734	0,117
ADIPONECTINA X VAT	-0,002	0,001	-2,35	0,023	0,086	-0,003	0,001	-2,24	0,0304	0,054
INSULINA X LIH	0,597	0,288	2,07	0,0435	0,062	0,662	0,301	2,2	0,033	0,045
INSULINA X FMI	0,145	0,076	1,9	0,0636	0,052	0,248	0,088	2,83	0,007	0,107
VAT X IMC	107,818	51,884	2,08	0,043	0,062	93,616	49,561	1,98	0,06	0,155
AMOT D DMO L3	-29,6	17,74	-1,67	0,101	0,035	-21,853	16,525	-1,32	0,1924	0,272
AMOT X TRIG	0,112	0,074	1,5	0,138	0,025	-0,016	0,073	-0,22	0,8232	0,246
AMOS X DMO L3	-19,177	7,631	-2,51	0,0153	0,096	-11,726	6,677	1,76	0,0856	0,398
AMOS X TRIG	0,058	0,033	1,78	0,0814	0,042	-0,008	0,03	-0,26	0,793	0,36
AMOS X COLESTEROL T.	0,081	0,030	2,7	0,0095	0,112	0,033	0,027	1,22	0,2293	0,378
AMOI X TRIG	-0,005	0,006	-0,89	0,3787	0	-0,008	0,03	-0,26	0,793	0,36

*Modelo 1: Regressão linear simples

**Modelo 2: Regressão Linear ajustada por peso e idade

Fonte: Elaboração da autora.

Na sequência serão apresentados os gráficos de dispersão, com os dados de associação significativa:

Figura 47 – Associação (regressão linear ajustada para a idade e peso) entre a DMO da coluna lombar (L1-L4) (g/cm²) e o peso (kg)*
* $R^2=0,071$, $p<0,05$ (Tabela 13).

Figura 48 – Associação (regressão linear ajustada para a idade) entre a DMO L3 (g/cm²) e o peso (kg)*
* $R^2=0,037$, $p<0,05$ (Tabela 13).

Figura 49 – Associação (regressão linear ajustada para a idade) entre a DMO do quadril total (L1-L4) (g/cm²) e o peso (kg)*
 * $R^2=0,076$, $p<0,05$ (Tabela 13).

Figura 50 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm³) e a AMOt*
 * $p=0,768$ (Tabela13).

Figura 51 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm³) e a AMOS*
 *R²=0,096, p<0,01(Tabela 13).

Figura 52 – Associação (regressão linear simples) entre a DMO L3 (g/cm³) e a AMOI*
 *p<0,307 (Tabela13).

5 DISCUSSÃO

Desde o último século, a silhueta corporal do ser humano mudou significativamente, passando a apresentar alargamento nas linhas de delimitação. Essa mudança reflete o aumento da incidência de obesidade e marca a capacidade de armazenamento da energia do tecido adiposo quando existe desequilíbrio positivo entre consumo e gasto energético. Nesse sentido, os transtornos fisiológicos associados à obesidade geram inflamação, alterações metabólicas e proliferação celular, que servem como base para o desencadeamento das principais causas de mortalidade: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e câncer.

Na ausência de abordagem clínica eficaz para prevenção e tratamento da obesidade, o manejo cirúrgico tem sido capaz de propiciar a perda de peso em longo prazo e reduzir a taxa de morbidade e mortalidade nos indivíduos com obesidade grave. A relação entre obesidade e o esqueleto é diferente das que existem entre outros órgãos e sistemas, dado que o peso tem efeito positivo sobre a massa óssea e, por esse meio, parece ter ação esquelética benéfica.

Contudo, estudos epidemiológicos mostraram que a taxa de fratura em obesos é maior ou igual à observada na população com peso normal, indicando provavelmente que há prejuízo de qualidade óssea na obesidade (HERMOSILLA et al., 2012; PREMAOR et al., 2010). Ademais, a perda de peso rápida e acentuada provocada pela CB leva à queda significativa de DMO (PEREIRA et al., 2007), com a probabilidade de não otimizar a condição óssea de obesos. Embora não conclusivos, os dados na literatura sugerem que a CB, em longo prazo, aumenta o risco de fraturas. Os mecanismos envolvidos com esses processos ainda estão sendo pesquisados (YU et al., 2017) – nesta investigação foi documentada uma fratura em cada grupo operado (1º Ano CB e 5º Ano CB).

O presente estudo reafirma vários aspectos interessantes relativos à linha de investigação supracitada, os resultados dão suporte a dados anteriores que mostram os benefícios metabólicos da CB. A CB propicia perda de peso mantida e os indivíduos que diminuem o peso passam a apresentar perfil mais saudável de distribuição de gordura corporal, bem como exibem deposição de gordura hepática semelhante à de pessoas com peso normal (FRIKKE-SCHMIDT et al., 2016). Os efeitos metabólicos positivos são precoces e mantidos em longo prazo, pois são observados tanto no grupo com um ano de cirurgia como no grupo submetido à CB há cinco anos.

Paralelamente, esta pesquisa chama a atenção para aspectos referentes ao comprometimento ósseo dos indivíduos submetidos à CB. Os dados confirmam resultados anteriores da literatura ao mostrarem o efeito positivo da obesidade sobre a massa óssea: quando

avaliado o conjunto de pessoas dos três grupos (Controle, 1º Ano CB e 5º Ano CB), houve correlação positiva do peso com a DMO, e essa influência se manteve na regressão linear ajustada pela idade. Nesses termos, o período de um ano após a cirurgia bariátrica foi insuficiente para que o valor da massa óssea de obesos operados se assemelhasse ao de indivíduos com peso normal, mesmo em condições de elevada taxa de reabsorção óssea. Em longo prazo (cinco anos), a massa óssea de sujeitos submetidos à CB se assemelha à de indivíduos controles com peso normal, em que ainda mantêm elevada taxa de reabsorção óssea.

Quando observamos a taxa de DMO/peso, o efeito deletério ósseo da perda de peso vai além do esperado para um ajuste relacionado ao peso. Os indivíduos com intervalo cirúrgico de cinco anos apresentam taxa de DMO/peso corporal significativamente menor que o grupo obeso operado há apenas um ano.

Acerca da influência do baixo peso na massa óssea, foram descritos em pacientes com anorexia nervosa a redução de massa óssea e o risco aumentado de fraturas, devido a múltiplas adaptações hormonais e ao processo de desnutrição presente nessa patologia (FAZELI; KLIBANSKI, 2014). Em outra situação ressaltou-se o impacto negativo da perda de peso na massa óssea em indivíduos não obesos submetidos à restrição calórica por dois anos, resultando em uma diminuição significativa de 2% de massa óssea no colo do fêmur e L1-L4, com incremento de marcadores de reabsorção e queda de marcadores de formação (VILLAREAL et al., 2016). Nessas duas condições clínicas de restrição calórica, observa-se a redução de massa óssea nos estados de perda de peso, o que pode ser em parte uma adaptação fisiológica pela perda do efeito mecânico positivo no metabolismo ósseo (SCHAFFER, 2016).

Sendo o peso um fator determinante da massa óssea, há grande interesse nos efeitos da perda de peso rápida sobre o tecido ósseo. Na CB existe uma substancial e rápida perda de peso, o que minimiza as complicações da obesidade. Entretanto, esse tratamento pode ocasionar efeitos deletérios no metabolismo ósseo, como a perda de massa óssea e aumento de risco de fraturas por diversos fatores (LIU et al., 2016). Tais efeitos são multifatoriais e têm, como mecanismos propostos, a perda da influência do peso, as alterações em hormônios intestinais, a deficiência de vitamina D e o hiperparatireoidismo secundário a redução de absorção de cálcio.

Sob esse viés, a AMO tem um comportamento distinto dos demais sítios de tecido adiposo branco, em que permanece estável no primeiro ano e apresenta expansão expressiva apenas no grupo com cinco anos de CB. Possivelmente, o aumento de AMO reflete em longo prazo o estado de restrição alimentar, o que favorece a adipogênese na medula óssea, ao invés da formação óssea.

Diversos mecanismos contribuem para a perda óssea após a CB, uma vez que alterações no metabolismo mineral podem se desenvolver por diversas vias – a limitação da ingestão e a redução da absorção de cálcio, por exemplo, são duas ocorrências esperadas no indivíduo submetido à CB. A absorção de cálcio dependente de vitamina D ocorre no duodeno e na região proximal do jejunal, áreas intestinais intencionalmente excluídas no procedimento cirúrgico da técnica Y-de-Roux. Também, a diminuição de produção de ácido clorídrico dificulta o aproveitamento de cálcio da dieta.

No presente estudo, a taxa circulante de cálcio corrigido foi semelhante nos três grupos. Todavia, o cálcio sérico não é um parâmetro sensível para detectar ingesta e/ou absorção inadequada de cálcio. O hiperparatireoidismo secundário é uma adaptação rápida que visa corrigir a tendência de hipocalcemia, o que otimiza a absorção de cálcio, poupa a perda de cálcio urinário e aumenta o fluxo desse íon do esqueleto para o líquido extracelular (LIU et al., 2016; SCHAFER et al., 2015a). Apenas no grupo com cinco anos de cirurgia se nota uma taxa circulante de PTH significativamente superior à dos outros dois grupos, podendo sugerir um estado de adaptação osteomíneral, como mencionado acima. Lembrando também que nos primeiros anos pós cirúrgicos dos pacientes que estavam no 5º ano de CB, ainda não era conduta de rotina do ambulatório de cirurgia do HC – FMRP USP a dose de manutenção de carbonato de cálcio, que atualmente é.

Ao avaliar a correlação negativa do PTH com a DMO 1/3 do antebraço – um sítio não dependente de peso –, constatou-se a influência do hiperparatireoidismo secundário no aumento do *turnover* ósseo, provavelmente por diminuição da absorção de cálcio. Nesse caso, o PTH se correlacionou negativamente com o cálcio corrigido nos grupos 1º Ano CB e 5º Ano CB e, após a regressão linear, houve associação negativa entre dois parâmetros (cálcio corrigido e PTH). A elevação mantida de PTH tem um efeito catabólico, o que pode explicar a perda de densidade óssea em estudos em longo prazo de CB (HEWITT et al., 2013).

Enquanto isso, no grupo com um ano de CB, ao invés de PTH elevado, há aumento dos níveis séricos de 25-OHD – embora não seja um achado unânime, outros estudos reportaram achado semelhante. A justificativa sugerida é de que a redução drástica de tecido adiposo libera a vitamina D armazenada, permitindo a síntese do principal metabólito circulante da vitamina D (LESPESSAILLES; TOUMI, 2017; PEREIRA et al., 2007).

O tecido adiposo é fonte significativa de peptídeos que têm funções em diversos órgãos e sistemas. A leptina e a adiponectina receberam intensa atenção nos últimos anos devido às suas ações no controle do apetite, no gasto energético e na sensibilização insulínica. Os valores séricos dos dois peptídeos não diferiram significativamente entre os grupos investigados.

Certamente, tais resultados decorrem da perda acentuada de peso experimentada pelos dois grupos submetidos à CB, o que, de um lado, reduz o índice de leptina e, de outro, aumenta o nível circulante de adiponectina. Em concordância com os resultados de adiponectina, os grupos Controle, 1º Ano CB e 5º Ano CB não demonstraram diferenças significativas quanto às taxas séricas de glicose e insulina, bem como nos valores de HOMA-IR. Esses dados coadunam com os resultados obtidos em estudos anteriores, que mostram o grande benefício metabólico obtido com a CB em curto e longo prazo (SJÖHOLM et al., 2016).

O papel da leptina e da adiponectina sobre o tecido ósseo é complexo e pouco compreendido. Trabalhos desenvolvidos por Karsenty e Oury (2010) são um marco nesta linha de investigação e ressaltam, por diversos meios, que a leptina age por ação central, ativando o sistema nervoso simpático, pelo qual inibe a formação óssea. Em contrapartida, outras pesquisas salientam que a leptina pode agir diretamente em osteoblastos, estimulando a formação óssea. Estudos clínicos mostram uma associação positiva entre leptina e massa óssea, algo que não foi constatado em outras investigações e está em concordância com os dados atuais (MOTYL et al., 2017).

De forma semelhante à leptina, a literatura é controversa quanto à ação óssea da adiponectina. Existem dados experimentais que indicam o efeito direto da adiponectina estimulando osteoblastos, enquanto estudos clínicos mostram dados variáveis quanto à associação entre taxa sérica de adiponectina e massa óssea. Como mencionado acima, a aproximação dos valores de adiponectina e leptina entre os três grupos, provocada pela perda de peso, possivelmente exerceu um impacto sobre a relação entre leptina e adiponectina com a massa óssea (NAOT; MUSSON; CORNISH, 2017).

Tanto a quantidade de massa gorda quanto a distribuição de gordura têm forte impacto sobre o metabolismo energético no ser humano. O acúmulo de gordura visceral é reconhecidamente gerador de resistência insulínica e associado à doença cardiovascular. Além disso, adipócitos viscerais apresentam maior atividade lipolítica, liberando ácidos graxos livres, o que propicia a deposição ectópica de gordura. De fato, a CB tem forte papel opositor às condições deletérias presentes na obesidade, mitigando a resistência insulínica e até mesmo as alterações de tolerância à glicose.

Benefícios metabólicos são observados antes da perda significativa de peso, indicando que alterações hormonais precoces são, pelo menos em parte, responsáveis pela reversão dos distúrbios metabólicos. Os dados do presente estudo sugerem que sujeitos submetidos à CB tendem a um perfil de distribuição de gordura mais saudável, ou seja, a tela subcutânea é significativamente maior que a do grupo Controle, a despeito valores de TAV que não diferiram

entre os indivíduos Controles eutróficos e os indivíduos operados ainda obesos (1º Ano CB e 5º Ano CB). Cumpre ainda citar que pessoas submetidas à CB apresentaram valores de LIH semelhantes aos dos voluntários do grupo Controle corroborando com esse padrão de melhor composição corporal após CB.

O ambiente de normalidade metabólica é notado pela presença de taxa sérica normal de insulina, bem como do índice HOMA-IR. Além disso, o presente estudo mostra que os níveis de grelina nos indivíduos submetidos à CB são significativamente menores que nos controles. Há um aspecto relevante que favorece a perda de peso em pacientes submetidos à CB por técnica de Y-de-Roux: a manutenção, em baixas concentrações, desse hormônio orexígeno.

Ao avaliarem indivíduos com síndrome do intestino curto, Parreiras e Silva et al. (2018) mostraram que há uma adaptação, além de sustentar valores normais das incretinas GLP1 e GIP. Na SIC ocorre a hiperplasia de células produtoras das incretinas no intestino remanescente, mantendo a secreção desses hormônios importantes para homeostase metabólica. Portanto, a conservação de valores baixos de grelina em pacientes submetidos à CB por técnica de Y-Roux deve favorecer a manutenção da perda de peso e dos benefícios no metabolismo energético (VINCENT; LE ROUX, 2008).

A resistência a leptina sugerida em outros estudos pela presença de altos valores de leptina e pacientes obesos, não foi vista nesta população ainda obesa (1º Ano CB e 5º Ano CB), o que corroborou com achados prévios de normalização da leptinemia após CB, inclusive os valores de leptina encontrados não diferiram entre os grupos obesos cirúrgicos e o grupo Controle eutrófico (MECHANICK ET AL, 2017; O'ROURKE ET AL 2018)

Em conformidade com dados anteriores, não se observou correlação entre parâmetros usualmente associados à resistência insulínica, como níveis séricos de insulina, HOMA-IR, quantidade de tecido adiposo visceral e de LIH com massa óssea no grupo estudado. De Paula et al. (2015) verificaram que mulheres não diabéticas, mas com ampla variação de IMC, possuem relação positiva entre insulina, tecido adiposo visceral e LIH, mas não entre insulina e massa óssea (DE PAULA et al., 2015). Mais recentemente, não foi constatada relação entre massa óssea com níveis séricos de insulina e valores de HOMAR-IR em indivíduos com peso normal, obesos e com diabetes mellitus (DE ARAÚJO et al., 2017).

Ao contrário desses postulados, Russel et al. (2010) notaram uma relação negativa entre a taxa de TAV/TAS com a massa óssea em adolescentes obesas. Há de se ressaltar que os dados obtidos por eles não são diretamente comparáveis, tendo em vista a idade do grupo avaliado. Além disso, Lima et al. (2016) observaram recentemente que indivíduos com resistência insulínica grave e diagnóstico de síndrome de Berardinelli não apresentam prejuízo de massa

óssea. A massa óssea nesses sujeitos é elevada, indicando que a resistência insulínica não afeta negativamente a massa óssea (DE ARAÚJO et al., 2017; LIMA et al., 2016; DE PAULA et al., 2015; RUSSELL et al., 2010).

A grelina, hormônio expresso no estômago e que tem efeito estimulante do apetite, parece influenciar a remodelação óssea. Diferentemente do que ocorre na perda de peso obtida por restrição alimentar, que eleva os níveis séricos de grelina, a cirurgia com técnica de Y-Roux provoca queda de grelina, como observado no presente estudo (MEEK et al., 2016). Investigações *in vitro* sugerem que a grelina tem efeito estimulante sobre osteoblastos, e inibitório, sobre osteoclastos. Em estudo clínico, tais dados não foram constatados, o que está em concordância com a atual pesquisa, em que não foi notada uma relação entre massa óssea e grelina (KHOR; WEE; BALDOCK, 2013).

Os dados do presente estudo indicam que os benefícios metabólicos obtidos com a CB por técnica de Y-Roux não se estendem ao tecido ósseo. Esse aspecto não é nitidamente verificado no primeiro ano após a cirurgia, tendo em vista que a massa óssea nesse período ainda se encontra no padrão compatível com a obesidade, ou seja, a massa óssea no grupo 1º Ano CB foi maior que a do grupo controle. Ao contrário, os indivíduos após o intervalo de cinco anos da CB apresentaram peso corporal semelhante ao grupo obeso operado há 1 ano, mas massa óssea semelhante ao grupo controle. Estes dados sugerem que em longo prazo há prejuízo de manutenção da massa óssea. Os dados de marcadores bioquímicos de remodelação óssea dão sustentação a esta hipótese. A taxa circulante de CTX, um metabólito que reflete a atividade de reabsorção óssea, se manteve maior nos grupos submetidos à CB, independentemente do tempo de cirurgia. Este padrão não foi observado com o marcador de formação óssea, sugerindo o desacoplamento da remodelação óssea que favorece a perda óssea (UEBELHART, 2016). Além disso, houve correlação negativa entre CTX e a DMO de coluna lombar.

Quanto aos níveis séricos de IGF-1, evidenciaram-se valores significativamente inferiores no grupo 5º Ano CB, em comparação aos grupos 1º Ano CB e Controle. Esses níveis baixos podem ser interpretados como uma consequência do estado catabólico crônico (em longo prazo), induzido pelo procedimento cirúrgico disabsortivo (Y-de-Roux), cenário semelhante ao encontrado em outras patologias de privação crônica, a exemplo da anorexia nervosa (FAZELI; KLIBANSKI, 2014).

Em se tratando do compartimento de AMO, houve diferença significativa entre todos os grupos, com o maior conteúdo de adiposidade presente no grupo 5º Ano CB – essa informação sobre uma população em longo prazo ainda não tinha sido citada na literatura. O

estudo-piloto longitudinal de Schafer et al. (2015), com reavaliação máxima de seis meses após a CB na modalidade disabsortiva (Y-Roux), foi realizado com 11 voluntárias, sendo seis portadoras de diabetes e cinco não diabéticas. Inicialmente, a investigação tinha a hipótese de aumento da AMO após a CB, o que foi encontrado no grupo de voluntárias não diabéticas, ressaltando que os indivíduos com maiores decréscimos de tecido adiposo total apresentaram valores superiores de AMO. No grupo de voluntárias pós-CB portadoras de diabetes, houve redução de AMO, a despeito de um cenário de melhor controle glicêmico após a CB (SCHAFFER et al., 2015).

Bredella et al. (2017) ponderaram sobre a AMO após a CB em um maior tempo de avaliação longitudinal em comparação ao estudo de Schafer et al. (2015), com reavaliação em um ano após procedimento disabsortivo. Eles acompanharam 11 pacientes após Y-Roux e 10 pacientes após CB restritiva (gastrectomia Sleeve), em que somente o grupo da CB de modalidade Sleeve apresentou aumento de AMO em curto prazo. Por sua vez, Ivanska et al. (2017) avaliaram a AMO de 21 pacientes após a CB (7 RYGB e 14 SG) em curto prazo (seis meses), cujos resultados indicaram que não houve aumento de AMO.

Nesses estudos longitudinais pós-CB, houve redução da massa óssea, com maior impacto da CB na modalidade cirúrgica em Y-de-Roux, alteração (e até aumento) na AMO, no que concerne aos indivíduos não diabéticos. Tais eventos ocorreram em um cenário de desbalanço energético: obesidade, deprivação energética pela cirurgia disabsortiva e diabetes mellitus (VELDHUIS-VLUG; ROSEN, 2017).

Este estudo foi um avanço na linha de pesquisa de AMO após CB, pela avaliação em longo prazo e pelo resultado de aumento significativo de AMO no grupo 5º Ano CB, dado que ainda não havia sido descrito na literatura. Tal resultado conduz a hipótese de que a AMO pode visar ao depósito energético em um cenário de inanição relativa/deprivação energética induzidas pelo procedimento disabsortivo de CB, algo amplamente utilizado no tratamento de obesidade. Ademais, ainda não há investigações que avaliem especificamente o constituinte lipídico saturado da AMO após a CB – a presente pesquisa, nesse caso, avaliou quantitativa e qualitativamente a AMO.

Aqui, a avaliação qualitativa da AMO encontrou uma associação negativa da AMOS com a DMO L3 na análise de regressão linear ajustada para peso e idade. Isso corrobora com a hipótese da influência da AMO na massa óssea em pacientes após a CB, especificamente do componente de lipídio saturado da AMO. Cumpre dizer que estudos nas demais populações, no que tange à quantidade de ácidos graxos saturados e insaturados, mostraram que a constituição

da AMO se difere entre indivíduos saudáveis e pacientes osteoporóticos, embora mais investigações sejam necessárias para indicar a significado desses achados.

A proporção dos tecidos adiposos saturados e insaturados no meio ambiente da medula óssea não está totalmente elucidada. Em uma pesquisa sobre a proporção de lipídios em indivíduos saudáveis não obesos, notaram-se maiores níveis de lipídios insaturados no sexo feminino, correlação inversa da DMO e da AMO com a idade, além de forte correlação de lipídios saturados, em comparação aos insaturados (MACIEL et al., 2017).

Yu et al. (2017), avaliaram qualitativamente a AMO de 21 indivíduos obesos incluindo 8 portadoras de diabetes mellito tipo 2. Como resultado, foi notado o incremento da AMO nos indivíduos obesos portadores de diabetes mellito, as custas de lipídios saturados e com baixa proporção de lipídios insaturados (YU et al., 2017).

Adicionalmente, Patsch et al. (2013) quantificaram o conteúdo e a composição da AMO em mulheres pós-menopausa diabéticas e não diabéticas com fraturas por fragilidade. Nos indivíduos com diabetes tipo 2 e fratura, reduziram-se os lipídios insaturados com aumento da quantidade dos lipídios saturados. Os autores sugeriram que, na população de mulheres diabéticas, a alteração de composição lipídica com aumento do componente saturado foi associada a fraturas. Por sua vez, um estudo em portadores de diabetes mellitus encontrou correlação positiva dos lipídios séricos com a AMO vertebral. Essa associação de lipídios séricos e aumento de AMO também foi observada em indivíduos não diabéticos (SLADE et al., 2012)

Assim sendo, os lipídios séricos têm um papel importante na fisiologia óssea. A atuação deles difere pela constituição: por exemplo, a lipoproteína de alta densidade (HDL) possui associação negativa com a AMO e, no componente dos triglicérides, houve associação positiva com a AMO (BREDELLA et al., 2013). Edwards, Hart e Spector (2000) avaliaram o impacto, na DMO, do tratamento hipolipemiante com estatina em pacientes portadores de hipercolesterolemia. Nessa situação, a terapia com estatina para hiperlipidemia foi associada com um incremento da DMO e um risco de fratura reduzido, o que indica um efeito negativo dos níveis de lipídios séricos na saúde óssea.

Quando avaliada em nosso estudo a relação dos lipídios da medula óssea com os lipídios séricos, tanto a AMOt como a AMOS tiveram associação positiva com o colesterol total e com os triglicérides séricos. Tal aspecto está de acordo com estudos anteriores, que relataram que lipídios séricos estão associados à AMO; todavia, essa avaliação foi realizada previamente em outras populações, e não nos pacientes pós-CB (BREDELLA et al., 2013; EDWARDS; HART; SPECTOR, 2000).

Destarte, os dados deste estudo mostraram que pode existir uma relação estreita da AMO com lipídios séricos. Sugere-se que os lipídios séricos tenham relevância na deposição e na extensão da AMO em pacientes pós-CB, além da influência negativa do constituinte saturado da AMO sobre a DMO.

O presente estudo é limitado em alguns aspectos, os indivíduos submetidos a CB não foram avaliados prospectivamente, impedindo uma visão mais apropriada do impacto deste procedimento cirúrgico sobre a evolução da massa óssea. Além disto, o número amostral e pequeno não permitindo em várias avaliações a obtenção de dados claros de diferenciação ou de semelhança entre os grupos. Apesar disto, diversos aspectos fortalecem os dados obtidos; p.ex., os voluntários foram criteriosamente selecionados, excluindo indivíduos que apresentavam outra condição com impacto sobre a massa óssea. Além disto, a metodologia empregada na avaliação de medida de adiposidade é considerada a mais apropriada, ou padrão ouro, para quantificação *in vivo*.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo contribui em diversos aspectos para o avanço do conhecimento sobre o impacto da cirurgia bariátrica sobre o esqueleto. O prejuízo ósseo decorre de múltiplos fatores, incluindo alterações do metabolismo mineral detectada por queda nas taxas circulantes de cálcio e consequente elevação de paratormônio. As taxas circulantes de PTH se relacionam negativamente não só com as taxas séricas de cálcio, mas também com a massa óssea, nesta condição. Em curto e longo prazo a homeostase metabólica óssea parece se alterar, passando a apresentar padrão catabólico, o qual é expresso por aumento significativo do marcado de reabsorção óssea, o CTX.

Ademais, este estudo ampliou conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos no surgimento da complicação óssea pós-cirúrgica, acerca da influência do tecido adiposo da medula na massa óssea. Houve aumento do compartimento de adiposidade na medula óssea, no que concerne aos pacientes submetidos à CB em longo prazo (cinco anos). O incremento de AMO que se instala em longo prazo, possivelmente reflete incremento de adipogênese em detrimento de osteoblastogênese na medula óssea. Adicionalmente, os indivíduos submetidos a CB passam a apresentar maior conteúdo de lipídeos saturados na medula óssea; o qual pode conferir maior fragilidade óssea.

Não houve correlação entre hormônios sistêmicos (insulina, IGF1, PTH, 25(OH)D e grelina), marcadores de remodelação óssea (osteocalcina, CTX) e adipocinas (leptina, adiponectina) com a massa óssea.

Finalmente, os dados obtidos estimulam a realização de outros estudos para avaliação de mecanismo adicionais responsáveis pelo prejuízo de manutenção da massa óssea em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica. No entanto, os dados permitem propor que maiores cuidados quanto ao tratamento de suporte nutricional que permitam não só a oferta mas a efetiva absorção intestinal de cálcio pode mitigar a perda de massa óssea. Além disto, é preciso que se desenvolva forma de reposição energética que permita o anabolismo ósseo, ao invés da adipogênese da medula óssea.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, T. D. et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 12, p. 1143-1155, 2017.
- ANVEDEN, Å. et al. Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects study. **Gynecologic Oncology**, v. 145, n. 2, p. 224-229, 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 196, de 1996**. Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
- BREDELLA, M. A. et al. Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 6, p. 2129-2136, 2009.
- BREDELLA, M. A. et al. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. **Radiology**, v. 269, n. 2, p. 534-541, 2013.
- BREDELLA, M. A. et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. **Bone**, v. 95, p. 85-90, 2017.
- BRZOZOWSKA, M. M. et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. **Obesity Reviews**, v. 14, n. 1, p. 52-67, 2013.
- COMPSTON, J. E. et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: Glow. **American Journal of Medicine**, v. 124, n. 11, p. 1043-1050, 2011.
- DE ARAÚJO, I. M. et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 1, p. 21-30, 2017.
- DE PAULA, F. J. A.; DE ARAÚJO, I. M.; CARVALHO, A. L.; ELIAS JR., J.; SALMON, C. E.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H. The relationship of fat distribution and insulin resistance with lumbar spine bone mass in women. **Plos One**, [s.n.], p. 1-10, 2015.
- DE PAULA, F. J. A.; ROSEN, C. J. Structure and function of Bone Marrow Adipocytes. **Comprehensive Physiology**, v. 8, p. 315-349, Jan. 2018.
- EDWARDS, C. J.; HART, D. J.; SPECTOR, T. D. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women reassessing artificial bowel sphincters for personal use only. **The Lancet**, v. 355, p. 2218-2219, 2000.
- EFFECTS, H. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.
- FAZELI, P. K.; KLIBANSKI, A. Anorexia nervosa and bone metabolism. **Bone**, v. 66, p. 39-

45, 2014.

FISHBEIN, M. H. et al. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. **Magnetic Resonance Imaging**, v. 15, n. 3, p. 287-293, 1997.

FRIKKE-SCHMIDT, H.; ROURKE, R. W.; LUMENG, C. N.; SANDOVAL, D. A.; SEELEY, R. J. Does bariatric surgery improve adipose tissue function? **Obesity Reviews**, [s. n.], p. 795-809, Sept. 2016.

GIMBLE, J. M. Leptin's balancing act between bone and fat. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 8, p. 1694-1697, 2011.

HAGE, M. P.; FULEIHAN, G. E. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 2, p. 423-439, Feb. 2014.

HATIPOGLU, H. G. et al. Quantitative and diffusion MR imaging as a new method to assess osteoporosis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 28, n. 10, p. 1934-1937, Nov./Dec. 2007.

HERMOSILLA, E.; PRIETO-ALHAMBRA, D.; PREMAOR, M. O.; FINA AVILÉS, F.; MARTINEZ-LAGUNA, D.; CARBONELL-ABELLA, C.; NOGUÉS, X.; COMPSTON, J. E.; DIEZ-PÉREZ, A. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 2, p. 294-300, 2012.

HEWITT, S. et al. Secondary hyperparathyroidism, vitamin D sufficiency, and serum calcium 5 years after gastric bypass and duodenal switch. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 3, p. 384-390, 2013.

IVASKA, K. K. et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. **Bone**, v. 95, p. 47-54, 2017.

JERGAS, M.; GENANT, H. K. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 12, p. 1649-1662, 1993.

KARSENTY, G.; OURY, F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 11, p. 4795-4801, 2010.

KHOR, E. C.; WEE, N. K. Y.; BALDOCK, P. A. Influence of hormonal appetite and energy regulators on bone. **Current Osteoporosis Reports**, v. 11, n. 3, p. 194-202, 2013.

LESPESSAILLES, E.; TOUMI, H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 10, p. 1086-1094, 2017.

LIMA, J. G. et al. Conversations between insulin and bone: potential mechanism of high bone density in patients with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. **Medical Hypotheses**, v. 97, p. 94-97, 2016.

LIU, C. et al. Changes in bone metabolism in morbidly obese patients after bariatric surgery: a

meta-analysis. **Obesity Surgery**, v. 26, n. 1, p. 91-97, 2016.

MACIEL, J. G. et al. Marrow fat quality differences by sex in healthy adults. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 20, n. 1, p. 106-113, 2017.

MALDONADO-RUIZ, R.; FUENTES-MERA, L.; CAMACHO, A. Central modulation of neuroinflammation by neuropeptides and energy-sensing hormones during obesity. **BioMed Research International**, v. 2017, [n.p.], 2017.

MARQUES-LOPES, I. et al. Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.

MECHANICK, J. I.; ZHAO, S.; GARVEY, W. T. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. **Global Heart**, s.n., p. 1-15, 2017.

MEEK, C. L. et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. **Peptides**, v. 77, p. 28-37, 2016.

MOTYL, K. J.; GUNTUR, A. R.; CARVALHO, A. L.; ROSEN, C. J. Energy metabolism of bone. **Toxicologic pathology**, v. 45, [n.p.], 2017.

NAOT, D.; MUSSON, D. S.; CORNISH, J. The activity of adiponectin in bone. **Calcified Tissue International**, v. 100, n. 5, p. 486-499, 2017.

R. O'ROURKE, G. JOHNSON, J. Q. PURNELL ET AL. Serum biomarkers of inflammation and adiposity in the LABS cohort: associations with metabolic disease and surgical outcomes. **International Journal of Obesity**, 2018

PATSCH, J. M. et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 8, p. 1721-1728, 2013.

PEREIRA, F. A.; FOSS, M. C.; PAULA, F. J.; DE CASTRO, J. A. Impact of marked weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 509-517, 2007.

PRADHAN, G.; SAMSON, S. L.; SUN, Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 16, n. 6, p. 619-624, 2013.

PREMAOR, M. O. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 2, p. 292-297, 2010.

QASIM, A. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. **Obesity Reviews**, n. 1, p. 1-29, 2017.

RUSSELL, M. et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 3, p. 1247-1255, 2010.

SCHAFER, A. L. et al. Intestinal calcium absorption decreases dramatically after gastric bypass

surgery despite optimization of vitamin D status. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 8, p. 1377-1385, 2015a.

SCHAFER, A. L.; LI, X.; SCHWARTZ, A. V.; TUFTS, L. S.; WHEELER, A. L.; GRUNFELD, C.; STEWART, L.; ROGERS, S. J.; CARTER, J. T.; POSSELT, A. M.; BLACK, D. M.; SHOBACK, D. M. Changes in vertebral bone marrow fat and bone mass after gastric bypass surgery: a pilot study. **Bone**, v. 74, p. 140-145, 2015b.

SCHAFER, A. L. Decline in bone mass during weight loss: a cause for concern? **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 1, p. 36-39, 2016.

SELLAYAH, D.; CAGAMPANG, F. R.; COX, R. D. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. **Endocrinology**, v. 155, n. 5, p. 1573-1588, 2014.

SJÖHOLM, K. et al. Weight change-adjusted effects of gastric bypass surgery on glucose metabolism: 2- and 10-year results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. **Diabetes Care**, v. 39, n. 4, p. 625-631, abr. 2016.

SJÖSTRÖM, L. et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. **Jama**, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215166>>. Acesso em: 20 maio 2018.

SJÖSTRÖM, L.; LINDROOS, A.-K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S.; LARSSON, B.; NARBRO, K.; SJÖST, C. D. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 26, p. 1045-1057, 2009.

SJÖSTRÖM, L.; NARBRO, K.; SJÖSTRÖM, D.; KARASON, K.; LARSSON, B.; WEDEL, H.; LYSTIG, T.; SULLIVAN, M.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; NÄSLUND, I.; OLBERS, T.; STENLÖF, K.; TORGERSON, J.; ÅGREN, G.; CARLSSON, L. M. S. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 2301-2303, 2007.

SLADE, J. M. et al. Human bone marrow adiposity is linked with serum lipid levels not T1-diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2012.

STEIN, E. M.; SILVERBERG, S. J. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences and management. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 2, n. 2, p. 165-174, 2014.

THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight fact sheets**, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 10 maio 2018.

UEBELHART, B. Effects of bariatric surgery on bone. **Joint Bone Spine**, v. 83, n. 3, p. 271-275, 2016.

VELDHUIS-VLUG, A. G.; ROSEN, C. J. Clinical implications of bone marrow adiposity. **Journal of Internal Medicine**, v. 283, n. 2, p. 121-139, 2017.

VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 6, p. 341-350, 2012.

VESTERGAARD, P. et al. Patients with eating disorders: a high-risk group for fractures. **Orthopaedic Nursing**, v. 22, n. 5, p. 325-331, 2003.

VILLAREAL, D. T. et al. Effect of two-year caloric restriction on bone metabolism and bone mineral density in non-obese younger adults: a randomized clinical trial. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 1, p. 40-51, 2016.

VINCENT, R. P.; LE ROUX, C. W. Changes in gut hormones after bariatric surgery. **Clinical Endocrinology**, v. 69, n. 2, p. 173-179, 2008.

YU, E. W.; LEE, M. P.; LANDON, J. E.; LINDEMAN, K. G.; KIM, S. C. Fracture risk after bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 32, n. 6, p. 1229-1236, 2017.

ANEXOS

Figura 7 – Taxa circulante de 25-hidroxivitamina D dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB, $p < 0,05$.

Figura 8 – Taxa circulante de paratormônio dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 5º Ano CB > grupos Controle e 1º Ano CB.

Figura 9 – Taxa circulante de IGF-I dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 5º Ano CB < grupos Controle e 1º Ano CB.

Figura 10 – Taxa circulante de CTX dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo 1º Ano CB > grupos Controle e 5º Ano CB e o grupo 5º Ano CB > grupo Controle.

Figura 10 – Taxa circulante de Grelina dos indivíduos dos grupos estudados
*: grupo Controle > grupos 5º Ano CB e 1º Ano CB, $p < 0,05$.

Ofício do Comitê de Ética do HC-FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 10 de julho de 2014

Ofício nº 2387/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 9788/2014

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"CONSEQUÊNCIAS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM CURTO (1 ANO) E LONGO (5 ANOS) PRAZO SOBRE O TECIDO ÓSSEO, ADIPOSEO E MUSCULAR/REGULARIZAÇÃO DO BIORREPOSITÓRIO DA PESQUISA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 389ª Reunião Ordinária realizada em 07/07/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de guarda de material biológico.**

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas-Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA
MARIA AUGUSTA VIANA S. D. ALENCAR
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

Termo de consentimento – autorização para participar em projeto de pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR EM PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO: CONSEQUÊNCIAS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM CURTO (1ANO) E LONGO (5ANOS) PRAZO SOBRE O TECIDO ÓSSEO: INTERRRELAÇÕES ENTRE OS TECIDOS ÓSSEO, ADIPOSO E MUSCULAR.

DATA DO CONSENTIMENTO

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula

NOME DO VOLUNTÁRIO:

O (a) senhor(a) está sendo convidado para ser voluntário em um estudo de pesquisa clínica. Os estudos de pesquisa clínica incluem apenas pessoas que aceitam participar voluntariamente. A decisão de participação na pesquisa deverá ser feita após o (a) senhor(a) ter pleno conhecimento sobre os riscos e benefícios envolvidos e então tomar uma decisão que lhe seja adequada. Este processo é conhecido como consentimento informado. Por favor, reflita para tomar uma decisão.

O (a) senhor(a) está sendo convidado para participar deste estudo porque o (a) senhor(a) preenche os critérios de inclusão da pesquisa.

POR QUE ESTE ESTUDO SERÁ REALIZADO?

Esta pesquisa está sendo feita para avaliar a Densidade Mineral Óssea após a cirurgia bariátrica. O objetivo é avaliar o impacto que a perda de peso rápida induzida por cirurgia bariátrica na Densidade Mineral Óssea.

QUANTOS INDIVÍDUOS FARÃO PARTE DESTE ESTUDO CLÍNICO?

Serão formados por 3 grupos de 25 indivíduos cada, sendo 1 formado por pessoas normais que não realizaram a cirurgia bariátrica (grupo controle), outro por pacientes do 1 ano de cirurgia bariátrica e outro grupo no 5 ano da cirurgia bariátrica. Os indivíduos do grupo controle serão selecionados entre pessoas que compõem as comunidades do HCFMRP-USP e da FMRP-USP (alunos, funcionários, médicos, professores). Os pacientes com Diabetes mellitus serão selecionados no ambulatório de Diabetes do CSE da Rua Cuiabá da HCFMRP-USP.

O QUE ESTÁ ENVOLVIDO NESTE ESTUDO?

Se o (a) senhor(a) participar deste estudo clínico, será colhido uma pequena quantidade de sangue (8 colheres de chá ou 5-40ml) de sangue da veia de seu braço. Isto envolve uma picada com agulha na veia do seu braço e coleta de seu sangue em tubos. Esta coleta pode ser realizada quando lhe for conveniente. Também serão feitos exames de radiografia de coluna vertebral para avaliação de fratura sem sintoma desta região, exame de densitometria óssea e de ressonância magnética de corpos vertebrais. Estes exames não causam dor, porém algumas pessoas sentem desconforto em exame de ressonância magnética devido ao ambiente fechado. A quantidade de raio-x emitida nos exames de densitometria óssea e coluna vertebral é pequena pois os aparelhos colimados, isto é são aparelhos feitos para reduzir a exposição a radiação.

O (a) senhor(a) responderá um questionário sobre a sua condição de saúde.

QUANTO TEMPO VOCÊ ESTARÁ PARTICIPANDO DESTE ESTUDO DE PESQUISA?

Os exames não serão repetidos. Você será avaliado apenas uma vez por cada exame.

QUAIS OS RISCOS DESTE ESTUDO DE PESQUISA?

Os riscos neste estudo de pesquisa são relacionados a coleta de sangue da sua veia e exames de imagem. A picada da agulha pode causar uma dor passageira e o(a) senhor(a) pode poderá ter uma mancha e dor no local por alguns dias. Como referido acima os outros exames não causam

dor. Algumas pessoas não suportam ficar em ambiente fechado e por isso não consegue realizar exame de ressonância magnética. Os exames de radiografia envolvem radiação, mas os aparelhos utilizados são preparados para reduzirem a exposição a radiação.

EXISTEM BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTES ESTUDO CLÍNICO?

Não existem benefícios diretos para o(a) senhor(a) em participar deste estudo de pesquisa. Porém, sua participação poderá ajudar outros indivíduos no futuro com os resultados e conhecimentos obtidos a partir deste estudo.

QUAIS AS OUTRAS OPÇÕES QUE EXISTEM?

Ao invés de participar deste estudo de pesquisa, o (a) senhor (a) poderá decidir em não participar. Você não tem obrigação em participar e se o (a) senhor (a) decidir por não participar, não terá nenhum efeito sobre qualquer aspecto em atendimento no HC-FMRP.

SOBRE A CONFIDENCIALIDADE?

Esforços serão feitos para manter suas informações pessoais confidenciais. Os resultados dos testes realizados em seu sangue e /ou urina serão mantidos completamente anônimo e confidencial. Os resultados serão mantidos em segurança em computadores protegidos por senha. Todas as informações serão codificadas e nenhum identificador pessoal será armazenado.

QUAIS SÃO OS CUSTOS?

Não existe nenhum custo para o(a) senhor(a) se o(a) senhor(a) participar deste estudo.

O QUE ACONTECERÁ SE EU SOFRER DANOS POR PARTICIPAR NESTE ESTUDO?

Em caso de dano ou doença resultante deste estudo clínico, tratamento de emergência médica está disponível. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto não compensará o (a) senhor (a) ou sua companhia de seguro no evento de qualquer dano.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO UM PARTICIPANTE?

Fazer parte deste estudo é uma escolha sua. Você pode escolher não participar ou pode deixar de participar do estudo a qualquer momento. Deixar de participar do estudo não resultará em nenhuma penalidade ou perda de benefícios que o (a) senhor (a) tem direito.

PERMISSÃO PARA O USO DOS RESULTADOS DA PESQUISA

POR QUE EU ESTOU SENDO QUESTIONADO PARA LIBERAÇÃO DESTA INFORMAÇÃO?

Como parte deste estudo, o (a) senhor (a) está sendo solicitada a permitir ao Dr. Francisco José Albuquerque de Paula a coletar informação sobre a sua saúde. Esta informação será coletada, listada em um banco de dados com informação de saúde de todos os participantes deste estudo, e analisada para identificar correlações de seus achados com informações de pessoas saudáveis.

O QUE ESTA SENDO SOLICITADO PARA LIBERAÇÃO?

Para este estudo, as seguintes informações serão coletadas:

Sua idade e sexo

Seu peso, altura, índice de massa corpórea.

Sua história clínica relacionada a doenças metabólicas e ósseas

Antecedentes pessoais e familiares de doenças osteometabólicas

Todas as medicações que você usa rotineiramente

Frequência e tipo de exercício físico.

QUEM VERÁ ESTAS INFORMAÇÕES?

Os investigadores envolvidos no estudo terão acesso às suas informações. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto ou Agências regulatórias de pesquisa poderão ver

partes de seus dados médicos relatados neste estudo e, portanto, verão seu nome ou outras informações de identificação pessoal sobre o(a) senhor (a). as informações coletas são propriedades do Investigador. No caso de qualquer publicação referente a este estudo, sua identificação não será revelada.

AS INFORMAÇÕES COLETADAS COMO PARTE DESTE ESTUDO SERÃO DESTRUÍDAS QUANDO NÃO FOREM MAIS NECESSÁRIAS?

É difícil para o Investigador saber quanto tempo suas informações serão mantidas, mas comumente elas serão mantidas em banco de dados do Investigador por um período de tempo indefinido. Nós não sabemos quando suas informações não serão mais utilizadas, e não existe uma expiração das informações após elas serem descartadas.

EU POSSO INTERROMPER MINHAS INFORMAÇÕES APÓS ELAS COMEÇAREM A SER UTILIZADAS?

Se o(a) senhor (a) deixar o estudo, e não desejar ter mais nenhuma informação pessoal coletada, sobre o(a) senhor (a) deverá notificar por escrito ao Dr. Francisco José Albuquerque de Paula. O (a) senhor (a) poderá também entrar em contato com o Dr. Francisco José Albuquerque de Paula por telefone (16) 36021000 e sua solicitação de interromper a coleta de informações será honrada, mas o(a) senhor (a) deverá também notificar ao Dr. Francisco José Albuquerque de Paula por escrito. Para notificar ao Dr. Francisco José Albuquerque de Paula por escrito, envie sua solicitação para : Dr. Francisco José Albuquerque de Paula, Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto SP. Qualquer informação já coletada continuará a ser vista e usada como descrito previamente.

Declaro ter lido ou terem lido para mim as informações acima antes de assinar o termo de consentimento livre esclarecido. Eu concordo em participar deste estudo clínico. Ainda, eu autorizo que as informações colhidas sejam utilizadas para finalidade da pesquisa proposta. Foi-me oferecido ampla oportunidade de informação e questionamento bem como recebi todas os esclarecimentos de dúvidas e pontos questionados.

Eu recebi uma cópia deste termo após tê-lo assinado.

Ribeirão Preto, ____/____/____.

RG: _____
 Nome legível do participante e/ou responsável legal.

Assinatura ou impressão dactiloscopia
 do participante e/ou responsável legal.

Testemunhas:

RG: _____
 Nome legível da testemunha
 Assinatura da testemunha

Pesquisador Responsável:
 Dr. Francisco José Albuquerque de Paula RG: 545481
 Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP.

Av. Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto, 14049-900, SP, Brasil
 Fone: 16 36022934