UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado

Igor Hisashi Murai

São Paulo
2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado

Igor Hisashi Murai

São Paulo
2019

IGOR HISASHI MURAI

Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2019

Catalogação da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Murai, Igor Hisashi
Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado / Igor Hisashi Murai. – São Paulo : [s.n.], 2019.
80p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

1. Densidade mineral óssea 2. Obesidade 3. Cirurgia bariátrica I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MURAI, Igor Hisashi

Título: Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data:___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Dedico esta tese à minha mãe Marina, pelo essencial apoio durante toda a minha vida,

carinho e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Bruno Gualano, pelo profissionalismo, ética, dedicação com seus alunos e pela boa orientação. Agradeço a paciência ao longo de todo o processo e a oportunidade de poder realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Hamilton Roschel, pelo empenho com o projeto, pelos ensinamentos e pela dedicação sempre que precisei de ajuda. Sua contribuição com o trabalho foi de extrema relevância.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, pela confiança depositada neste estudo, pelos valiosos ensinamentos e por todo o apoio ao longo desses anos. Sua colaboração foi fundamental para a conclusão deste projeto.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Santo e ao Prof. Dr. Roberto de Cleva, pela importante colaboração, confiança na nossa equipe de trabalho e possibilidade de conduzir este amplo ensaio clínico. Agradeço também ao Alexandre Gadducci, por todo o apoio durante o projeto.

Ao Prof. Dr. Samuel Shinjo, por generosamente ceder um espaço e infra-estrutura do seu laboratório para a execução deste trabalho. Agradeço por toda a gentileza ao longo desses anos.

À Liliam Takayama, pela colaboração, amizade e, sobretudo, pela paciência nos últimos 10 anos.

À Dra. Valéria Caparbo, pelos ensinamentos, amizade e pela disponibilidade em ajudar sempre que precisei.

À Marilda Guimarães, pela amizade, por toda a ajuda com os experimentos de expressão gênica e pelo exemplo de profissionalismo e determinação.

À Aurora Gomes, pela amizade, por toda a paciência em me ensinar e pela disponibilidade durante toda a realização dos experimentos.

À todos os alunos e funcionários do LACRE, por fazerem parte deste processo. Em especial, agradeço à Dra. Ana Lúcia e à Dra. Fernanda Lima, pela possibilidade de conduzir este estudo.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Aplicada & Nutrição que colaboraram para a realização deste trabalho.

À Graça, por toda a responsabilidade com o projeto e ajuda nas coletas.

Ao pessoal do Serviço de Pós-Graduação da EEFEUSP, em especial ao Márcio, pela extrema competência e atenção com os alunos da instituição.

Aos amigos Wagner Dantas, Saulo Gil e Carlos Merege, pela imprescindível colaboração, amizade, boa convivência e trabalho sério em equipe. Agradeço por dividir, de alguma forma, as mesmas responsabilidades e objetivos científicos com vocês ao longo desses últimos anos. Atribuo ao "respeito mútuo" o principal fator de sucesso na realização deste amplo e complexo projeto.

À todas as pacientes que fizeram parte deste estudo. Agradeço pela confiança, dedicação, seriedade e por acreditar no trabalho. Sem vocês nada disso seria possível.

À todos os amigos e familiares que me apoiaram durante este processo.

Ao meu irmão Will, pelo apoio de sempre, pela amizade, motivação e inspiração. Obrigado por se fazer presente na minha vida, mesmo estando longe fisicamente.

À minha esposa Ingrid, pelo amor incondicional, companheirismo, paciência, carinho e incentivo ao longo de todos esses anos juntos. Agradeço por estar ao meu lado nos bons e maus momentos da minha vida, assim como dividir os mesmos objetivos e conquistas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pela concessão da bolsa de doutorado (Convênio FAPESP/CAPES processo: 15/02833-5) e pelo auxílio à pesquisa (processo: 16/10993-5).

RESUMO

MURAI, IGOR HISASHI. **Treinamento físico como tratamento para atenuar a perda óssea em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux: um estudo clínico randomizado**. 2019. 80 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2019.

A cirurgia bariátrica é o tratamento de primeira escolha para a obesidade mórbida, uma vez que o tratamento clínico convencional apresenta baixa eficácia em produzir uma perda de peso significativa e, consequentemente, melhorar as comorbidades associadas à essa condição clínica. Contudo, estudos demonstram uma perda óssea relevante induzida pela cirurgia bariátrica, a qual pode aumentar o risco de fraturas em longo prazo. Diante disso, este estudo clínico randomizado teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento físico sobre a saúde óssea em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica pela técnica de derivação gástrica em Y de Roux. Antes da intervenção cirúrgica, as pacientes realizaram avaliações de diversos parâmetros ósseos e capacidade física, e foram alocadas aleatoriamente nos grupos treinamento físico (RYGB+TF) ou tratamento convencional (RYGB). Três meses após a cirurgia, ambos os grupos foram reavaliados e iniciaram os tratamentos com duração de 6 meses. Nove meses após o início do estudo, as pacientes efetuaram novamente todas as avaliações. Os resultados demonstram que a cirurgia bariátrica reduziu significantemente o peso corporal, IMC, porcentagem de gordura, tecido adiposo visceral e massa magra (P<0,001 para todas as variáveis) em ambos os grupos. O procedimento cirúrgico induziu uma perda significante na densidade mineral óssea areal (aDMO) do fêmur total, colo de fêmur, rádio distal e corpo total nos dois grupos (P<0,001 para todos os parâmetros). Constatou-se aumentos significantes dos marcadores de remodelação óssea CTX e P1NP, bem como das proteínas esclerostina e osteopontina (P<0,05 para todos os marcadores) após a intervenção cirúrgica nos grupos RYGB e RYGB+TF. A cirurgia acarretou efeitos deletérios sobre alguns parâmetros da microarquitetura do rádio distal das pacientes, tais como a redução na espessura cortical (Ct.Th) (P=0,001) e o aumento da porosidade cortical (Ct.Po) (P=0,009). A capacidade física e funcionalidade de ambos os grupos foram negativamente afetadas pela cirurgia (P<0,001 para todas as variáveis). De modo importante, o treinamento físico mitigou a redução percentual da aDMO do fêmur total (P=0,009), colo de fêmur (P=0,007), rádio distal (P=0,038) e massa magra (P=0,048) em comparação ao tratamento convencional. Atenuações significantes ocasionadas pelo treinamento físico foram observadas para o CTX (P=0,002), P1NP (P=0,024) e esclerostina (P=0,046). O grupo RYGB+TF experimentou uma menor redução percentual da densidade mineral óssea volumétrica cortical (Ct.vDMO) do rádio distal em comparação ao grupo RYGB (P=0,024). As pacientes expostas ao treinamento físico melhoraram significantemente a força muscular de membros superiores (P=0,002) e inferiores (P<0,001), bem como desempenharam melhor os testes funcionais de Sentar e Levantar (P<0,001) e *Timed Up and Go* (P=0,007) em relação às pacientes que receberam o tratamento convencional. Diante desses achados, concluímos que o treinamento físico supervisionado com duração de 6 meses foi eficaz em atenuar a redução induzida pela cirurgia bariátrica dos parâmetros relacionados à saúde óssea de mulheres, bem como melhorar a capacidade física e funcionalidade desta população.

Palavras-chave: densidade mineral óssea; obesidade; cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

MURAI, IGOR HISASHI. **Exercise training as a treatment to attenuate bone loss in women underwent Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial.** 2019. 80 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2019.

Bariatric surgery is the treatment of choice for morbid obesity, since conventional treatment yields low efficacy in producing a significant weight loss and, consequently, improves obesity-related comorbidities. Nevertheless, some studies demonstrate a bariatric surgery-induced bone loss, which may increase the long-term risk of fractures. In light of this, the aim of this randomized controlled trial was to investigate the effects of exercise training on bone health in women underwent Roux-en-Y gastric bypass. Before surgical intervention, bone parameters and physical capacity were assessed, and patients were randomly assigned into bariatric surgery plus exercise training group (RYGB+TF) or bariatric surgery (RYGB). Three months after surgery, both groups were re-assessed and underwent a 6-month exercise training program or standard of care. Nine months after surgery, patients were re-evaluated. As a result of surgery, body weight, BMI, fat percentage, visceral adipose tissue, and lean mass significantly decreased in both groups ($P<0.001$ for all variables). Bariatric surgery induced a significant areal bone mineral density (aBMD) loss at the total hip, femoral neck, distal radius, and whole body in both groups ($P<0.001$ for all sites). Bone turnover markers (i.e. CTX and P1NP), as well as sclerostin and osteopontin significantly increased after surgery in RYGB and RYGB+TF ($P<0.05$ for all markers). After the surgery, cortical thickness was significantly reduced in both groups ($P=0.001$). At the same site, cortical porosity was significantly increased after surgical procedure ($P=0.009$). Physical and functional capacity were negatively affected by surgery in both groups ($P<0.001$ for all variables). Importantly, exercise training significantly mitigated percent loss of aBMD at the total hip ($P=0.009$), femoral neck ($P=0.007$), distal radius ($P=0.038$), and lean mass ($P=0.048$) compared to standard of care. Exercise also attenuated CTX ($P=0.002$), P1NP ($P=0.024$), and sclerostin ($P=0.046$). A significantly reduced percent loss in cortical volumetric bone mineral density (Ct.vBMD) at the distal radius was observed in RYGB+TF group compared to RYGB ($P=0.024$). Patients underwent exercise training significantly improved upper-limb muscular strength ($P=0.002$), lower-limb muscular strength ($P<0.001$), as well as Sit-to-Stand test ($P<0.001$) and Timed Up and Go test ($P=0.007$) compared to individuals who received standard of care. Thus, we conclude that a 6-month, supervised exercise training program was capable of attenuating bariatric surgery-induced bone loss, as well as improves physical and functional capacity in women.

Keywords: bone mineral density; obesity; bariatric surgery.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 2
2 REVISÃO DE LITERATURA 5
2.1 Obesidade: aspectos epidemiológicos e alterações clínicas associadas 5
2.2 Cirurgia bariátrica: efeitos benéficos e deletérios induzidos pela derivação gastrointestinal em Y de Roux 11
2.3 Treinamento físico: efeitos positivos sobre a obesidade e o paciente pós-cirurgia bariátrica 16
3 OBJETIVOS 21
3.1 Objetivos primários 21
3.2 Objetivos secundários 21
3.3 Plano de trabalho e cronograma de execução 21
4 MATERIAIS E MÉTODOS 22
4.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Fomento 22
4.2 Delineamento Experimental 23
4.3 Recrutamento e seleção de voluntários 24
4.4 Densidade mineral óssea areal (aDMO) e composição corporal 25
4.5 Densidade mineral óssea volumétrica (vDMO) e parâmetros estruturais do rádio distal 25
4.6 Parâmetros biomecânicos do rádio distal 27
4.7 Análises bioquímicas 27
4.8 Avaliação da capacidade física 28
4.9 Treinamento físico 29
4.10 Tratamento estatístico 30
5 RESULTADOS 31
5.1 Amostra 31
5.2 Características basais dos grupos 31
5.3 aDMO e composição corporal 36
5.4 vDMO e parâmetros estruturais do rádio distal 40
5.5 Porosidade cortical e parâmetros biomecânicos do rádio distal 41
5.6 Marcadores de remodelação óssea e painéis Multiplex 43
5.7 Marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio 46
5.8 Capacidade física e funcionalidade 48
6 DISCUSSÃO 51
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 64

1 Introdução

A obesidade é uma condição clínica caracterizada, principalmente, pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000). Usualmente, classifica-se a obesidade a partir da relação entre as grandezas altura e massa (peso) corporal do indivíduo, o que permite calcular o índice de massa corporal (IMC) por meio da fórmula: peso / (altura)^2. Sendo assim, convenciona-se categorizar a obesidade a partir de um IMC $\geq$ 30 kg/m^2 (Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 2000). Atualmente, essa condição é considerada um problema de saúde pública a nível global, cuja prevalência vem aumentando significantemente (Ng *et al.*, 2014). No Brasil, utiliza-se o termo obesidade mórbida para definir os casos extremos de obesidade, sendo classificada, portanto, como um IMC $\geq$ 40 kg/m^2 ou maior que 35 kg/m^2 associado à comorbidades (Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1991). A obesidade tornou-se uma pandemia mundial em diversas faixas etárias da população, afirmação evidenciada pelo fato de que praticamente nenhum país do mundo foi capaz de diminuir a prevalência da obesidade nas últimas três décadas (Ng *et al.*, 2014). De maneira ainda mais alarmante, estima-se que a prevalência de pessoas com IMC > 40 kg/m^2 tenha aumentado em até 70% de 2000 a 2010 (Sturm e Hattori, 2013).

A relação entre a obesidade e o aumento da mortalidade está associada com a presença de diversas comorbidades, dentre as quais: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares (Maglio *et al.*, 2013; Lavie *et al.*, 2014; Nguyen *et al.*, 2014; Rodriguez-Gallego *et al.*, 2014; Young *et al.*, 2014). Fontaine *et al.*, 2003 demonstrou que os efeitos deletérios da obesidade poderiam levar à redução de aproximadamente 22% na expectativa de vida em homens jovens com IMC acima de 45 kg/m^2. Em outro estudo, pacientes com excesso de peso na juventude, acompanhados por 55 anos, demonstraram um aumento em ambos os riscos de mortalidade por qualquer causa e por doença arterial coronariana na fase adulta quando comparados à indivíduos eutróficos durante a adolescência (Must *et al.*, 1992). Essa informação sugere que o excesso de peso precoce é um importante preditor de efeitos deletérios à saúde em longo prazo (Must *et al.*, 1992). Ainda nesse contexto, sabe-se que nos países em desenvolvimento, como o Brasil, parte do aumento significante na prevalência de doenças cardiovasculares pode ser atribuída ao elevado número de casos de obesidade na população (Yusuf *et al.*, 2004). Tais informações enfatizam a relevância das investigações científicas que têm como

objetivo testar métodos de intervenção e tratamento da obesidade e suas comorbidades, buscando, dessa forma, diminuir os impactos fisiológicos e psicossociais na saúde do indivíduo.

A cirurgia bariátrica é, atualmente, considerada o tratamento de primeira escolha em pacientes que não respondem às intervenções menos invasivas, induzindo de maneira rápida e sustentada a perda de peso corporal (Buchwald *et al.*, 2004; Buchwald *et al.*, 2009; Lutz e Bueter, 2014). Essa intervenção cirúrgica é, também, substancialmente reconhecida por produzir a melhora de comorbidades associadas à obesidade mórbida, em especial, a resistência à insulina (RI), o DM2, dislipidemias e HAS (Bond *et al.*, 2009). As técnicas cirúrgicas são divididas nas seguintes categorias: restritiva, malabsortiva ou mista. A técnica restritiva reduz o tamanho do estômago, promovendo saciedade com quantidades significantemente menores de alimento. Na técnica malabsortiva, há a alteração sobre o trajeto do alimento, promovendo a redução da absorção de nutrientes (Buchwald *et al.*, 2004; (Buchwald *et al.*, 2009). No mundo inteiro, a combinação de ambos os componentes restritivos e malabsortivos é usada com o intuito de induzir a perda de peso expressiva e duradoura, sendo a derivação gastrointestinal e reconstrução em Y de Roux (da sigla em inglês RYGB) o procedimento padrão-ouro dentre as técnicas de cirurgia bariátrica e, atualmente, é o mais realizado em todo o mundo (Buchwald *et al.*, 2004).

De maneira geral, a cirurgia é capaz de gerar uma redução de até 40% do peso corporal em aproximadamente 12 a 16 meses após a intervenção, podendo ser mantida essa redução por até 10 anos (Buchwald *et al.*, 2009). Juntamente com o tratamento cirúrgico, a prática de exercício físico e/ou atividade física emerge como relevantes intervenções para o manejo do quadro clínico do paciente obeso. Ambas as estratégias são consistentemente demonstradas como importantes ferramentas terapêuticas não-invasivas utilizadas na prevenção e tratamento da obesidade, promovendo efeitos benéficos significantes não só para a perda ou manutenção do peso corporal, mas também para a melhora da capacidade física e das comorbidades relacionadas à essa condição clínica (Jakicic e Otto, 2005).

Desta forma, um interessante estudo prospectivo conduzido por Bond *et al.*, 2008, teve como objetivo determinar se o nível de atividade física está associado à perda de peso corporal e melhora da qualidade de vida em pacientes submetidos à RYGB. Nesse trabalho, 199 pacientes foram categorizados em 3 grupos experimentais de acordo com o nível de atividade física, obtido por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), nos períodos pré- e 1 ano pós-operatório: *i*) inativo/ativo (< 200 min.semana^{-1}/≥ 200 min.semana^{-1}), *ii*) ativo/ativo (≥ 200 min.semana^{-1}/≥ 200 min.semana^{-1}) e *iii*) inativo/inativo

(< 200 min.semana^{-1}/< 200 min.semana^{-1}). De forma geral, os resultados mostram que o grupo inativo/ativo apresentou reduções significantes na perda de peso corporal e melhora na qualidade de vida comparado ao grupo inativo/inativo, independente de efeitos de gênero, idade, etnia ou IMC. Interessantemente, resultados similares em relação à perda de peso corporal foram observados entre o grupo inativo/ativo comparado ao grupo ativo/ativo. De maneira geral, os achados do estudo mostram claramente o papel da atividade física como um importante fator interveniente em promover melhoras na perda de peso corporal e na qualidade de vida do paciente, tornando-a uma interessante estratégia adicional aos benefícios ocasionados pelo tratamento cirúrgico.

Embora diversos benefícios promovidos pela cirurgia bariátrica sejam elencados, alguns efeitos adversos são consistentemente descritos no período pós-operatório, uma vez que a redução do peso corporal é conseqüência não apenas da perda de tecido adiposo, mas também da massa magra e, sobretudo, da massa óssea (Brzozowska *et al.*, 2013; Stein e Silverberg, 2014; Yu, 2014). Evidências demonstram um potencial efeito negativo ao esqueleto em decorrência da RYGB, sendo que, foram relatadas determinadas alterações no metabolismo ósseo em apenas 3 meses decorrentes da realização do procedimento cirúrgico (Coates *et al.*, 2004; Fleischer *et al.*, 2008) podendo ser detectadas por até 10 anos subseqüentes à realização da cirurgia (Ott *et al.*, 1992). Ainda não estão completamente elucidados os mecanismos relacionados à deterioração do tecido ósseo induzida pela cirurgia bariátrica, no entanto, evidências sugerem que tal fenômeno biológico ocorra graças à uma diminuição significante da sustentação do peso corporal, o que gera uma reduzida magnitude da cargas mecânicas aplicadas em determinadas regiões anatômicas do osso (Brzozowska *et al.*, 2013; Stein e Silverberg, 2014; Yu, 2014). Além disso, por conta do *bypass* gástrico criado em algumas técnicas cirúrgicas, a absorção de determinados nutrientes torna-se alterada, sobretudo o cálcio e a vitamina D (Johnson *et al.*, 2006; Schafer *et al.*, 2015), o que pode acarretar, em alguns casos, um consequente hiperparatiroidismo secundário (Fleischer *et al.*, 2008).

Nesse contexto, o treinamento físico parece ser uma estratégia potencialmente interessante em prevenir o quadro de perda de massa óssea nesses pacientes. O estímulo mecânico decorrente do exercício físico promove, sabidamente, efeitos positivos sobre o osso, dentre os quais destacam-se a manutenção e aumento da massa óssea, assim como a prevenção da deterioração da microarquitetura desse tecido (Duncan e Turner, 1995; Gomez-Cabello *et al.*, 2012). De fato, o osso é um tecido que possui a capacidade de adaptar sua massa e geometria de acordo com o estímulo mecânico imposto, a fim de atingir uma

eficiência mecânica ótima (Rice *et al.*, 1988). Entretanto, a ausência e/ou a redução do estímulo mecânico é capaz de aumentar a reabsorção óssea por meio da sinalização de vias que ativam a osteoclastogênese, gerando diminuições da estrutura e função ósseas (Komori, 2013).

Apesar do potencial papel do treinamento físico estar bem estabelecido, poucos são os estudos clínicos randomizados que tiveram como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico após a cirurgia bariátrica (Coen *et al.*, 2015; Herring *et al.*, 2017). Os demais trabalhos nessa área do conhecimento são, em sua maioria, estudos transversais e/ou observacionais e avaliaram o papel da atividade física ou exercício físico apenas como agente potencializador da perda de peso (Jakicic e Otto, 2005; Bond *et al.*, 2009; Stegen *et al.*, 2011).

2 Revisão de literatura

2.1 Obesidade: aspectos epidemiológicos e alterações clínicas associadas

O crescente aumento da prevalência de sobrepeso, i.e., IMC $\geq$ 25 kg/m^2, e obesidade, observados sobretudo nas últimas décadas, ocorre praticamente em todos os países do mundo, incluindo as nações desenvolvidas e em desenvolvimento, podendo ser considerado uma pandemia global do século XXI (Popkin *et al.*, 2012). No ano de 1980, o número estimado de indivíduos com sobrepeso e obesidade era de 857 milhões em todo o mundo, aumentando consideravelmente para 2.1 bilhões em 2013, o que caracteriza um crescimento da prevalência na ordem de 27,5% para a população adulta (Ng *et al.*, 2014) (Figura 1).

De acordo com as informações obtidas do Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), pesquisa implantada pelo Ministério da Saúde com o intuito de estruturar a vigilância das doenças crônicas no país, o percentual de indivíduos com excesso de peso no conjunto da população adulta das capitais dos estados brasileiros foi de 52,5% no ano de 2014, além disso, 17,9% das pessoas foram classificadas com obesidade (Vigitel, Ministério da Saúde, 2014), o que torna a alta freqüência de tais condições clínicas uma das principais preocupações atuais de saúde pública (Figura 2). Estima-se que para o Sistema Único de Saúde (SUS), o custo anual referente às comorbidades associadas à obesidade seja cerca de R$ 2,1 bilhões, sendo que, deste montante, R$ 1,4 bilhões são destinados aos pacientes hospitalizados e R$ 679 milhões para procedimentos ambulatoriais (Bahia *et al.*, 2012), demonstrando, impressionantemente, o alto impacto econômico ocasionado pela obesidade ao país.

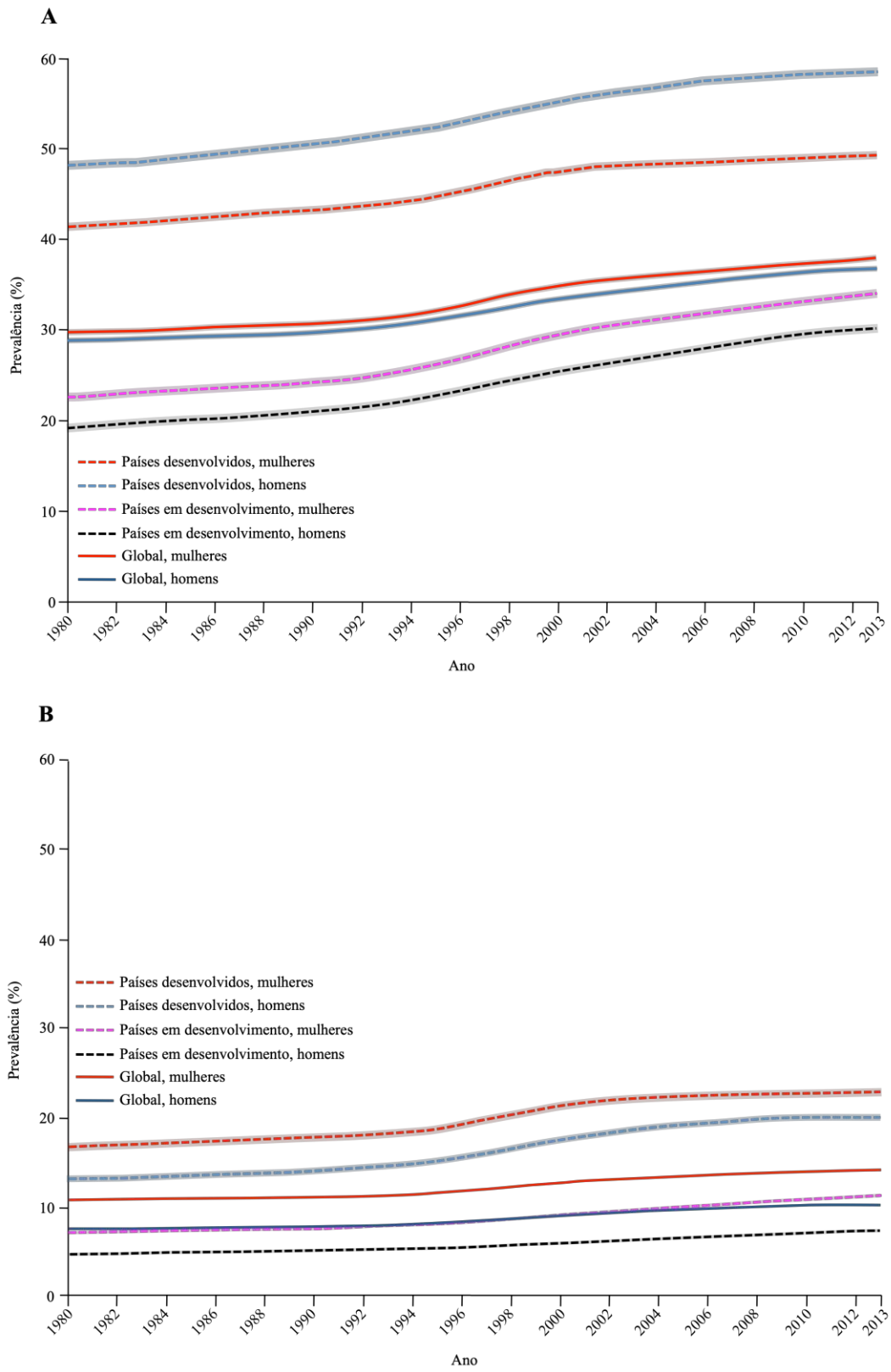

Figura 1. Prevalência de sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m^2) e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) conjuntamente (A) e prevalência de obesidade isoladamente (B) na população adulta entre os anos de 1980 a 2013. Retirado e adaptado de Ng *et al.*, 2014.

No que diz respeito ao impacto sobre a saúde do indivíduo, diversos estudos mostram que a obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de inúmeras doenças crônicas, dentre as quais, destacam-se: o DM2, doença arterial coronariana, HAS, dislipidemia e alguns tipos de câncer (Manson *et al.*, 1990; Guh *et al.*, 2009; Association, 2014; Eliasson *et al.*, 2015). Posto isso, é bem estabelecido que tais comorbidades aumentam de maneira significante a incapacidade funcional, resultam na redução da expectativa de vida, bem como no aumento da mortalidade (Manson *et al.*, 1990), fazendo-se necessário o conhecimento dos principais distúrbios clínico-metabólicos dos quais o paciente obeso está predisposto.

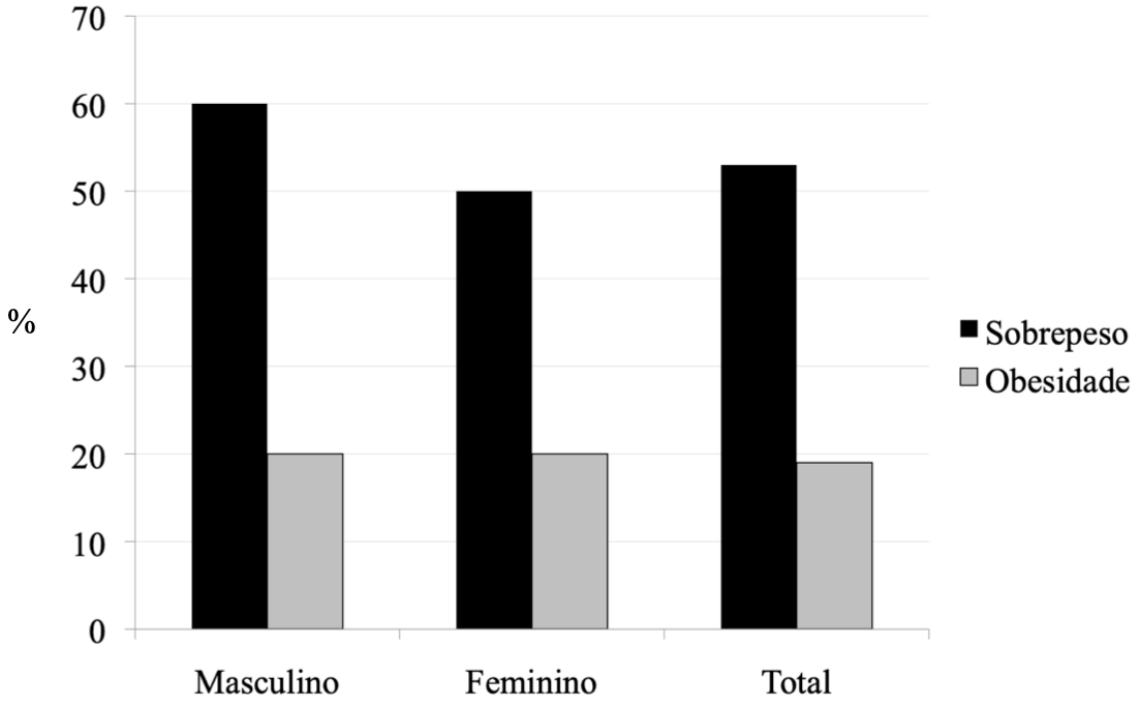

Figura 2. Percentual de indivíduos com sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m^2) e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) na população adulta das capitais dos estados brasileiros no ano de 2014. Adaptado de Vigitel 2014.

Nesse contexto, um elegante trabalho oriundo do *Nurses' Health Study*, i.e., importante estudo epidemiológico que tem como finalidade investigar os fatores de risco associados às principais doenças crônicas em uma grande coorte de enfermeiras norte-americanas, avaliou prospectivamente a incidência de DAC fatal e não-fatal em uma amostra de 115.886 mulheres com idades entre 30 a 55 anos. As voluntárias responderam um questionário no início do acompanhamento e a cada dois anos, por um período total de oito anos, tempo no qual se deu o seguimento do estudo. As informações solicitadas nos questionários foram relacionadas à idade, peso e altura atuais, tabagismo e histórico pessoal

de diversas doenças crônicas, dentre as quais a DAC, DM2, HAS, acidente vascular cerebral, e etc. Os resultados mostram, consistentemente, um maior risco relativo (RR) para DAC fatal e não-fatal em mulheres com IMC ≥ 29 kg/m^2, independentemente da idade. A obesidade conferiu, do mesmo modo, um maior RR de DAC fatal e não-fatal tanto na presença quanto na ausência de outros fatores de risco, tais como o DM2, HAS, tabagismo e hipercolesterolemia. Surpreendentemente, foi observado que as mulheres com sobrepeso, i.e., 25 ≤ IMC < 29 kg/m^2, apresentaram um risco 80% maior de DAC comparadas às suas pares eutróficas, demonstrando que, de fato, a obesidade é um fator de risco determinante para o desenvolvimento de uma das principais causas de morte no mundo (Manson *et al.*, 1990).

Apesar de existir um componente genético cujo papel é de grande relevância para a história natural do DM2 (Association, 2014; Flannick e Florez, 2016), o acúmulo excessivo de gordura corporal é, indubitavelmente, um dos principais fatores de risco responsáveis pela gênese da doença (Eckel *et al.*, 2011; Association, 2014). Nesse sentido, um interessante estudo de coorte prospectivo realizado com 20.187 ex-alunos das universidades de Harvard e da Pensilvânia, teve como objetivo avaliar a associação entre a mudança do peso corporal ao longo da vida adulta e o risco de desenvolver DM2. O acompanhamento dos voluntários iniciou-se nos anos de 1962 ou 1966 e teve a sua última coleta de dados no ano de 1998. As características basais dos indivíduos, bem como as informações subseqüentes ao longo de todo o seguimento foram coletadas por meio de um questionário que solicitava o peso e altura, idade, nível de atividade física, diagnóstico médico de HAS, tabagismo e histórico familiar de diabetes. Além disso, informações acerca da idade, peso e altura, e nível de atividade física foram obtidos na época de ingresso na universidade, aproximadamente 27 anos antes do início do acompanhamento. A saber, as médias de idade dos sujeitos ao ingressarem na universidade e no início do estudo foram 18,5 e 45,9 anos, respectivamente. Os resultados mostram que durante todo o *follow-up*, 1.223 alunos desenvolveram DM2, sendo que o IMC apresentou uma forte associação positiva com o aumento do risco da doença, ajustando-se ou não a análise multivariada para os seguintes fatores: nível de atividade física, tabagismo, HAS e histórico familiar de diabetes. Cabe ressaltar que as correlações observadas exibiram um comportamento dose-resposta. Ademais, é importante salientar que os indivíduos cujos ganhos de peso corporal foram maiores do que 3 kg/m^2 por década, tiveram um RR 7 vezes maior de desenvolverem DM2 comparados aos seus pares que mantiveram o peso corporal estável. Ainda que os mecanismos pelos quais a obesidade possa desencadear o DM2 não estarem completamente elucidados, certamente pelo fato de existirem obesos que não desenvolvem a condição, está muito bem documentado que o

acúmulo exacerbado de gordura corporal aumenta significantemente o risco de distúrbios metabólicos, principalmente no que diz respeito ao de carboidratos (Oguma *et al.*, 2005).

Além do excesso de gordura corporal corriqueiramente descrito, sobretudo no que se refere ao tecido adiposo visceral situado predominantemente na região abdominal, é consenso que o paciente obeso apresenta outras singularidades às quais requerem atenção. De acordo com estudos recentes, sabe-se que a obesidade é capaz de gerar disfunções à nível do sistema nervoso central (Farr *et al.*, 2016). Nesse sentido, foi demonstrado que, por meio de técnicas de neuroimagem (e.g. ressonância magnética por imagem e funcional), indivíduos obesos apresentaram diminuição da substância cinzenta, disfunções nos padrões de ativação cerebral, bem como redução no metabolismo cortical das regiões responsáveis pelo controle do apetite (e.g. hipotálamo) e processamento cognitivo (e.g. hipocampo) quando comparados aos seus pares eutróficos (Van De Sande-Lee *et al.*, 2011), elucidando um potencial mecanismo contribuinte para a obesidade.

Em outro cenário, constatou-se que o músculo esquelético é, também, um sítio altamente prejudicado pelo aumento da adiposidade. Alguns achados indicam a existência de alterações nas funções macro e microvascular da musculatura esquelética em decorrência da resistência à ação da insulina associada à obesidade, as quais resultam em uma redução da densidade capilar desse tecido, i.e. condição conhecida como rarefação microvascular (De Boer *et al.*, 2012; Prior *et al.*, 2014). De fato, tal condição, observada principalmente em obesos, está correlacionada com a diminuição da sensibilidade à ação da insulina no músculo esquelético e parece ser diretamente proporcional ao acúmulo excessivo de gordura corporal (De Boer *et al.*, 2012). Ainda nesse contexto, evidências apontam para uma possível atrofia muscular resultante do *cross-talk* entre o tecido adiposo e o músculo esquelético. De acordo com um elegante estudo *in vitro* de (Pellegrinelli *et al.*, 2015), os autores demonstraram que, ao dispuserem adipócitos obtidos do tecido adiposo visceral de obesos mórbidos juntamente com miotubos humanos em uma co-cultura tridimensional, a ação produzida pelo secretoma das células do tecido adiposo visceral (e.g. IL-6, IL-1β) foi capaz de aumentar o perfil pró-inflamatório dos miotubos, diminuindo a expressão de proteínas que constituem o complexo contrátil das fibras musculares (e.g. titina, troponina e miosina de cadeia pesada), bem como de proteínas relacionadas à miogenese (e.g. MyoD1, MYOG). Tendo em vista que o músculo esquelético é um dos tecidos metabolicamente mais ativos do corpo humano, cuja contribuição para o metabolismo de glicose e lipídios é de extrema relevância, torna-se imprescindível a investigação de mecanismos relacionados às alterações músculo-esqueléticas associadas à obesidade.

Ainda que de maneira controversa, algumas evidências demonstram um bem fundamentado efeito protetor gerado pela obesidade sobre o tecido ósseo. O excesso de peso corporal fornece, de fato, uma maior magnitude de cargas mecânicas aplicadas aos membros inferiores (i.e. principais sítios de sustentação da massa corpórea), as quais favorecem a manutenção da massa óssea e estimulam o processo de formação de tecido novo (You *et al.*, 2008; Komori, 2013; Clarke, 2008). Dentre os mecanismos celulares que regulam a remodelação óssea em decorrência ao estímulo mecânico, faz-se relevante citar a capacidade de mecanotransdução dos osteócitos (You *et al.*, 2008; Bonewald, 2011; Komori, 2013; Bonewald, 2017). Os osteócitos são células originadas a partir da diferenciação de osteoblastos maduros e consistem no tipo celular em maior abundância, ou seja, compõe aproximadamente 95% de todo o tecido ósseo adulto e representam as células com maior sobrevida, podendo manter seu funcionamento normal por décadas antes de atingirem a maturação e morte celular (You *et al.*, 2008; Bonewald, 2011; Komori, 2013; Bonewald, 2017). Essas células encontram-se enclausuradas nas lacunas presentes no interior da matriz óssea e mantêm uma extensa rede de comunicação entre si e os osteoblastos localizados nas superfícies ósseas por meio de processos dendríticos citoplasmáticos conectados por um sistema do tipo *gap-junction*, o qual permite a passagem de íons e moléculas sinalizadoras necessárias para a remodelação óssea normal (You *et al.*, 2008; Bonewald, 2011; Komori, 2013; Bonewald, 2017). De acordo com as informações supracitadas, infere-se que obesos apresentam maior massa óssea em comparação a indivíduos eutróficos, sendo este, provavelmente, o único ‘’benefício’’ ocasionado por essa condição ao indivíduo (Cao, 2011; Shapses e Sukumar, 2012). Vale ressaltar que tal efeito é estritamente correlacionado aos altos valores de IMC, mas não com o acúmulo de gordura (Hong *et al.*, 2010; Brzozowska *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2013).

Corroborando essas informações, um estudo transversal de Vandewalle *et al.*, 2013 demonstrou que ao comparar um grupo de adolescentes obesos do gênero masculino (i.e. IMC ≥ 35 kg/m^2, n = 51) com dois grupos constituídos por seus pares eutróficos, sendo um pareado pela idade cronológica (i.e. IMC = 19,0 kg/m^2, n = 51) e o outro pela idade óssea (IMC = 19,5 kg/m^2, n = 51), o fator obesidade conferiu uma maior densidade óssea volumétrica trabecular no rádio, assim como valores aumentados da área cortical e circunferências do endósteo e periósteo tanto no rádio quanto na tíbia. Adicionalmente, os jovens obesos apresentaram maior área de secção transversa dos músculos que circundam as regiões proximais do rádio e da tíbia, além de uma aumentada força máxima de reação do solo em comparação aos indivíduos com peso corporal normal (Vandewalle *et al.*, 2013). Tais resultados são coerentes

com estudos clássicos que mostraram correlações positivas entre o peso corporal e a massa óssea em adultos de ambos os gêneros (Edelstein e Barrett-Connor, 1993; Felson *et al.*, 1993). No mesmo sentido, esses achados corroboram o postulado de que a quantidade de massa muscular, e não apenas o IMC, também é um fator que apresenta relação positiva e diretamente proporcional à regulação da DMO em jovens (Wang *et al.*, 2005) e adultos (Douchi, Kuwahata*, et al.*, 2003; Douchi, Matsuo*, et al.*, 2003; Li *et al.*, 2004). No que diz respeito à adaptação óssea em resposta às forças mecânicas, sabe-se que o osso é um tecido que possui alta capacidade de adaptar sua massa e geometria de acordo com o estímulo mecânico imposto, a fim de atingir a homeostase do sistema esquelético (Tyrovola e Odont, 2015). Sendo assim, é de se esperar que sujeitos com maior peso corporal apresentem um volume ósseo maior.

Seguindo o mesmo referencial teórico, é importante ressaltar que existem consistentes achados na literatura que apontam para uma significativa deterioração do tecido ósseo causada por situações de baixo IMC instalado (e.g. anorexia nervosa) e perda expressiva de peso corporal (e.g. cirurgia bariátrica) (Fleischer *et al.*, 2008; Shapses e Sukumar, 2012; Brzozowska *et al.*, 2013; Yu, 2014). Ao contrário do que é relatado nos indivíduos obesos, ambas as condições mencionadas geram uma ordinária e/ou reduzida magnitude de cargas mecânicas aplicadas sobre o segmento ósseo, o que ratifica, de certo modo, a associação benéfica e diretamente proporcional entre o excesso de peso corporal e a DMO. Contudo, um acompanhamento minucioso dos sujeitos que possuem um IMC abaixo da normalidade ou aqueles que foram submetidos à intervenções que reduzem significantemente a massa corpórea se faz necessário, a fim de mitigar efeitos negativos conseqüentes à tais condições, dentre as quais a osteopenia, osteoporose e aumento no risco de fraturas (Clarke, 2008).

2.2 Cirurgia bariátrica: efeitos benéficos e deletérios induzidos pela derivação gastrointestinal em Y de Roux

Devido à tendência de aumento constante na prevalência de obesidade para as décadas subseqüentes, a busca por métodos efetivamente capazes de tratar as comorbidades associadas à essa doença tornar-se-á impreterível. A cirurgia bariátrica é, atualmente, a estratégia terapêutica de primeira escolha no manejo da obesidade mórbida, condição na qual os tratamentos clínicos convencionais apresentam baixa eficácia em reduzir o peso corporal a curto e longo prazos (Brzozowska *et al.*, 2013; Lutz e Bueter, 2014; Eliasson *et al.*, 2015). Conforme o estudo de (Angrisani *et al.*, 2015), em 2013, foram efetuadas 468.609

intervenções cirúrgicas em todo o mundo, número que corresponde a um crescimento de 37,5% comparado à última mensuração realizada em 2011. Nesse contexto, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), o Brasil é o segundo país do mundo em número de cirurgias, sendo que, no ano de 2016, pouco mais de 100.000 procedimentos cirúrgicos foram realizados em território nacional, valor que condiz a um aumento de 7,5% em relação ao ano anterior (SBCBM, 2016).

Diante das informações supracitadas, é imprescindível salientar que as técnicas cirúrgicas existentes são classificadas de acordo com seus princípios de funcionamento, sendo eles: restritivos, malabsortivos e mistos. No Brasil, são aprovadas quatro técnicas cirúrgicas, tais como: derivação gastrointestinal em Y de Roux (RYGB), banda gástrica ajustável, gastrectomia vertical, e a derivação biliopancreática com *duodenal switch*. Em virtude da sua segurança e, sobretudo, eficácia em causar uma perda de peso sustentada a longo prazo, a RYGB é a técnica operatória mais utilizada no país, correspondendo a 75% de todas as cirurgias realizadas (SBCBM, 2016).

Nesse procedimento cirúrgico misto, o componente restritivo é resultante da criação de uma pequena bolsa gástrica tubular de volume equivalente a 20-40 mililitros na região da curvatura menor do estômago. Tal estrutura está associada à uma derivação gastroentérica com reconstrução em Y de Roux, na qual é efetuada uma anastomose entre a nova porção gástrica criada e uma alça jejunal. Vale ressaltar que nesse procedimento, o estômago remanescente, o duodeno e os primeiros centímetros do jejuno são excluídos permanentemente do novo trânsito alimentar formado, o que confere, portanto, a característica malabsortiva da cirurgia (Lutz e Bueter, 2014) (Figura 3).

Diversas evidências comprovam o papel da RYGB não apenas em gerar uma perda significante do excesso de peso corporal, mas também em diminuir a incidência das comorbidades associadas à obesidade mórbida (e.g. DM2 e doenças cardiovasculares), as quais são, sabidamente, fortes preditoras do aumento da mortalidade e redução da expectativa de vida (Manson *et al.*, 1990; Eliasson *et al.*, 2015).

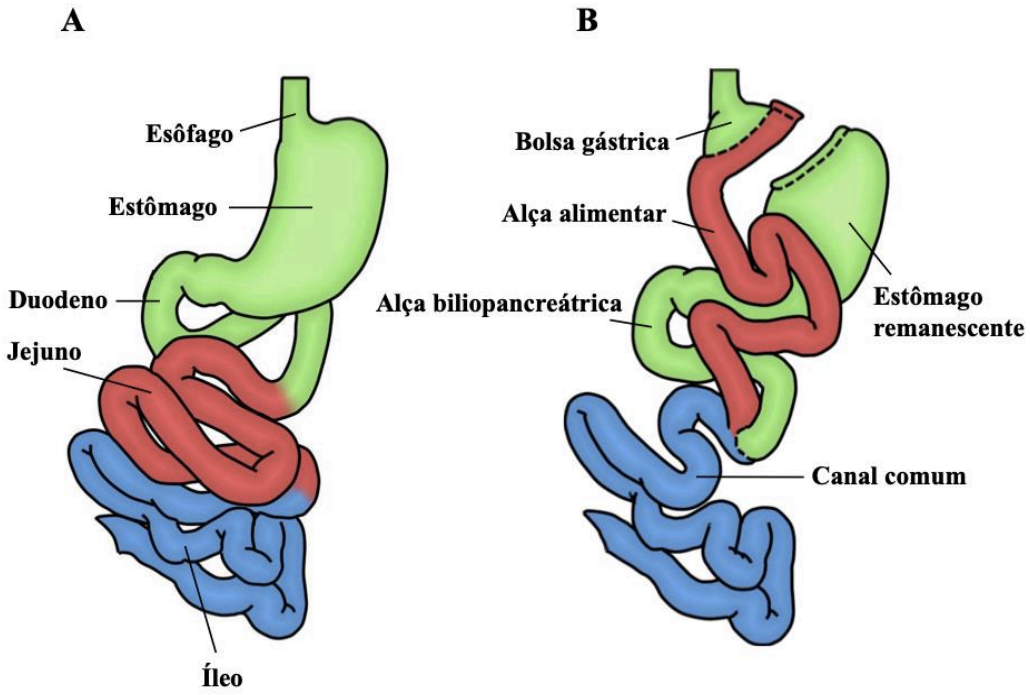

Figura 3. Ilustração esquemática da anatomia do aparelho digestivo pré-cirurgia (A) e anatomia do aparelho digestivo pós-derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) (B). Retirado e adaptado de Lutz e Bueter, 2014.

Consoante o referencial supracitado, Schauer *et al.*, 2003 conduziram um trabalho com o objetivo de investigar os efeitos da RYGB em obesos mórbidos com DM2. Para tanto, foram avaliados todos os pacientes submetidos à RYGB na Universidade de Pittsburgh entre os meses de julho de 1997 a maio de 2002, sendo que, do total de 1160 sujeitos que realizaram a cirurgia, 240 indivíduos possuíam o diagnóstico da doença. Levando-se em consideração os *drop-outs* da amostra, o seguimento, que teve uma duração aproximada de 19.7 meses, foi possível com 191 pacientes (i.e. média de 48 anos de idade). Dentre os desfechos do estudo, a RYGB foi capaz de reduzir 60% do excesso de peso corporal, além disso, essa técnica cirúrgica induziu melhoras significantes sobre os níveis de glicose plasmática de jejum e hemoglobina glicosilada, sendo que ambas as variáveis dependentes retornaram aos valores normais em 83% dos pacientes acompanhados. Outrossim, a cirurgia bariátrica possibilitou reduções de 80% no uso de agentes antidiabéticos orais e de 79% no uso de insulina, demonstrando o significativo papel da RYGB no tratamento e resolução do DM2.

Nesse tocante, em um interessante estudo de coorte sueco de Eliasson *et al.*, 2015 os autores analisaram a taxa de mortalidade por causas gerais, o risco de morte por doenças cardiovasculares e o risco de infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal em 6132 pacientes com DM2 submetidos à RYGB entre os períodos de janeiro de 2007 a dezembro de 2014, e

compararam com um grupo controle composto por 6132 indivíduos pareados por gênero, idade e IMC. Os resultados mostram, relevantemente, uma redução de 58% no RR para a taxa de mortalidade por causas gerais no grupo RYGB em comparação ao grupo controle. Adicionalmente, foram observadas reduções de 59% no RR de morte por doenças cardiovasculares e de 49% no RR de infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal no grupo RYGB em relação ao grupo controle. Por fim, os riscos absolutos de morte em 5 anos foram equivalentes a 1.8% para o grupo RYGB e 5.8% para o grupo controle, demonstrando o relevante papel da perda de peso induzida pela RYGB em reduzir a mortalidade em condições metabólicas desfavoráveis, como no DM2 associado à obesidade.

Não obstante os diversos benefícios gerados pela RYGB, potenciais efeitos deletérios em resposta à expressiva perda de peso corporal estão muito bem documentados na literatura. Considerando-se o fato de que não apenas a massa gorda, mas também a massa magra são significantemente reduzidas após a cirurgia bariátrica, as respostas fisiológicas e/ou morfológicas dos indivíduos nos períodos que sucedem o procedimento cirúrgico devem ser acompanhadas cautelosamente. Desse modo, um estudo de Zalesin *et al.*, 2010 demonstrou que os pacientes que tiveram maiores taxas de redução do peso corporal pós-RYGB manifestaram consequentemente perdas mais aceleradas de massa gorda e massa magra, além disso, apenas 9,4% dos indivíduos avaliados não apresentaram diminuições significantes com relação à quantidade de massa magra pós-cirurgia. Ainda nesse contexto, evidências mostram uma significante redução estrutural (i.e. espessura muscular) do músculo quadríceps femoral após 8 meses da RYGB (Lyytinen *et al.*, 2013), assim como diminuições da força muscular de membros superiores e inferiores na ordem de 14.4% e 33.5%, respectivamente (Hue *et al.*, 2008). Tendo em vista que a quantidade de massa magra é um importante preditor de mortalidade, os achados anteriormente citados indicam que o comprometimento do músculo esquelético em ambos os aspectos funcionais e morfológicos são fenômenos que devem ser prudentemente considerados.

Concernente ao conteúdo referenciado, o tecido ósseo é, também, significativamente prejudicado pela RYGB. Diversos estudos têm demonstrado aumento na remodelação óssea após essa técnica cirúrgica, evidenciado pelo aumento nas concentrações urinárias de marcadores de *turnover* ósseo, tais como os produtos de degradação do colágeno tipo I (principal componente orgânico da matriz óssea), aumento de osteocalcina (proteína não-colágenosa secretada pelos osteoblastos) e reduções na DMO e conteúdo mineral ósseo (CMO) (Brzozowska *et al.*, 2013; Hage e El-Hajj Fuleihan, 2014). Essas alterações são observadas já em 3 meses (Coates *et al.*, 2004; Fleischer *et al.*, 2008) após o procedimento

cirúrgico, podendo durar por até 10 anos (Ott *et al.*, 1992). Os mecanismos pelos quais a cirurgia bariátrica resulta em deteriorações significantes no tecido ósseo ainda não estão completamente elucidados, no entanto, evidências sugerem que seja devido à uma redução significante da sustentação do peso corporal, o que leva à uma diminuição da magnitude das cargas mecânicas aplicadas sobre determinadas regiões anatômicas do osso (Brzozowska *et al.*, 2013; Stein e Silverberg, 2014; Yu, 2014), além de uma malabsorção de nutrientes (e.g., cálcio e vitamina D) (Johnson *et al.*, 2006; Schafer *et al.*, 2015) e, em alguns casos, um consequente hiperparatiroidismo secundário (Fleischer *et al.*, 2008).

Em consonância com as informações supracitadas, um estudo de Coates *et al.*, 2004 comparou 25 pacientes anteriormente submetidos à RYGB (i.e. pelo menos 6 meses antes do início do estudo) com um grupo controle composto por 30 obesos mórbidos pareados pela idade, gênero e estado de menopausa, os quais estavam aguardando a realização do procedimento cirúrgico. De forma esperada, o peso corporal dos pacientes previamente operados apresentou diferença significante em relação ao grupo controle, adicionalmente, foram observados valores significantemente superiores no que diz respeito aos marcadores de *turnover* ósseo, i.e. concentração urinária de N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 (NTx, marcador de reabsorção óssea) e osteocalcina sérica, mostrando que, de fato, a remodelação óssea pós-cirurgia mantêm-se alterada. Interessantemente, os autores observaram, em uma sub-amostra de 15 sujeitos acompanhados de modo prospectivo, um aumento aproximado de 178% na concentração urinária de NTx após 3 meses da cirurgia bariátrica, além disso, esse marcador permaneceu elevado na ordem de 319% até o nono mês. Por fim, reduções significantes foram observadas na DMO e CMO em diferentes regiões anatômicas após 9 meses da intervenção cirúrgica.

Corroborando esses achados, um estudo longitudinal de Fleischer *et al.*, 2008 teve como objetivo avaliar as alterações no metabolismo ósseo, bem como na DMO em 23 pacientes ao longo de 12 meses pós-RYGB. Os resultados mostram que a partir de 3 meses após a cirurgia, os pacientes já apresentaram aumento significante dos marcadores de *turnover* ósseo, tais como o NTx urinário e a osteocalcina sérica; observou-se ainda um aumento progressivo desses marcadores ósseos até o final do estudo. Ademais, diminuições significantes foram observadas na DMO do colo do fêmur e do quadril 12 meses pós-RYGB, sendo que, tais diminuições apresentaram correlação forte e significante com a perda de peso corporal. Juntamente, ambos os estudos indicam que apesar da RYGB ser um método altamente eficaz em induzir a perda de peso corporal em obesos mórbidos, efeitos deletérios

no tecido ósseo parecem estar atrelados a esse tipo de técnica cirúrgica, o que torna importante, contudo, testar intervenções que possam atenuar tais efeitos adversos.

2.3 Treinamento físico: efeitos positivos sobre a obesidade e o paciente pós-cirurgia bariátrica

Os efeitos positivos ocasionados pela prática regular de atividade física e/ou exercício físico incluem o aumento no gasto calórico, cujo papel é fundamental na diminuição da gordura corporal, melhora da capacidade aeróbia, ganho de massa magra e decréscimo na taxa de incidência de inúmeras doenças crônicas (Garber *et al.*, 2011; Pedersen e Saltin, 2015). Tais benefícios contribuem substancialmente para a redução da morbidade e mortalidade em diversas populações, sobretudo no paciente obeso.

Posto isso, Leitzmann *et al.*, 2007 conduziram um notável estudo de coorte prospectivo denominado *National Institutes of Health - American Association of Retired Persons Diet and Health Study*, no qual um dos objetivos foi avaliar a relação entre a prática de atividade física e a mortalidade. Para tanto, uma grande amostra formada por 252.925 homens e mulheres eutróficos, com idades entre 50 a 71 anos, foi acompanhada durante 6 anos. No início do estudo, os sujeitos responderam questionários auto-administrados a fim de obter informações acerca da freqüência (i.e. dias/semana) e horas dispendidas (i.e. horas/semana) em atividades físicas, tais como caminhada, corrida, natação, futebol, e etc. As perguntas contidas nos questionários foram baseadas nas diretrizes do *American College of Sports Medicine,* cujas recomendações envolvem a prática de 20 minutos de atividade física contínua vigorosa por pelo menos 3 dias/semana e a prática de 30 minutos de atividade física moderada por 5 dias/semana ou mais. Por meio desse modelo, os indivíduos foram categorizados entre praticantes de atividade física de intensidades vigorosa ou moderada e comparados com os sujeitos classificados inativos (considerados como referência para o estudo). Os resultados indicam que ao atingir pelo menos os níveis de atividade física de intensidade moderada, uma redução de 27% no RR de mortalidade por qualquer causa foi observada, ademais, a prática de atividade física de intensidade vigorosa foi capaz de reduzir em 32% o RR para essa mesma variável dependente. De modo interessante, os indivíduos que atingiram ambas as recomendações apresentaram reduções expressivas no RR de mortalidade por qualquer causa e por doenças cardiovasculares, equivalentes a 50% e 52%, respectivamente. Surpreendentemente, foi demonstrado que o engajamento em algum tipo de atividade física, mesmo em níveis abaixo do mínimo recomendado, gerou modestas porém

significantes diminuições em ambos os riscos de mortalidade por qualquer causa e por doenças cardiovasculares, mostrando o papel primordial da atividade física.

Em outra pergunta de pesquisa relevante, o referido grupo (Koster *et al.*, 2009) acompanhou durante dez anos 185.412 indivíduos de ambos os gêneros, provenientes da mesma coorte, com o objetivo de avaliar a relação entre a adiposidade (i.e. IMC e circunferência abdominal) e a prática de atividade física sobre a mortalidade. Os autores dividiram a atividade física de intensidade moderada nas seguintes categorias: *i*) < 1 hora/semana; *ii*) 1 a 3 horas/semana; *iii*) 4 a 7 horas/semana; e *iv*) > 7 horas/semana. Para a intensidade vigorosa, as categorias foram: *i*) nunca; *ii*) raramente; *iii*) 1 a 3 vezes/mês; *iv*) 1 a 2 vezes/semana; *v*) 3 a 4 vezes/semana; e *vi*) ≥ 5 vezes/semana. De forma esperada, o sobrepeso, a obesidade e a obesidade mórbida, juntamente com a alta circunferência abdominal e a inatividade física, foram todos preditores independentes de mortalidade. Os resultados mostram, de modo consistente, uma relação diretamente proporcional entre o aumento de ambas as medidas utilizadas para expressar a adiposidade e o aumento da mortalidade, ou seja, os indivíduos com os maiores IMC e circunferência abdominal exibiram riscos de morte mais elevados. Aqueles classificados com obesidade mórbida e inativos, apresentaram um risco 3.5 vezes maior de mortalidade comparados aos sujeitos eutróficos que praticavam > 7 horas/semana de atividade física moderada. Curiosamente, o risco de mortalidade não apresentou diferença significante entre os indivíduos inativos com a menor circunferência abdominal em relação àqueles com maior circunferência abdominal e enquadrados na categoria *iv* de atividade física de intensidade moderada. Apesar de não eliminar o intensificado risco de mortalidade relacionado à obesidade mórbida, a atividade física atenua de maneira altamente relevante essa variável, o que torna essencial a busca por intervenções que previnam o ganho exacerbado de peso corporal e incentivem a prática adequada de atividade física.

Baseado nos estudos observacionais supra referidos, faz-se necessário testar estratégias terapêuticas adicionais à cirurgia bariátrica que sejam capazes de otimizar a perda de peso sustentada e a melhora de variáveis metabólicas na obesidade. Nesse cenário, um trabalho de Coen *et al.*, 2015 avaliou, por meio de um ensaio clínico, os efeitos de um programa de treinamento físico moderado em 128 obesos grau II submetidos à RYGB. Os indivíduos foram randomizados de modo uni-cego e alocados nos seguintes grupos: *i)* controle, no qual os participantes foram orientados a freqüentarem palestras, aulas e discussões cujos tópicos incluíam hábitos de vida saudáveis, e *ii*) treinamento físico semi-supervisionado com duração de 6 meses, no qual os sujeitos participaram de 3 a 5 sessões de

exercício físico/semana contendo pelo menos 1 sessão supervisionada, com o objetivo de garantir a progressão e volume de treinamento ótimos. Os exercícios foram realizados em bicicletas estacionárias, esteiras rolantes ou caminhadas, todos atingindo o mínimo de 120 minutos/semana até o final do seguimento. Os desfechos primários do estudo foram a sensibilidade à ação da insulina e a captação de glicose, determinadas por meio do teste de tolerância à glicose intravenosa; tiveram como desfechos secundários a composição corporal (i.e. massa magra e massa gorda), mensurada por meio do DXA e a aptidão cardiorrespiratória (i.e. VO_2 pico), dada pela calorimetria indireta. Após a cirurgia, os resultados mostram uma significante redução do peso corporal e massa gorda em ambos os grupos, sem quaisquer diferenças entre eles. A RYGB foi eficaz em aumentar a sensibilidade à ação da insulina nos dois grupos, entretanto, o exercício físico produziu uma melhora aditiva à RYGB responsável por diferenciar significantemente os grupos. Previsivelmente, o VO_2 pico no grupo exercício físico foi maior em comparação ao grupo controle após o término do treinamento físico, além disso, vale salientar que apenas o grupo exercício físico experimentou um aumento significante na captação de glicose. Mesmo que as reduções no peso corporal e na massa gorda tenham sido semelhantes entre os grupos, os resultados indicam que a aderência à prática regular de exercício físico foi capaz de produzir melhoras mais expressivas no que diz respeito às variáveis metabólicas e a capacidade física em comparação aos benefícios induzidos apenas pela RYGB.

Tendo em vista a existência de um possível reganho de peso corporal após o procedimento cirúrgico, um ensaio clínico randomizado de Herring *et al.*, 2017 investigou os efeitos de um programa de treinamento físico em adultos que já haviam sido submetidos à cirurgia bariátrica por qualquer técnica, porém ainda mantinham os parâmetros de composição corporal desfavoráveis (e.g. IMC = 39.0 kg/m^2). O tempo médio no qual os sujeitos realizaram a intervenção cirúrgica foi de 19.3 meses antecedentes às coletas basais, período considerado de alta suscetibilidade ao reganho de peso. O protocolo de treinamento físico, cuja duração total foi de 12 semanas, constituiu-se de exercícios aeróbio (i.e. duração de 45 minutos) e de força (i.e. 3 séries de 12 repetições), ambos de intensidade moderada, realizados em 3 sessões/semana de forma supervisionada. No que tange aos principais achados relacionados à funcionalidade, o treinamento físico aumentou significantemente a distância total percorrida no teste de campo *Incremental Shuttle Walk Test*, assim como a força de preensão manual ao final do protocolo, sendo que tais alterações mantiveram-se elevadas por 3 meses subseqüentes. Também foram observadas diferenças significantes entre os grupos nos períodos pós-12 e 24 semanas em relação às variáveis antropométricas, tais

como o peso corporal, IMC e massa gorda. Cabe ressaltar que apenas o grupo controle apresentou variações positivas para todos os parâmetros relacionados à composição corporal, mostrando que a intervenção foi capaz de diminuir, mesmo que discretamente, os referidos parâmetros nos indivíduos treinados e impedir um reganho de peso futuro.

Com o intuito de produzir conhecimento sobre essa temática, Campanha-Versiani *et al.*, 2017 publicaram, recentemente, um estudo clínico *quasi*-experimental tendo como objetivo avaliar os efeitos de um programa de treinamento físico supervisionado sobre a composição corporal, força muscular, marcadores bioquímicos de remodelação óssea e massa óssea após a RYGB. Para tanto, 60 adultos foram alocados de maneira balanceada em dois grupos: *i*) controle, no qual os sujeitos foram instruídos a manterem as atividades físicas usuais; e *ii*) treinamento físico aeróbio em esteira rolante combinado à exercícios de força (i.e. 8 tipos de exercícios, com volume equivalente a 1-3 séries de 10-12 repetições cada), realizados em 2 sessões/semana por 36 semanas. A intervenção foi iniciada 2 meses pós-RYGB e, ao longo do seguimento, 23 sujeitos abandonaram o protocolo. De forma inédita acerca do tema que relaciona o papel do exercício físico sobre a deterioração do tecido ósseo induzida pela RYGB, os autores mostraram que após um ano de seguimento, ambos os grupos apresentam redução significante no que diz respeito à DMO de corpo inteiro em comparação ao período pré-cirurgia, contudo, o treinamento físico foi eficaz em atenuar a variação dessa perda em relação ao grupo controle. Ainda nesse contexto, apenas o grupo controle experimentou diminuições significantes na DMO de coluna vertebral e quadril ao final do seguimento, sendo que o treinamento físico foi capaz de evitar tal efeito deletério. Notou-se uma diferença significante entre os grupos na variação da massa muscular, sendo que o treinamento físico foi capaz de mitigar a perda desse tecido ao longo do tempo. Esperadamente, o grupo submetido ao treinamento físico apresentou maior força muscular em comparação ao grupo controle. Nenhuma diferença intergrupo foi observada tanto para os marcadores bioquímicos de remodelação óssea quanto para os hormônios calciotrópicos. Dada a existência de uma notável perda de massa óssea consequente à RYGB, o estudo corrobora a incontestável relevância terapêutica do treinamento físico ao passo que essa estratégia não-farmacológica teve êxito em atenuar o irrevogável efeito adverso supracitado. De fato, o estímulo mecânico induz efeitos benéficos sobre os parâmetros morfológicos e funcionais do tecido ósseo, o que indica, portanto, que sob condições que acometem o osso, essa estrutura biológica mostra-se altamente responsiva quanto à utilização do exercício físico como ferramenta promotora da sua manutenção e/ou proteção (Gomez-Cabello *et al.*, 2012).

Não obstante a irrefutável contribuição trazida pelo único estudo que investigou o tema (Campanha-Versiani *et al.*, 2017), faz-se pertinente apontar algumas de suas limitações, a saber: *ii*) ausência de alocação randomizada dos indivíduos nos grupos experimentais; *ii*) o baixo número amostral e *iii*) ausência de avaliação da microarquitetura óssea.

Em suma, apesar da existência de estudos que sustentem o papel benéfico do treinamento físico sobre o metabolismo ósseo em indivíduos saudáveis, acometidos por quadros de baixa massa óssea (e.g. osteoporose e pós-menopausa) e, mais recentemente, em obesos mórbidos pós-cirurgia bariátrica, nenhum ensaio clínico randomizado avaliou os efeitos preventivos do treinamento físico sobre a deterioração do tecido ósseo induzida pela RYGB. Dessa forma, o uso de métodos considerados padrão-ouro a fim de avaliar os parâmetros ósseos a nível morfológico e funcional, bem como de marcadores bioquímicos que possivelmente deverão esclarecer mecanismos acerca da perda óssea em pacientes submetidos à RYGB são de grande relevância para elucidar as perguntas de pesquisa contidas neste projeto.

3 Objetivos

3.1 Objetivos primários

Investigar os efeitos do treinamento físico sobre a densidade mineral óssea areal (aDMO); marcadores de remodelação óssea; e parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica (vDMO) e estruturais do rádio distal em obesas mórbidas submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (RYGB).

3.2 Objetivos secundários

Avaliar os efeitos do treinamento físico sobre a composição corporal (i.e. percentual de gordura, tecido adiposo visceral e massa magra total); porosidade cortical e parâmetros biomecânicos do rádio distal; capacidade física e marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio em obesas mórbidas submetidas à RYGB.

3.3 Plano de trabalho e cronograma de execução

O trabalho ocorreu no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A equipe de pesquisa foi composta pelos médicos cirurgiões da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP Prof. Dr. Marco Aurélio Santo, diretor desta unidade e Prof. Dr. Roberto de Cleva, os quais foram responsáveis por todo o andamento relacionado à intervenção cirúrgica e ambulatorial das pacientes durante o seguimento do estudo. As análises de aDMO, vDMO e os parâmetros estruturais do rádio distal, bem como a composição corporal, foram realizadas pela especialista de laboratório Liliam Takayama no Laboratório de Metabolismo Ósseo do LIM 17, sob a coordenação e supervisão da Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira. As análises dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea foram realizadas em colaboração com o laboratório RDO Dignósticos Médicos, sob a supervisão da pesquisadora Dra. Natália Gonçalves. As análises das proteínas relacionadas ao metabolismo ósseo, por meio dos painéis Multiplex, foram realizadas no Laboratório de Inflamação do LIM 17 da FMUSP, sob a responsabilidade da especialista de laboratório Maria Aurora Gomes da Silva. As avaliações de capacidade física e o treinamento físico, ambos realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do HCFMUSP, foram conduzidos por avaliadores treinados, sob a supervisão da Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto. Os marcadores

bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio foram analisados no Laboratório Central do HCFMUSP. O aluno candidato ao título de doutorado Igor Hisashi Murai participou de todas as etapas experimentais do trabalho (i.e. recrutamento das pacientes, coleta de dados em geral e as análises bioquímicas), além disso, realizou o tratamento estatístico dos dados, confecção da tese, preparação de artigos científicos e resumos apresentados em congressos ao longo do período de doutoramento. Tais etapas foram cumpridas sob a orientação e supervisão do Prof. Dr. Bruno Gualano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), conjuntamente ao Prof. Dr. Hamilton Roschel da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFEUSP), ambos coordenadores do projeto. O cronograma experimental está demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma experimental do projeto de pesquisa.

Etapas desenvolvidas	**Ano**				
	2015	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
1. Créditos em disciplinas	X	X	X	X	
2. Coleta de dados	X	X	X	X	
3. Experimentos		X	X	X	
4. Análise dos resultados			X	X	
5. Preparação da tese, apresentação de resumos em congressos e elaboração de artigos científicos			X	X	X
6. Defesa de tese					X

4 Materiais e Métodos

4.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Fomento

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP, sob o certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 21056813.3.0000.0068 e número do parecer 470085. O estudo recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob as formas de bolsa de doutorado (processo: 15/02833-5) e auxílio regular à pesquisa (processo: 16/10993-5).

4.2 Delineamento Experimental

Este ensaio clínico está registrado no banco de ensaios randomizados norte-americano *ClinicalTrials* (www.clinicaltrials.gov), sob o número de identificação NCT02441361, conforme solicitado pelos periódicos científicos de grande impacto na área de saúde. Vale ressaltar que o presente estudo foi parte de um amplo ensaio clínico randomizado, com enfoque na saúde óssea, tema central desta tese, além dos fatores cardiometabólicos e nos parâmetros relacionados ao músculo esquelético.

Após aceitarem participar do estudo, as pacientes foram randomizadas em dois grupos, tais quais: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica (i.e. tratamento clínico convencional) (RYGB) e grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica (RYGB+TF). Após as avaliações iniciais no período basal (PRÉ), todas as pacientes foram submetidas à cirurgia bariátrica pela técnica RYGB, a qual é consagrada como o procedimento cirúrgico padrão-ouro dentre as intervenções de perda de peso. Três meses após a cirurgia, as pacientes do grupo RYGB+TF iniciaram um programa de treinamento físico com seis meses de duração, o qual consistiu na combinação do treinamento de força e treinamento aeróbio, realizados três vezes por semana sob a supervisão de profissionais de Educação Física no LACRE-HCFMUSP. O grupo RYGB seguiu o tratamento clínico convencional pelo mesmo período. Cabe salientar que ambos os grupos foram igualmente encorajados pelos pesquisadores a se manterem fisicamente ativos.

Nos períodos basal (PRÉ), três meses após a cirurgia bariátrica (PÓS-3) e seis meses após o treinamento físico ou o tratamento clínico convencional (PÓS-9), as pacientes realizaram as avaliações de aDMO, vDMO e parâmetros estruturais do rádio distal, além das coletas sanguíneas para a determinação dos marcadores de remodelação óssea, painéis Multiplex e marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio. Em adição, foram submetidas à avaliação da composição corporal e capacidade física. Vale ressaltar que um grupo controle composto por mulheres adultas jovens, saudáveis, eutróficas e fisicamente ativas (CTRL) foi selecionado e avaliado unicamente no período PRÉ, com o intuito de estabelecer uma amostra de referência saudável para as variáveis dependentes coletadas (todas aquelas anteriormente descritas). O desenho experimental está ilustrado a seguir na figura 4.

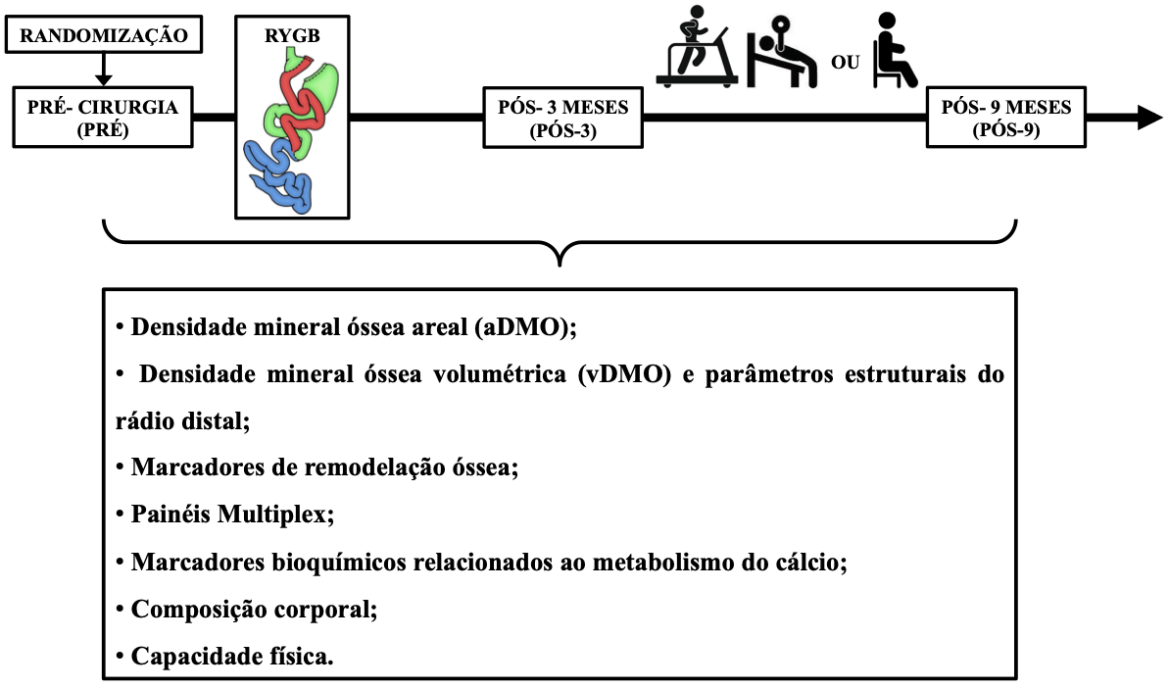

Figura 4. Desenho experimental.

4.3 Recrutamento e seleção de voluntários

O recrutamento foi feito no Centro de Referência em Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, sob a supervisão do Prof. Dr. Marco Aurélio Santo e Prof. Dr. Roberto de Cleva. As pacientes elegíveis obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- Mulheres com obesidade grau II (IMC $\geq$ 35 kg/m^2) com comorbidades associadas e/ou obesidade grau III (IMC $\geq$ 40 kg/m^2);
- Não engajadas em programas de exercício físico por ao menos um ano antes do início do protocolo experimental;
- 18 a 60 anos de idade;
- Ausência de acometimentos que comprometam a participação no estudo, tais como comprometimentos articulares, neurológicos ou cardiovasculares severos que limitem a prática de exercício físico;
- Ausência de doenças osteometabólicas (e.g. osteoporose, osteomalácia, doença óssea associada à disfunção renal crônica e etc.)

Foi recrutado um grupo controle (CTRL), composto por mulheres saudáveis, eutróficas e fisicamente ativas, segundo o trabalho de Ladabaum *et al.,* (2014), com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 e idade entre 18 a 60 anos.

4.4 Densidade mineral óssea areal (aDMO) e composição corporal

A massa corporal das voluntárias foi obtida com o auxílio de uma balança eletrônica antropométrica (Modelo 2096 PP, Toledo do Brasil). Nesta mesma balança, a altura foi determinada por meio de um estadiômetro acoplado no equipamento. Essas medidas foram utilizadas para o cálculo do índice de massa corporal (IMC). Foi utilizada a técnica de absorciometria por raio-x de dupla energia (da sigla em inglês DXA) para a avaliação da aDMO nas regiões anatômicas da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, fêmur total, rádio distal e corpo total, e da composição corporal (i.e. percentual de gordura, tecido adiposo visceral e massa magra total). O DXA é um método que consiste na emissão de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raio-x com dois níveis de energia, sendo que, à medida que o feixe atravessa o corpo, um dispositivo capta e calcula a quantidade de radiação dissipada ao atravessar os tecidos do indivíduo. Atualmente, essa técnica é considera padrão-ouro para a avaliação da composição corporal, determinação da aDMO e diagnóstico da osteoporose. Utilizou-se o equipamento Lunar iDXA *(*GE Healthcare, Madison, WI, EUA*)*, específico para mensurações em pacientes com diferentes tamanhos corporais. De acordo com as especificações técnicas fornecidas pelo fabricante, o aparelho é capaz de suportar um indivíduo com peso corporal máximo de 204 kg. Os erros de precisão para medições de DMO foram determinados com base nos protocolos padrão da *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD) (Shepherd *et al.,* 2006). A Mínima Variação Significativa (com Intervalo de Confiança de 95%) foi de 0,034 g/cm^2, 0,044 g/cm^2, 0,046 g/cm^2, e 0,016 g/cm^2 para a L1-L4, fêmur total, colo de fêmur e corpo total, respectivamente.

4.5 Densidade mineral óssea volumétrica (vDMO) e parâmetros estruturais do rádio distal

Os parâmetros de microarquitetura óssea foram medidos na região do rádio distal não-dominante, por meio da técnica de Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta Resolução (da sigla em inglês HR-pQCT), utilizando-se o aparelho XtremeCT (Scanco Medical, Suíça). Atualmente, a HR-pQCT é considerada padrão-ouro para a avaliação

tridimensional da estrutura óssea *in vivo*, sendo capaz de mensurar a vDMO, bem como os parâmetros estruturais dos ossos trabecular e cortical.

O antebraço das pacientes foi imobilizado em uma concha de fibra de carbono. A varredura inclui 110 fatias, correspondendo a uma seção de 9,02 milímetros ao longo da direção axial, partindo de 5 mm proximal à linha de referência como a região de interesse (ROI) para a avaliação de dados. A microarquitetura foi medida usando um sistema tridimensional de HR-pQCT que permite a aquisição simultânea de uma pilha de fatias paralelas com uma resolução de 82 μM. As seguintes definições são utilizadas: energia efetiva de 60 kVp, corrente de tubo de raio-x de 95 mAs e matriz de 1536 X 1536. A dose de radiação efetiva para um exame de HR-pQCT padrão com aproximadamente 96 mAs é inferior a 3 μSv. O controle de qualidade é monitorado por meio de exames diários de um padrão- *Phanton* que contém varetas de hidroxiapatita (HA) incorporado em um tecido de resina equivalente (QRM, Moehrendorf, Alemanha). A precisão de HR-pQCT no rádio distal apresenta um coeficiente de variação (CV) de 0,93-1,41% para as medições de densidade mineral óssea volumétrica, e 1,49-7,59% para os parâmetros estruturais. As variáveis ósseas obtidas nessa análise foram divididas em:

Parâmetros de vDMO:

- Tt.vDMO (mgHA/cm^3): densidade mineral óssea volumétrica total;
- Tb.vDMO (mgHA/cm^3): densidade mineral óssea volumétrica trabecular;
- Ct.vDMO (mgHA/cm^3): densidade mineral óssea volumétrica cortical;

Parâmetros ósseos estruturais:

- BV/TV (%): volume de osso trabecular por volume de tecido;
- Tb.N (mm): número de trabéculas;
- Tb.Th (mm): espessura trabecular;
- Tb.Sp (mm): separação trabecular;
- Ct.Th (mm): espessura cortical;

Parâmetros de porosidade cortical:

- Ct.Po (%): porosidade cortical;
- Ct.Po.Dm (mm): diâmetro médio dos poros;

4.6 Parâmetros biomecânicos do rádio distal

Além das análises anteriormente descritas, foi realizada a análise dos modelos de elementos finitos (EF) do rádio distal a partir das imagens obtidas diretamente do HR-pQCT, com o intuito de avaliar os parâmetros biomecânicos do osso e, portanto, estimar a susceptibilidade do tecido à fraturas. Foi utilizado o *software* fornecido pelo próprio fabricante do equipamento (Finite Element Software, v1.13, Scanco Medical AG, Switzerland, January 2009 Manufacturer's Guide).

Nessa técnica, a informação do vetor obtido a partir dos modelos são convertidos em blocos chamados *voxels*, os quais têm o formato de cubos e compreendem a menor unidade que compõe a imagem do material analisado. A análise do EF compreende um teste de resistência virtual, ou seja, o *software* estima e analisa o comportamento do tecido ósseo quando esse é submetido a uma força de compressão ao longo do seu longo eixo (BOUTROY *et al.,* 2008, FULLER, FULLER, PEREIRA, 2014). As propriedades biomecânicas analisadas usando EF foram:

- S (kN/mm) (*stiffness*): rigidez do tecido;
- F.load (N): estimativa da carga máxima suportada até a fratura;
- E.app (N/mm^2): módulo aparente (afere a pressão).

4.7 Análises bioquímicas

Uma amostra de sangue venoso foi colhida após jejum noturno de 8-10 horas, centrifugada e armazenada a -80° C no Laboratório de Metabolismo Ósseo (LIM-17 - Disciplina de Reumatologia da FMUSP) para as análises bioquímicas planejadas. As concentrações séricas do marcador de reabsorção óssea telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) e do marcador de formação óssea propeptídeo N-terminal do pro-colágeno tipo I (P1NP) foram obtidas por meio do método automatizado de eletroquimioluminescência (E411, Roche Diagnostics®, Mannheim, Alemanha). Os limites de detecção do CTX e P1NP foram de aproximadamente 10 ng/L e 5 µg/L, respectivamente. Os coeficientes de variação (CVs) intra- e inter-ensaio, respectivamente, foram de 2,5% e 3,4% para o CTX e 2,2% e 1,8% para o P1NP. Em adição, as proteínas *Dickkopf-1* (DKK-1), esclerostina, osteopontina, osteocalcina, osteoprotegerina e leptina foram quantificadas por meio da técnica Luminex® xMAP® (Milliplex® Map Human Bone Magnetic Bead Panel,

EMD Millipore, Billerica, MA, EUA). De acordo com as especificações do fabricante, os CVs intra- e inter-ensaio para este painel Multiplex são <10% e <15%, respectivamente.

Todos os marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio foram analisados no Laboratório Central do HCFMUSP. As concentrações de cálcio total e ionizável foram obtidas por meio dos ensaios colorimétricos e eletrodo íon-seletivo, respectivamente. Os níveis de 25-hidroxivitamina D foram mensurados por quimioimunoensaio. O paratormônio (PTH) foi analisado por eletroquimioluminescência. A calcitonina foi mensurada pelo método quimioluminométrico IMX. As concentrações de fósforo, magnésio e fosfatase alcalina foram obtidas por meio de ensaios colorimétricos.

4.8 Avaliação da capacidade física

Para a determinação da capacidade aeróbia, as pacientes realizaram um teste ergoespirométrico em esteira rolante *(*Centurion 200, Micromed*)*, seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as 12 derivações simultâneas. A freqüência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) foram registradas em repouso, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação.

A avaliação da potência aeróbia máxima foi avaliada através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício ($VO_{2máx}$) por meio de um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath). Os limiares metabólicos foram determinados por um único avaliador experiente. Todos os testes foram conduzidos sob a supervisão de um médico.

A força foi avaliada por teste de uma repetição máxima (1RM) no exercício de flexão e extensão de joelho (i.e. *leg-press*) e no supino horizontal seguindo recomendações previamente descritas (BROWN e WEIR, 2001). Para o teste de supino horizontal, a paciente foi posicionada no aparelho, fazendo as regulagens necessárias, evitando assim o uso de movimentos adicionais. Foi realizado um aquecimento específico prévio. Na primeira série de aquecimento específico, as pacientes realizaram cinco repetições de extensão dos cotovelos, com 50% da carga estimada para 1RM. Na segunda, três repetições, com 70% da carga estimada para 1RM. Entre as séries de aquecimento foi respeitado um intervalo de dois minutos. Entre o final do aquecimento específico e o início do teste houve um período de descanso de três minutos. A distância entre as mãos na pegada da barra foi determinada pela

própria voluntária. Esta posição foi anotada e reproduzida em todos os momentos que o paciente executar este exercício. A amplitude do movimento na fase excêntrica foi limitada ao toque da barra ao tronco do paciente que em seguida foi instruída a levantar a barra verticalmente até a extensão completa dos cotovelos, caracterizando assim uma repetição. Para o *leg-press*, o protocolo foi o mesmo, contudo, o sujeito foi posicionado no aparelho específico assumindo-se como posição final, angulações entre 90 e 100º de flexão na articulação do joelho.

4.9 Treinamento físico

As sessões de treinamento físico ocorreram três vezes por semana, sempre sob a supervisão de um profissional de Educação Física proveniente da equipe de pesquisa. O local de TF foi o LACRE –HCFMUSP.

A sessão teve início com cinco minutos de aquecimento em esteira. Em seguida, realizaram o treinamento de força, envolvendo exercícios que contemplaram os grandes grupos musculares, com três séries de 8-12 repetições por exercício e intervalo de 60 segundos entre as séries. A sessão de treinamento de força foi composta por 7 exercícios incluindo membros superiores e inferiores, sendo eles: supino reto na máquina, *leg press* a 45°, agachamento na máquina, remada sentada, extensão de joelhos e puxada frontal (todos em aparelhos específicos), e flexão plantar (utilizando o peso corporal como carga). A duração do treinamento de força foi de aproximadamente 30-40 minutos. A progressão da carga de cada exercício foi controlada por meio de repetições máximas, sendo que, a partir do momento em que a voluntária esteve apta a realizar um número de repetições maior que 12 movimentos, a carga foi incrementada. Em seguida, teve início o treinamento aeróbio. A intensidade foi determinada por meio do teste ergoespirométrico e correspondeu ao intervalo de freqüência cardíaca entre o limiar anaeróbio (La) e o ponto de compensação respiratório (PCR). À medida que houve adaptação à carga de treinamento, as pacientes foram incentivadas a aumentar a intensidade, aproximando-a do PCR. O controle de intensidade foi realizado pela freqüência cardíaca, com auxílio de frequencímetros da marca Polar®, e pela escala BORG de percepção subjetiva de esforço. A duração do treinamento aeróbio foi de 30 minutos até a oitava semana, a partir da qual houve incremento para 40 minutos por sessão, atingindo 60 minutos até o final do protocolo experimental. De maneira a verificar a aderência das voluntárias ao treinamento, solicitou-se o preenchimento de lista de presença a cada sessão de treinamento.

4.10 Tratamento estatístico

Devido à ausência na literatura de estudos clínicos randomizados que investigaram os efeitos do treinamento físico sobre a aDMO em pacientes submetidas à cirurgia bariátrica (desfecho primário deste estudo), o tamanho da amostra foi determinado considerando-se variáveis como os recursos financeiros, viabilidade/exeqüibilidade das avaliações dentro do período de doutoramento designado, infraestrutura institucional necessária e quantidade adequada de procedimentos cirúrgicos realizados por mês. Tais recomendações são baseadas nos estudos de Bacchetti *et al.*, 2008; Bacchetti, 2010. Estimou-se que o tamanho da amostra empregado neste estudo forneceria 90% de poder para detectar uma diferença entre grupos de 3% na aDMO, com um nível de significância de 5%, assim como observado no estudo de Mcclung *et al.*, 2006.

Todas as variáveis dependentes foram analisadas por intenção de tratar (ITT), exceto os marcadores de remodelação óssea (n = 20 por grupo) e os painéis Multiplex (n = 16 por grupo), os quais foram analisados por uma abordagem *per protocol,* que considera apenas as pacientes que completaram os tratamentos nos quais foram originalmente alocados. Utilizou-se o modelo misto para medidas repetidas adotando-se o grupo (RYGB e RYGB+TF) e o tempo (PRÉ, PÓS-3 e PÓS-9) como fatores fixos e os sujeitos como fator aleatório. Para esta análise mencionada, contrastes ortogonais com um grau de liberdade foram utilizados para determinar os efeitos principais e de interação, além da diferença significante entre os grupos. Os demais dados foram convertidos em porcentagem de mudança (PÓS-9 em relação ao PRÉ), e analisados pelo modelo misto assumindo-se o grupo (RYGB e RYGB+TF) como fator fixo e os sujeitos como fator aleatório. As características basais dos grupos foram comparadas pelo modelo misto adotando-se o grupo (CTRL, RYGB e RYGB+TF) como fator fixo, os sujeitos como fator aleatório e o *post hoc* de Tukey para as múltiplas comparações. Os testes exato de Fisher ou qui-quadrado foram utilizados para a comparação das proporções. Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão. Para todas as variáveis, exceto para os achados relacionados às características basais dos grupos, estão expressos a diferença estimada das médias (DEM), o intervalo de confiança para a diferença das médias (IC95%) e o g de Hedges para o tamanho do efeito (TE). O nível de significância para testar a hipótese nula foi de 5%, e os valores de *P* entre 5% e 10% foram considerados como tendência à significância estatística. Todas as análises foram realizadas no *software* SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5 Resultados

5.1 Amostra

O processo de recrutamento e seleção das voluntárias teve início no mês de outubro de 2015 e foi finalizado em novembro de 2018. O grupo CTRL foi recrutado no Campus da Cidade Universitária da Universidade de São Paulo e foi composto por estudantes de graduação e pós-graduação (i.e. *lato sensu* e *stricto sensu*), as quais aceitaram o convite para a participação no estudo por meio de *e-mail*. Todas as voluntárias do grupo CTRL terminaram as avaliações propostas no período PRÉ e nenhuma foi excluída por motivo de saúde e/ou incapacidade física. As pacientes de ambos os grupos RYGB e RYGB+TF foram informadas e convidadas a participarem do estudo por meio de ligação telefônica. Duzentos e trinta pacientes foram triadas, dentre as quais cento e sessenta não atingiram o critério de inclusão e/ou não aceitaram participar do estudo. 3 pacientes do grupo RYGB e 4 pacientes do grupo RYGB+TF desistiram da cirurgia. Ao longo do seguimento, quatorze pacientes (7 em cada grupo) desistiram de continuar no estudo por motivos pessoais. As demais pacientes realizaram todas as avaliações propostas no protocolo experimental. O grupo RYGB+TF apresentou uma aderência ao treinamento físico de 81,5 ± 13,1%. Nenhuma intercorrência médica grave foi relatada. A Figura 4 ilustra o fluxograma do estudo.

5.2 Características basais dos grupos

As características basais dos grupos estão ilustradas na tabela 2. Não houve diferença significante entre os grupos RYGB e RYGB+TF para nenhuma variável no período basal. O grupo CTRL foi significantemente diferente em comparação aos grupos experimentais no que diz respeito à idade e hipertensão (P<0,001 para todas as comparações), composição corporal (P<0,001 para todas as comparações), uso de diuréticos (P<0,05 para todas as comparações), aDMO (P<0,05 para todas as comparações), Tb.N (P<0,05 para todas as comparações), Tb.Sp (P<0,05 para todas as comparações), P1NP (P<0,05 para todas as comparações), osteocalcina (P<0,05 para todas as comparações), DKK-1 (P<0,001 para todas as comparações), leptina (P<0,001 para todas as comparações), cálcio ionizável (P<0,05 para todas as comparações), 25(OH)D (P<0,001 para todas as comparações), PTH (P<0,001 para todas as comparações), fosfatase alcalina (P<0,001 para todas as comparações) e todos os parâmetros de capacidade física e funcionalidade, exceto para força de MMII (P<0,001 para todas as comparações). Nenhuma diferença significante entre os grupos foi constatada para as demais variáveis.

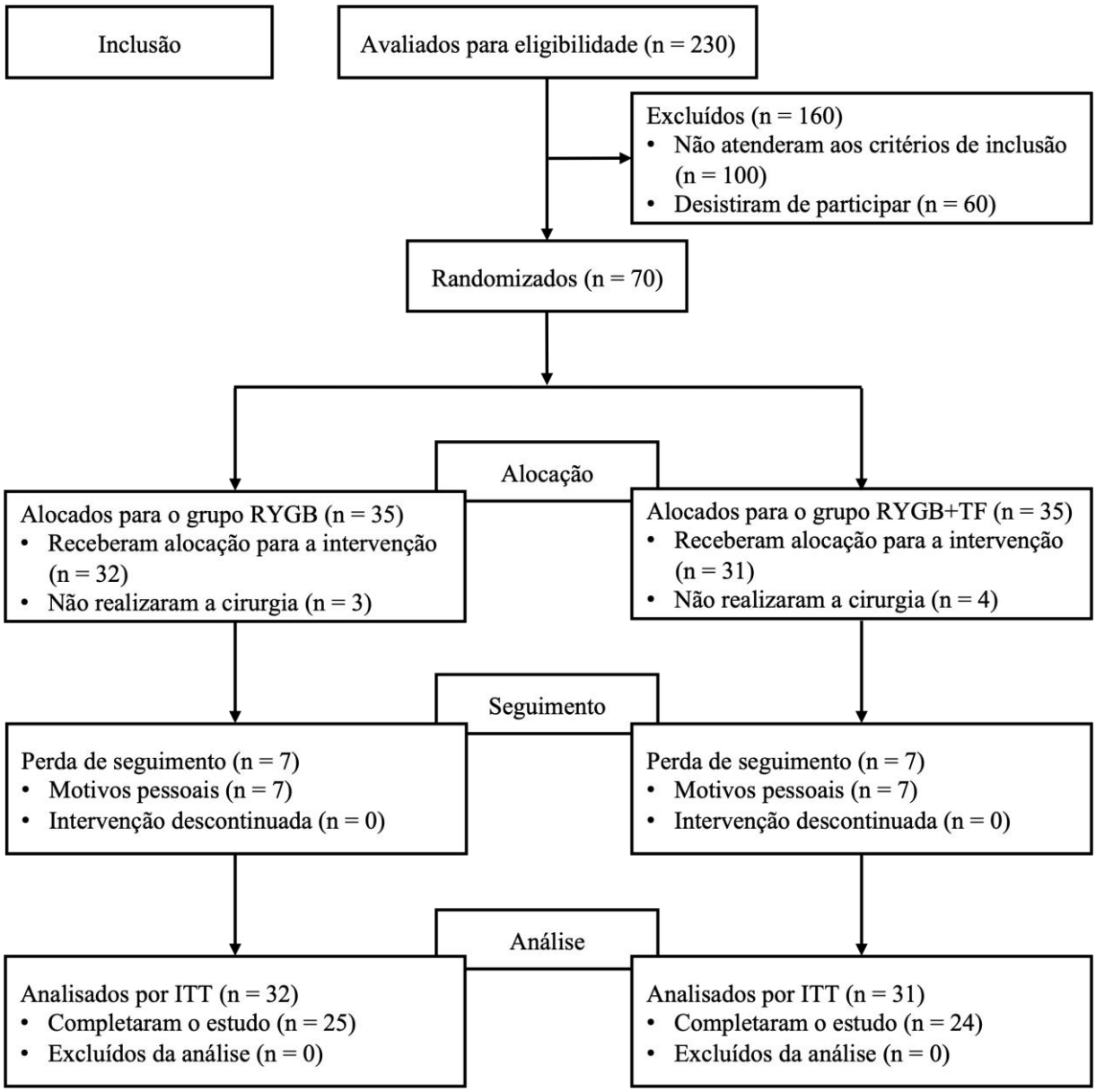

Figura 4. Fluxograma do estudo. CTRL: grupo controle. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. ITT: intenção de tratar.

Tabela 2. Características basais dos grupos.

Variáveis	CTRL (n = 25)	RYGB (n = 32)	RYGB+TF (n = 31)	*P* valor
Demográficas				
Idade (anos)	33,1 ± 6,2 [a]	42,1 ± 8,2 [b]	40,0 ± 7,8 [b]	<0,001
Pós-menopausa (n (%))	0 (0)	6 (18,8)	5 (16,1)	0,052
Diabetes tipo 2 (n (%))	0 (0)	6 (18,8)	4 (12,9)	0,062
Hipertensão (n (%))	0 (0) [a]	21 (65,6) [b]	22 (70,9) [b]	<0,001
Composição corporal				
Peso (kg)	63,0 ± 8,9 [a]	126,1 ± 21,7 [b]	127,3 ± 20,4 [b]	<0,001
Altura (cm)	164 ± 7	161 ± 7	160 ± 6	0,108
IMC (kg/m^2)	23,5 ± 2,8 [a]	48,5 ± 8,1 [b]	49,8 ± 7,0 [b]	<0,001
Percentual de gordura (%)	29,6 ± 6,1 [a]	51,2 ± 4,7 [b]	52,0 ± 3,9 [b]	<0,001
Massa magra (kg)	41,2 ± 6,4 [a]	57,1 ± 7,1 [b]	56,1 ± 7,3 [b]	<0,001
Tecido adiposo visceral (kg)	0,2 ± 0,2 [a]	2,4 ± 0,8 [b]	2,3 ± 0,6 [b]	<0,001
Medicamentos (n (%))				
β-bloqueador	0 (0)	2 (6,3)	2 (6,5)	0,548
Metformina	0 (0)	4 (12,5)	4 (12,9)	0,155
Insulina	0 (0)	2 (6,3)	1 (3,2)	0,774
Inibidor da ECA	0 (0)	5 (15,6)	5 (16,1)	0,084
Bloqueador dos canais de cálcio	0 (0)	1 (3,1)	1 (3,2)	0,999
Antagonista dos receptores de angiotensina II	0 (0)	6 (18,8)	3 (9,7)	0,067
Diuréticos	0 (0) [a]	8 (25,0) [b]	9 (29,0) [b]	0,014
aDMO (g/cm^2)				
L1-L4	1,234 ± 0,175 [a]	1,324 ± 0,145 [b]	1,320 ± 0,143 [b]	0,039
Fêmur total	1,062 ± 0,136 [a]	1,224 ± 0,116 [b]	1,252 ± 0,124 [b]	<0,001
Colo de fêmur	1,030 ± 0,133 [a]	1,129 ± 0,124 [b]	1,148 ± 0,133 [b]	0,003
Rádio distal	0,866 ± 0,077 [a]	0,962 ± 0,077 [b]	0,939 ± 0,074 [b]	<0,001
Corpo total	1,178 ± 0,133 [a]	1,270 ± 0,106 [b]	1,299 ± 0,096 [b]	<0,001
Microarquitetura óssea*				
Tt.vDMO (mg HA/cm^3)	360,9 ± 79,7	359,9 ± 56,6	361,5 ± 44,1	0,996
Tb.vDMO (mg HA/cm^3)	175,8 ± 40,5	194,5 ± 32,3	192,6 ± 33,1	0,240
Ct.vDMO (mg HA/cm^3)	926,8 ± 53,5	900,9 ± 38,0	902,4 ± 43,1	0,177

Tabela 2. Continuação.

Variáveis	CTRL (n = 25)	RYGB (n = 32)	RYGB+TF (n = 31)	*P* valor
BV/TV (%)	0,146 ± 0,034	0,165 ± 0,028	0,160 ± 0,028	0,167
Tb.N (1/mm)	1,99 ± 0,26 [a]	2,19 ± 0,25 [b]	2,22 ± 0,24 [b]	0,019
Tb.Th (mm)	0,074 ± 0,014	0,077 ± 0,011	0,073 ± 0,011	0,466
Tb.Sp (mm)	0,438 ± 0,082 [a]	0,389 ± 0,060 [b]	0,384 ± 0,052 [b]	0,028
Ct.Th (mm)	0,87 ± 0,19	0,88 ± 0,14	0,87 ± 0,14	0,986
Porosidade cortical*				
Ct.Po (%)	0,011 ± 0,006	0,014 ± 0,006	0,015 ± 0,007	0,120
Ct.Po.Dm (mm)	0,158 ± 0,017	0,152 ± 0,012	0,153 ± 0,015	0,401
Parâmetros biomecânicos*				
S (kN/mm)	87 ± 16	96 ± 15	94 ± 16	0,263
F.load (N)	4.146 ± 729	4.629 ± 673	4.476 ± 768	0,166
E.app (N/mm^2)	2.115 ± 527	2.149 ± 404	2.074 ± 320	0,850
Marcadores de remodelação óssea**				
CTX (ng/mL)	0,37 ± 0,15	0,29 ± 0,10	0,31 ± 0,14	0,096
P1NP (ng/mL)	64,5 ± 25,9 [a]	46,6 ± 13,1 [b]	50,8 ± 19,0 [b]	0,016
Painéis Multiplex***				
DKK-1 (pg/mL)	1.686 ± 427 [a]	2.253 ± 352 [b]	2.228 ± 308 [b]	<0,001
Esclerostina (pg/mL)	1.285 ± 467	1.843 ± 728	1.695 ± 805	0,067
Osteocalcina (pg/mL)	11.326 ± 3.281 [a]	7.463 ± 2.426 [b]	7.382 ± 3.699 [b]	<0,001
Osteopontina (pg/mL)	6.985 ± 4.039	7.600 ± 5.384	7.242 ± 5.257	0,939
Osteoprotegerina (pg/mL)	257,3 ± 178,4	271,7 ± 84,9	318,3 ± 146,3	0,452
Leptina (pg/mL)	3.732 ± 2.711 [a]	32.771 ± 12.990 [b]	37.436 ± 12.281 [b]	<0,001
Marcadores bioquímicos				
Cálcio total (mg/dL)	9,2 ± 0,5	9,0 ± 0,3	9,0 ± 0,3	0,293
Cálcio ionizável (mg/dL)	4,9 ± 0,2 [a]	4,8 ± 0,1 [b]	4,7 ± 0,2 [b]	0,004
25(OH)D (ng/mL)	30,3 ± 10,0 [a]	19,7 ± 6,0 [b]	19,2 ± 5,9 [b]	<0,001
PTH (pg/mL)	29,0 ± 8,3 [a]	46,5 ± 14,6 [b]	47,0 ± 16,1 [b]	<0,001
Calcitonina (pg/mL)	< 2,0	< 2,0	< 2,0	0,999
Fósforo (mg/dL)	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,5	0,792
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	0,472
Fosfatase alcalina (U/L)	56,4 ± 16,5 [a]	82,3 ± 30,1 [b]	77,6 ± 23,3 [b]	<0,001

Tabela 2. Continuação

Variáveis	CTRL (n = 25)	RYGB (n = 32)	RYGB+TF (n = 31)	*P* valor
Capacidade física				
VO_2 pico (ml/kg/min)	34,24 ± 6,87 [a]	15,13 ± 2,79 [b]	15,61 ± 2,41 [b]	<0,001
Força muscular MMSS (kg)	31,30 ± 11,26 [a]	35,79 ± 8,69 [a,b]	38,21 ± 8,70 [b]	0,039
Força muscular MMII (kg)	181,95 ± 47,04	185,19 ± 58,00	209,81 ± 63,66	0,166
Força muscular relativizada MMSS (kg/peso corporal)	0,50 ± 0,16 [a]	0,28 ± 0,09 [b]	0,31 ± 0,09 [b]	<0,001
Força muscular relativizada MMII (kg/peso corporal)	2,91 ± 0,59 [a]	1,50 ± 0,45 [b]	1,70 ± 0,61 [b]	<0,001
Funcionalidade				
Sentar e levantar (reps)	23,45 ± 2,61 [a]	13,60 ± 2,21 [b]	14,71 ± 2,00 [b]	<0,001
Timed Up and Go (s)	4,90 ± 0,45 [a]	7,47 ± 1,00 [b]	7,29 ± 1,00 [b]	<0,001

Dados expressos em média ± DP ou n° de pacientes (%). RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. ECA: enzima conversora de angiotensina. Tt.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total. Tb.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular. Ct.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical. BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido. Tb.N: número de trabéculas. Tb.Th: espessura trabecular. Tb.Sp: separação trabecular. Ct.Th: espessura cortical. Ct.Po: porosidade cortical. Ct.Po.Dm: diâmetro dos poros. S: rigidez do tecido. F.load: estimativa da carga máxima suportada. E.app: modulo aparente. CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I. P1NP: propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I. DKK-1: *Dickkopf-1*. 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D. PTH: paratormônio. VO_2: consumo de oxigênio. MMSS: membros superiores. MMII: membros inferiores. Letras diferentes indicam diferença significante ($P<0.05$). * indica n = 16 para o grupo CTRL e n = 24 e 26 para os grupos RYGB e RYGB+TF, respectivamente. ** indica n = 20 por grupo. *** indica n = 16 por grupo.

5.3 aDMO e composição corporal

Com o intuito de avaliar os efeitos da intervenção cirúrgica sobre a aDMO (efeito principal de tempo), a análise por ITT demonstrou um aumento significante da L1-L4 após a cirurgia nos dois grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,013), entretanto, seis meses após o treinamento físico ou tratamento convencional, observou-se uma diminuição significante nesta região (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), o que contribuiu para uma redução em comparação ao período basal (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*=0,050). De acordo com algumas evidências na literatura acerca dos efeitos deletérios da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo, esperar-se-ia uma redução na aDMO da coluna lombar induzida pela RYGB, contudo, tal resposta discordante à habitualmente relatada é abordada *a posteriori* na discussão deste trabalho. Além disso, constatou-se, em ambos os grupos, efeitos negativos ocasionados pela cirurgia bariátrica no colo de fêmur, fêmur total, rádio distal e corpo total (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001 para todos os sítios), os quais permaneceram ao longo do tempo (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001 para todos os sítios), resultando em uma perda de massa óssea significante em relação aos valores iniciais (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001 para todos os sítios).

A figura 5 ilustra os parâmetros relacionados à aDMO avaliados pelas porcentagens de mudança. No que concerne à L1-L4, os grupos RYGB e RYGB+TF apresentaram reduções correspondentes à -1,43% e -0,52%, respectivamente, sem diferença significante entre os grupos (*P*=0,497; DEM: -0,91; IC95%: -3,57–1,76; TE: 0,20; Painel A). Em contrapartida, a diminuição percentual da aDMO do colo de fêmur no grupo RYGB+TF (-4,41%) apresentou diferença significante em comparação ao grupo RYGB (-7,33%) (*P*=0,007; DEM: 2,91; IC95%: 0,85–4,98; TE: 0,82; Painel B). De modo similar, as pacientes do grupo submetido ao treinamento físico apresentaram uma redução de aDMO do fêmur total significantemente menor em comparação às suas pares não-treinadas (RYGB+TF: -5,00% *vs*. RYGB: -7,26%; *P*=0,009; DEM: 2,26: IC95%: 0,58–3,93; TE: 0,78; Painel C). Em relação aos efeitos da intervenção sobre os sítios ósseos dos membros superiores, constatou-se que o treinamento físico atenuou a perda de aDMO do rádio distal (RYGB+TF: -2,75% *vs*. RYGB: -4,62%; *P*=0,038; DEM: 1,87; IC95%: 0,10–3,64; TE: 0,61; Painel D). Ademais, observou-se uma tendência estatística de menor redução no grupo RYGB+TF (-2,93%) em comparação ao grupo RYGB (-4,13%) no que diz respeito à aDMO de corpo total (*P*=0,078; DEM: 1,20; IC95%: -0,13–2,54; TE: 0,52; Painel E).

No que se refere à composição corporal, a cirurgia bariátrica foi eficaz em induzir uma diminuição significante do peso corporal, IMC, porcentagem de gordura e tecido adiposo

visceral em ambos os grupos (efeito principal de tempo) (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001 para todos os parâmetros), a qual se manteve após o treinamento físico ou tratamento convencional (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001 para todos os parâmetros), até o final do protocolo experimental (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001 para todos os parâmetros). Ademais, a massa magra de ambos os grupos foi negativamente acometida pelo procedimento cirúrgico (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001), sem quaisquer reduções adicionais ao longo do período de 6 meses de intervenção (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*=0,251), entretanto, foi observada uma diminuição significante no final do seguimento em comparação ao período basal (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001).

Os achados referentes à porcentagem de mudança na composição corporal estão demonstrados na figura 6. Nenhuma diferença significante entre os grupos foi observada para o peso corporal (RYGB+TF: -29,73% *vs*. RYGB: -30,82%; *P*=0,556; DEM: 1,09; IC95%: -2,62–4,81; TE: 0,17; Painel A) e IMC (RYGB+TF: -29,73% *vs*. RYGB: -30,82%; *P*=0,556; DEM: 1,09; IC95%: -2,62–4,81; TE: 0,17; Painel B) ao longo do seguimento. Do mesmo modo, os grupos não apresentaram diferenças significantes em relação ao percentual de gordura (RYGB+TF: -26,14% *vs*. RYGB: -25,88%; *P*=0,930; DEM: 0,26; IC95%: -6,22–5,70; TE: 0,02; Painel C) e tecido adiposo visceral (RYGB+TF: -59,16% *vs*. RYGB: -59,27%; *P*=0,974; DEM: 0,11; IC95%: -6,79–7,01; TE: 0,01; Painel D). Conforme esperado, o treinamento físico foi eficaz em mitigar a redução percentual da massa magra total (RYGB+TF: -9,22% *vs*. RYGB: -12,96%; *P*=0,048; DEM: 3,74; IC95%: 0,03–7,46; TE: 0,58; Painel D).

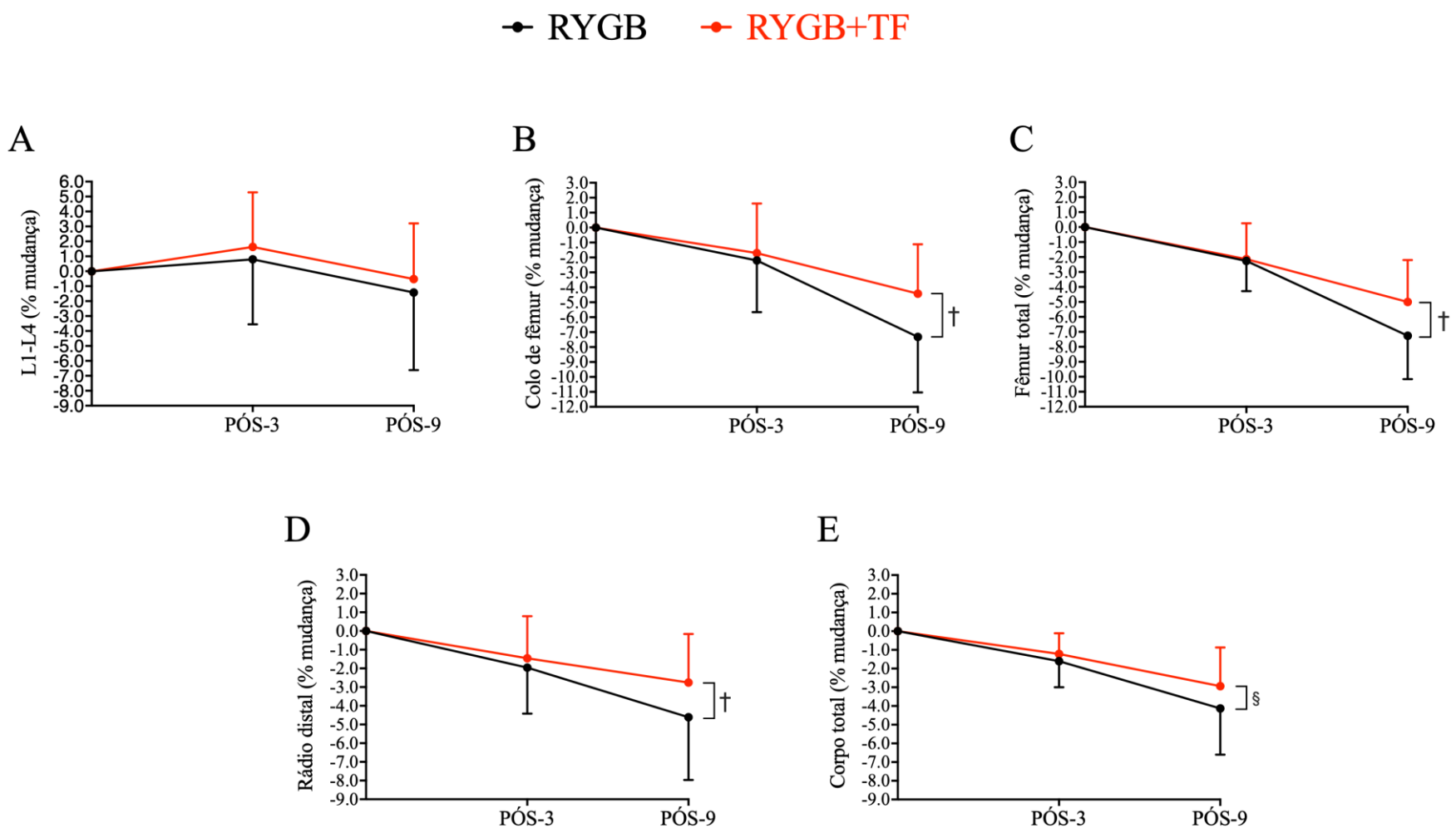

Figura 5. Porcentagem de mudança (PÓS-9 em relação ao PRÉ) da densidade mineral óssea areal (aDMO) em diferentes sítios ósseos. Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. † indica diferença significante (P<0,05) na comparação entre os grupos. § indica tendência estatística (P=0,078) na comparação entre os grupos.

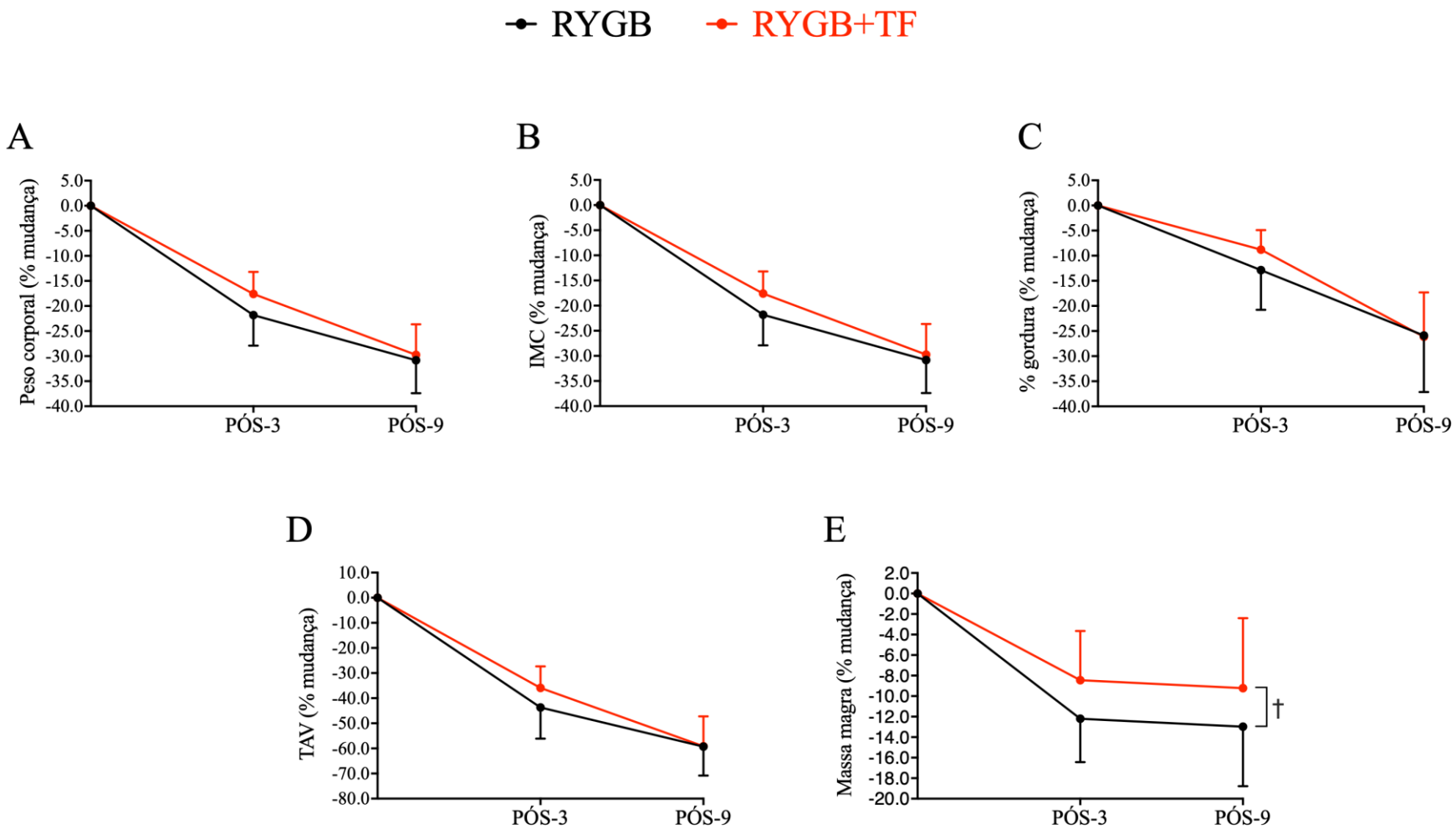

Figura 6. Porcentagem de mudança (PÓS-9 em relação ao PRÉ) da composição corporal. Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. IMC: índice de massa corporal. TAV: tecido adiposo visceral. † indica diferença significante (P<0,05) na comparação entre os grupos.

5.4 vDMO e parâmetros estruturais do rádio distal

A vDMO e parâmetros estruturais do rádio distal estão sumariados na tabela 3. Observou-se, seis meses após o procedimento cirúrgico, reduções significantes da Tt.vDMO (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*=0,002). Adicionalmente, o período que corresponde ao seguimento total ocasionou uma diminuição significante deste parâmetro nos dois grupos (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*=0,001), no entanto, não houve efeito de interação. Da mesma maneira, a Ct.vDMO experimentou uma redução significante nove meses após as avaliações iniciais (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*=0,011), contudo, os grupos não diferiram significantemente entre eles. Curiosamente, um efeito principal de tempo referente à intervenção cirúrgica foi observada para a Tb.vDMO (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,014), porém o grupo RYGB sofreu uma redução deste parâmetro, enquanto que o grupo RYGB+TF demonstrou um aumento, sem quaisquer diferenças significantes entre os grupos.

No que concerne aos parâmetros estruturais, constatou-se um comportamento discordante do BV/TV. Uma redução desta variável foi verificada no grupo RYGB, ao passo que o grupo RYGB+TF mostrou um aumento (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,007), todavia, nenhuma diferença significante entre os grupos foi observada. Em adição, um aumento significante do Tb.Th em decorrência da cirurgia bariátrica foi observado (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,026), sem efeito de interação. Por fim, o Ct.Th foi significantemente reduzido no PÓS-3 (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,001) e no PÓS-9 (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001) em ambos os grupos, não havendo diferença significante entre eles. Nenhum efeito principal de tempo e/ou de interação foi observado para o Tb.Sp.

A análise das porcentagens de mudança demonstrou uma diferença significante a favor do grupo submetido ao treinamento físico para o Ct.vDMO (RYGB+TF: 0,3 ± 1,7% *vs.* RYGB: -1,8 ± 2,6%; *P*=0,024; DEM: 2,10: IC95%: 0,29–3,90; TE: 0,93). Nenhuma outra diferença significante foi observada entre os grupos.

5.5 Porosidade cortical e parâmetros biomecânicos do rádio distal

Os achados de porosidade cortical e os parâmetros biomecânicos do rádio distal estão apresentados na tabela 3. A RYGB ocasionou reduções significantes na Ct.Po em ambos os grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: P=0,009). A Ct.Po não apresentou qualquer efeito de interação. Nenhum efeito principal de tempo e/ou de interação foi observado para a Ct.Po.Dm.

Nem a intervenção cirúrgica, tão pouco o treinamento físico, influenciaram significantemente os parâmetros biomecânicos do rádio distal, dentre os quais a rigidez do osso, a carga máxima suportada até a fratura, e o módulo aparente.

A análise das porcentagens de mudança não demonstrou diferenças significantes entre os grupos para nenhum parâmetro referente à porosidade cortical e parâmetros biomecânicos.

Tabela 3. Densidade mineral óssea volumétrica (vDMO), parâmetros estruturais, porosidade cortical e parâmetros biomecânicos do rádio distal.

Variáveis	RYGB (n = 24)			% mudança	RYGB+TF (n = 26)			% mudança	*P* valor	*P* valor
	PRÉ	PÓS-3	PÓS-9	(PÓS-9–PRÉ)	PRÉ	PÓS-3	PÓS-9	(PÓS-9–PRÉ)	(grupo*tempo)	(% mudança entre grupos)
vDMO (mg HA/cm^3)										
Tt.vDMO [b.c]	359,9 ± 56,6	349,5 ± 60,6	349,9 ± 68,5	-2,4 ± 4,6	361,5 ± 44,1	353,3 ± 46,1	346,5 ± 34,6	-0,9 ± 2,9	0,324	0,310
Tb.vDMO [a]	194,5 ± 32,3	191,3 ± 29,0	194,0 ± 31,3	0,7 ± 6,4	192,6 ± 33,1	194,7 ± 30,6	185,3 ± 20,8	0,0 ± 9,0	0,793	0,828
Ct.vDMO [b]	900,9 ± 38,0	891,8 ± 47,3	878,2 ± 52,3	-1,8 ± 2,6	902,4 ± 43,1	887,9 ± 41,7	898,3 ± 38,7	0,3 ± 1,7	0,695	0,024
Parâmetros estruturais										
BV/TV [a]	0,165 ± 0,028	0,162 ± 0,025	0,162 ± 0,027	0,9 ± 6,4	0,160 ± 0,028	0,162 ± 0,026	0,154 ± 0,017	3,0 ± 3,1	0,887	0,279
Tb.N (1/mm)	2,19 ± 0,25	2,13 ± 0,31	2,04 ± 0,26	-6,2 ± 9,4	2,22 ± 0,24	2,17 ± 0,26	2,18 ± 0,24	-0,3 ± 11,6	0,067	0,164
Tb.Th (mm)	0,077 ± 0,011	0,079 ± 0,016	0,077 ± 0,013	2,0 ± 10,2	0,073 ± 0,011	0,075 ± 0,014	0,072 ± 0,011	2,4 ± 8,1	0,995	0,906
Tb.Sp (mm)	0,389 ± 0,060	0,404 ± 0,065	0,417 ± 0,086	4,1 ± 10,0	0,384 ± 0,052	0,392 ± 0,050	0,393 ± 0,053	1,4 ± 13,3	0,220	0,558
Ct.Th (mm) [a.b]	0,878 ± 0,138	0,835 ± 0,170	0,821 ± 0,197	-5,2 ± 5,5	0,870 ± 0,141	0,823 ± 0,152	0,831 ± 0,117	-3,0 ± 4,0	0,995	0,327
Porosidade cortical										
Ct.Po (%) [a]	0,014 ± 0,006	0,016 ± 0,006	0,017 ± 0,006	26,4 ± 26,1	0,015 ± 0,007	0,018 ± 0,007	0,014 ± 0,005	9,4 ± 37,8	0,081	0,226
Ct.Po.Dm (mm)	0,152 ± 0,012	0,152 ± 0,013	0,156 ± 0,017	5,1 ± 14,4	0,153 ± 0,015	0,158 ± 0,022	0,154 ± 0,018	1,3 ± 8,3	0,209	0,451
Parâmetros biomecânicos										
S (kN · mm^{-1})	96 ± 15	96 ± 16	91 ± 13	0,1 ± 6,2	94 ± 16	94 ± 19	94 ± 17	1,4 ± 9,0	0,086	0,695
F.load (N)	4.629 ± 673	4.588 ± 735	4.379 ± 582	-0,5 ± 5,6	4.476 ± 768	4.469 ± 839	4.457 ± 805	0,9 ± 8,7	0,089	0,656
E.app (N · mm$^{2\ -1}$)	2.149 ± 404	2.181 ± 438	2.158 ± 423	3,4 ± 12,5	2.074 ± 320	2.047 ± 402	2.091 ± 284	4,7 ± 15,7	0,188	0,839

Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. Tt.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica total. Tb.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica trabecular. Ct.vDMO: densidade mineral óssea volumétrica cortical. BV/TV: volume de osso trabecular por volume de tecido. Tb.N: número de trabéculas. Tb.Th: espessura trabecular. Tb.Sp: separação trabecular. Ct.Th: espessura cortical. Ct.Po: porosidade cortical. Ct.Po.Dm: diâmetro dos poros. S: rigidez do tecido. F.load: estimativa da carga máxima suportada. E.app: modulo aparente. [a] indica diferença significante (P<0,05) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-3; [b] indica diferença significante (P<0,05) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-9; [c] indica diferença significante (P<0,05) na comparação PÓS-3 *vs.* PÓS-9. [d] indica diferença significante (P<0,05) entre os grupos no PÓS-9.

5.6 Marcadores de remodelação óssea e painéis Multiplex

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea estão representados na figura 7. Constatou-se que a cirurgia bariátrica ocasionou um aumento significante do marcador de reabsorção óssea CTX em ambos os grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0{,}001$), contudo, nenhuma diferença significante entre os grupos foi observada no período PÓS-3. Além disso, verificou-se que este aumento se manteve até o final do seguimento (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0{,}001$), entretanto, a reabsorção óssea foi significantemente mitigada pelo treinamento físico (RYGB: 0,81 ± 0,28 ng/mL *vs.* RYGB+TF: 0,61 ± 0,21 ng/mL; $P=0{,}002$; DEM: 0,20; IC95%: 0,02–0,38; TE: 0,79; Painel A).

No que tange aos efeitos da cirurgia bariátrica sobre a formação óssea, ambos os grupos apresentaram um aumento significante do marcador bioquímico P1NP, três meses (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0{,}001$) e nove meses (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0{,}001$) após o procedimento cirúrgico. Nenhuma diferença entre os grupos foi observada no período PÓS-3, porém o treinamento físico promoveu uma atenuação significante no aumento da formação óssea no período PÓS-9 (RYGB: 107,1 ± 31,6 ng/mL *vs.* RYGB+TF: 89,6 ± 28,2 ng/mL; $P=0{,}024$; DEM: 17,6; IC95%: 2,4–32,8; TE: 0,57; Painel B).

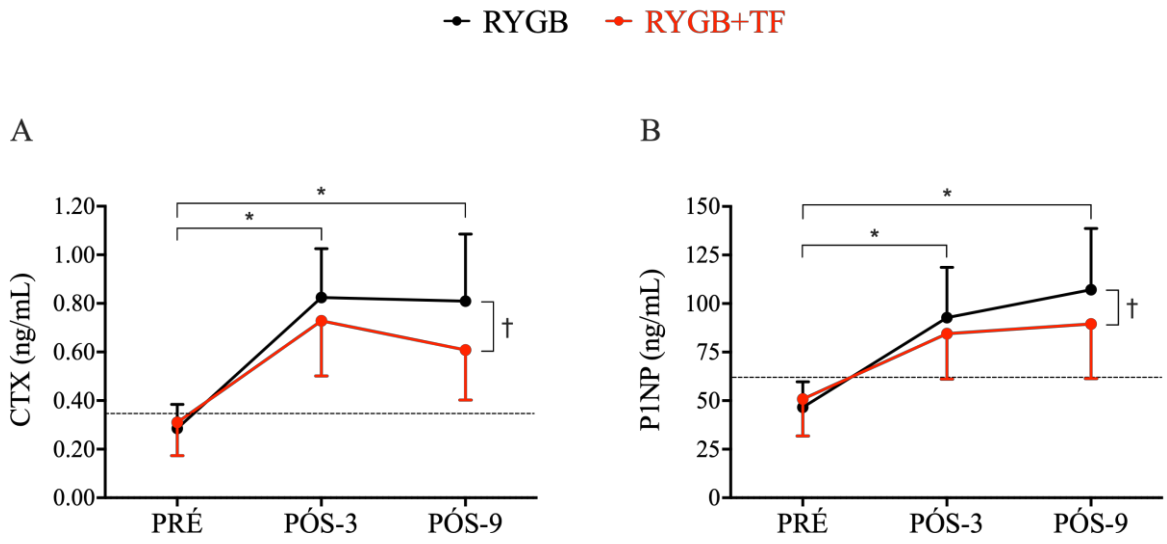

Figura 7. Marcadores de remodelação óssea. Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I. P1NP: propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I. * indica efeito principal de tempo ($P<0{,}05$). † indica diferença significante ($P<0{,}05$) entre os grupos no período PÓS-9. A linha pontilhada indica a média do grupo CTRL.

A figura 8 demonstra as proteínas relacionadas ao metabolismo ósseo mensuradas por meio dos painéis Multiplex. Os dois grupos experimentais apresentaram uma redução significante da DKK-1 após a cirurgia bariátrica (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0,001$) e ao final do protocolo experimental (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0,001$), porém nenhuma diferença significante entre os grupos fora observada ao longo do seguimento (Painel A). Interessantemente, demonstrou-se um aumento significante da esclerostina em ambos os grupos no período PÓS-3 (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0,001$), todavia, essa proteína foi significantemente reduzida no grupo RYGB+TF em comparação ao grupo RYGB no período PÓS-9 (RYGB: 2.406 ± 765 pg/mL *vs.* RYGB+TF: 1.796 ± 783 pg/mL; $P=0,046$; DEM: 610; IC95%: 11–1.209; TE: 0,77; Painel B). Nota-se que o marcador de formação óssea osteocalcina sofreu um aumento significante três meses (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P=0,024$) e nove meses (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0,001$) após as avaliações iniciais, independentemente do grupo, contudo, nenhum efeito de interação foi observado (Painel C). Similarmente, observou-se um aumento significante da proteína multifuncional osteopontina nos dois grupos experimentais, três meses (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0,001$) e nove meses (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0,001$) após as análises basais, porém nenhuma diferença significante entre os grupos foi constatada (Painel D). A osteoprotegerina foi significantemente reduzida nos períodos PÓS-3 (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P=0,012$) e PÓS-9 (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0,001$), entretanto, a comparação entre os grupos não indicou diferenças significantes ao longo do seguimento (Painel E). Por fim, uma diminuição significante nos níveis de leptina em decorrência da intervenção cirúrgica foi verificada (PRÉ *vs.* PÓS-3: $P<0,001$), a qual foi mantida até o término do protocolo experimental (PRÉ *vs.* PÓS-9: $P<0,001$), contudo, nenhum efeito significante do treinamento físico foi observado (Painel F).

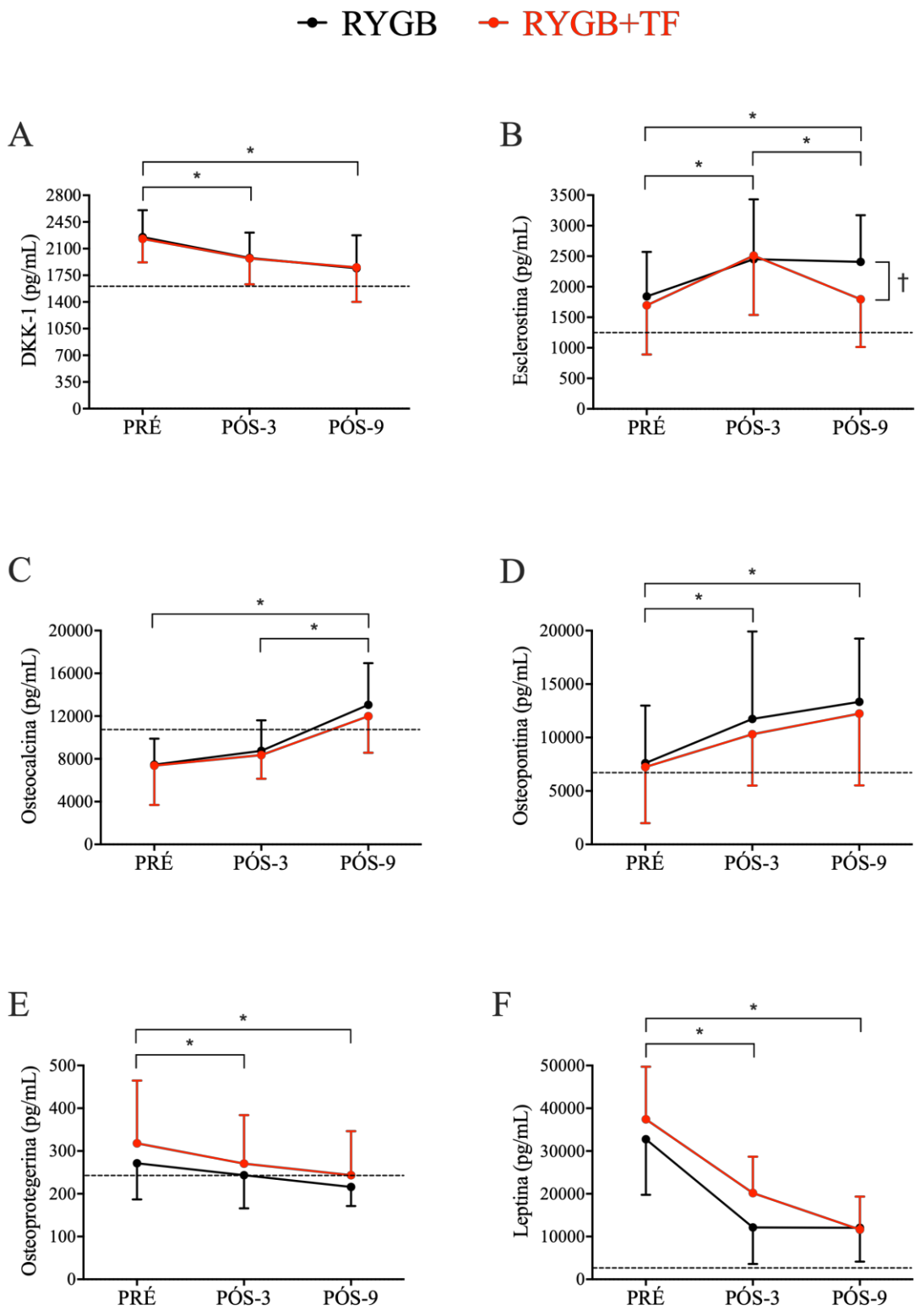

Figura 8. Proteínas relacionadas ao metabolismo ósseo (painel Multiplex). Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. DKK-1: *Dickkopf-1*. * indica efeito principal de tempo ($P<0,05$). † indica diferença significante ($P<0,05$) entre os grupos no período PÓS-9. A linha pontilhada indica a média do grupo CTRL.

5.7 Marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio

A tabela 4 sumaria os achados referentes aos marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio. Observou-se um aumento significante nas concentrações do cálcio total provocado pela cirurgia bariátrica (PRÉ *vs.* PÓS-3: P=0,001), o qual foi mantido até o final do seguimento (PRÉ *vs.* PÓS-9: P=0,015). A intervenção cirúrgica ocasionou um aumento significante do cálcio ionizável (PRÉ *vs.* PÓS-3: P<0,001), entretanto, decorridos seis meses do procedimento cirúrgico foi verificada uma diminuição significante deste íon (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: P=0,012). Constatou-se um aumento significante da 25(OH)D em resposta à cirurgia bariátrica (PRÉ *vs.* PÓS-3: P<0,001), a qual permaneceu em níveis significantemente elevados até o final do estudo (PRÉ *vs.* PÓS-9: P<0,001). Nota-se que a concentração sérica do PTH sofreu um acréscimo significante seis meses após a cirurgia bariátrica (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: P=0,015), sendo que, nove meses após as avaliações iniciais, seus níveis mantiveram-se significantemente elevados (PRÉ *vs.* PÓS-9: P=0,014). Interessantemente, observou-se aumentos significantes e gradativos do fósforo ao longo do seguimento, sendo estes em decorrência do tratamento cirúrgico (PRÉ *vs.* PÓS-3: P<0,001), do período de seis meses após a cirurgia (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: P=0,025) e no término do protocolo experimental (PRÉ *vs.* PÓS-9: P<0,001). O aumento significante da fosfatase alcalina, resultante do intervalo de seis meses após a cirurgia bariátrica (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: P=0,007), contribuiu para que o período PÓS-9 diferisse significantemente da mensuração basal (PRÉ *vs.* PÓS-9: P=0,025). Nenhum efeito principal de tempo e/ou de interação foi constatada para a calcitonina e para o magnésio. Nenhuma diferença significante entre os grupos foi observada ao longo do seguimento.

Nenhuma diferença significante entre os grupos foi observada na análise das porcentagens de mudança para as variáveis referentes aos marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio.

Tabela 4. Marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio.

Variáveis	RYGB (n = 32)			% mudança (PÓS-9–PRÉ)	RYGB+TF (n = 31)			% mudança (PÓS-9–PRÉ)	*P* valor (grupo*tempo)	*P* valor (% mudança entre grupos)
	PRÉ	PÓS-3	PÓS-9		PRÉ	PÓS-3	PÓS-9			
Cálcio total (mg/dL) [a,b]	9,0 ± 0,3	9,2 ± 0,4	9,2 ± 0,4	3,2 ± 4,2	9,0 ± 0,3	9,2 ± 0,5	9,1 ± 0,3	1,2 ± 4,0	0,242	0,091
Cálcio ionizável (mg/dL) [a,c]	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,2	4,8 ± 0,2	1,6 ± 5,1	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,2	-0,3 ± 4,8	0,762	0,189
25(OH)D (ng/mL) [a,b]	19,7 ± 6,0	24,5 ± 8,0	25,0 ± 9,7	36,9 ± 66,4	19,2 ± 5,9	26,2 ± 10,3	24,0 ± 6,3	38,3 ± 55,4	0,521	0,937
PTH (pg/mL) [b,c]	46,5 ± 14,6	46,4 ± 13,7	52,9 ± 20,7	17,5 ± 51,2	47,0 ± 16,1	46,2 ± 12,1	51,0 ± 15,6	13,3 ± 42,7	0,600	0,755
Calcitonina (pg/mL)	< 2,0	< 2,0	< 2,0	0	< 2,0	< 2,0	< 2,0	0	0,999	0,999
Fósforo (mg/dL) [a,b,c]	3,3 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,5	15,2 ± 16,0	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,8 ± 0,5	15,8 ± 18,5	0,692	0,903
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	3,8 ± 7,5	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,8 ± 7,8	0,991	0,180
Fosfatase alcalina (U/L) [b,c]	82,3 ± 30,1	83,2 ± 25,8	89,1 ± 23,9	7,0 ± 29,0	77,6 ± 23,3	74,9 ± 23,0	87,8 ± 32,9	13,4 ± 24,7	0,424	0,415

Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D. PTH: paratormônio. [a] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-3; [b] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-9; [c] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PÓS-3 *vs.* PÓS-9.

5.8 Capacidade física e funcionalidade

A tabela 5 demonstra os achados de capacidade física e funcionalidade. Constatou-se, em ambos os grupos, aumentos significantes do VO_2 pico após o procedimento cirúrgico (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001), após o período de intervenção ou tratamento convencional (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), os quais mantiveram-se aumentados até o final do estudo (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), sem quaisquer diferenças significantes entre os grupos. Com relação à força muscular de MMSS, observou-se uma redução significante ocasionada pela cirurgia nos dois grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001). Ao passo que o grupo RYGB demonstrou uma diminuição significante deste parâmetro 6 meses após o tratamento convencional, o treinamento físico foi capaz de induzir um aumento desta variável (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*=0,036), o que contribuiu para uma diferença significante entre os grupos no final do seguimento (RYGB+TF: 29,91 ± 7,96 *vs.* RYGB: 24,36 ± 5,58; *P*=0,009; DEM: 5,78; IC95%: 1,46–10,09; TE: 0,80). A força muscular de MMII também foi negativamente acometida pela intervenção cirúrgica em ambos os grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001), contudo, alterações significantes foram demonstradas tanto após o treinamento físico quanto após o tratamento convencional (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001). Vale ressaltar que, enquanto o grupo RYGB apresentou um decréscimo constante da força muscular de MMII ao longo do tempo, o treinamento físico foi capaz de aumentar este parâmetro em relação aos níveis basais (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), resultando em uma diferença significante entre os grupos (RYGB+TF: 224,05 ± 61,60 *vs.* RYGB: 120,00 ± 49,47; *P*<0,001; DEM: 101,50; IC95%: 55,70–147,29; TE: 1,84). A força muscular relativizada de MMSS apresentou redução significante após a RYGB (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001), contudo, notou-se um aumento significante após os 6 meses de intervenção (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001) em ambos os grupos. Cabe salientar que o treinamento físico resultou um ganho deste parâmetro em comparação ao grupo RYGB no final do protocolo experimental (RYGB+TF: 0,35 ± 0,11 *vs.* RYGB: 0,29 ± 0,08; *P*=0,016; DEM: 0,06; IC95%: 0,01–0,11; TE: 0.62). Demonstrou-se um efeito negativo induzido pela cirurgia bariátrica na força muscular relativizada de MMII em ambos os grupos (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*<0,001). Observou-se também uma elevação significante em ambos os grupos após o período de intervenção (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), entretanto, o treinamento físico foi eficaz em gerar um aumento significante desta variável em relação ao tratamento convencional (RYGB+TF: 2,61 ± 0,75 *vs.* RYGB: 1,45 ± 0,67; *P*<0,001; DEM: 1,16; IC95%: 0,67–1,64; TE: 1,61).

No que diz respeito à funcionalidade, ambos os grupos apresentaram melhoras significantes após o período de 6 meses de intervenção (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), e no período total de seguimento (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001) no teste Sentar e Levantar. Contudo, o grupo exposto ao treinamento físico experimentou melhoras significantes em comparação ao tratamento convencional (RYGB+TF: 18,90 ± 1,89 *vs.* RYGB: 14,65 ± 1,50; *P*<0,001; DEM: 3,93; IC95%: 2,29–5,58; TE: 2.47). No que concerne ao teste *Timed Up and Go*, constatou-se reduções significantes ao longo do tempo nos dois grupos, tanto em resposta ao procedimento cirúrgico (PRÉ *vs.* PÓS-3: *P*=0,003), ao período de 6 meses de intervenção (PÓS-3 *vs.* PÓS-9: *P*<0,001) e ao seguimento total (PRÉ *vs.* PÓS-9: *P*<0,001), no entanto, as pacientes que realizaram o treinamento físico desempenharam apresentaram melhoras significantemente mais pronunciadas em comparação àquelas que não o fizeram (RYGB: 6,92 ± 0,64 *vs.* RYGB+TF: 6,19 ± 0,56; *P*=0,007; DEM: 0,65; IC95%: 0,18–1,13; TE: 1,19).

Corroborando a análise por ITT, praticamente todas as variáveis relacionadas à capacidade física e funcionalidade apresentaram diferença significante entre os grupos de acordo com a análise das porcentagens de mudança. Neste sentido, a força muscular de MMSS apresentou uma atenuação significante ocasionada pelo treinamento físico (RYGB+TF: -20,2 ± 9,6 *vs.* RYGB: -30,0 ± 10,2; *P*=0,002; DEM: 9,80; IC95%: 3,77–15,83; TE: 0,97). De modo ainda mais evidente, o treinamento físico gerou ganhos relevantes de força muscular de MMII em comparação ao tratamento convencional (RYGB+TF: 11,1 ± 14,5 *vs.* RYGB: -31,5 ± 13,1; *P*<0,001; DEM: 42,65; IC95%: 33,91–51,40; TE: 3,02). Observou-se uma diferença significante entre os grupos no que diz respeito à força muscular relativizada de MMSS (RYGB+TF: 14,5 ± 16,3 *vs.* RYGB: 0,5 ± 14,6; *P*=0,005; DEM: 14,03; IC95%: 4,47–23,60; TE: 0,89). Em relação à força muscular relativizada de MMII, demonstrou-se ganhos importantes em decorrência do treinamento físico (RYGB+TF: 59,7 ± 26,0 *vs.* RYGB: -1,1 ± 19,6; *P*<0,001; DEM: 58,6; IC95%: 43,7–73,4; TE: 2,58).

O treinamento físico também foi eficaz em beneficiar significantemente a funcionalidade das pacientes, evidenciado pelo aumento percentual significante no teste Sentar e Levantar (RYGB+TF: 24,5 ± 14,5 *vs.* RYGB: 8,5 ± 16,2; *P*=0,001; DEM: 16,0; IC95%: 6,6–25,4; TE: 1,02), e pela melhora no teste *Timed Up and Go* (RYGB: -5,3 ± 7,6 *vs.* RYGB+TF: -12,5 ± 6,7; *P*=0,002; DEM: 7,2; IC95%: 2,8–11,5; TE: 0,98).

Tabela 5. Capacidade física e funcionalidade.

Variáveis	RYGB (n = 32)			% mudança	RYGB+TF (n = 31)			% mudança	*P* valor	*P* valor
	PRÉ	PÓS-3	PÓS-9	(PÓS-9–PRÉ)	PRÉ	PÓS-3	PÓS-9	(PÓS-9–PRÉ)	(grupo*tempo)	(% mudança entre grupos)
Capacidade física										
VO_2 pico (ml/kg/min) [a, b, c]	15,1 ± 2,8	18,1 ± 3,7	20,4 ± 4,0	29,7 ± 16,1	15,6 ± 2,4	17,4 ± 2,9	22,3 ± 4,8	43,1 ± 26,3	0,028	0,069
Força muscular MMSS (kg) [a, b, c, d]	35,8 ± 8,7	25,7 ± 6,9	24,4 ± 5,6	-30,0 ± 10,2	38,2 ± 8,7	26,7 ± 7,9	29,9 ± 8,0	-20,2 ± 9,6	0,003	0,002
Força muscular MMII (kg) [a, b, c, d]	185,2 ± 58,0	122,9 ± 43,1	120,0 ± 49,5	-31,5 ± 13,1	209,8 ± 63,7	156,7 ± 57,8	224,0 ± 61,6	11,1 ± 14,5	<0,001	<0,001
Força muscular relativizada MMSS (kg/peso corporal) [a, b, c, d]	0,28 ± 0,09	0,27 ± 0,08	0,29 ± 0,08	0,5 ± 14,6	0,31 ± 0,09	0,27 ± 0,09	0,35 ± 0,11	14,5 ± 16,3	<0,001	0,005
Força muscular relativizada MMII (kg/peso corporal) [a, b, c, d]	1,50 ± 0,45	1,29 ± 0,48	1,45 ± 0,67	1,1 ± 19,6	1,70 ± 0,61	1,56 ± 0,63	2,61 ± 0,75	59,7 ± 26,0	<0,001	<0,001
Funcionalidade										
Sentar e levantar (rep) [a, b, c, d]	13,6 ± 2,2	14,0 ± 1,7	14,6 ± 1,5	8,5 ± 16,2	14,7 ± 2,0	15,0 ± 2,0	18,9 ± 1,9	24,5 ± 14,5	<0,001	0,001
Timed Up and Go (s) [a, b, c, d]	7,5 ± 1,0	7,1 ± 0,6	6,9 ± 0,6	-5,3 ± 7,6	7,3 ± 1,0	7,0 ± 0,8	6,2 ± 0,6	-12,5 ± 6,7	0,006	0,002

Dados expressos em média ± desvio padrão. RYGB: grupo não-submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. RYGB+TF: grupo submetido ao treinamento físico após a cirurgia bariátrica. VO_2: consumo de oxigênio. MMSS: membros superiores. MMII: membros inferiores. Reps: repetições. [a] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-3; [b] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PRÉ *vs.* PÓS-9; [c] indica diferença significante ($P<0,05$) na comparação PÓS-3 *vs.* PÓS-9. [d] indica diferença significante ($P<0,05$) entre os grupos no PÓS-9.

6 Discussão

Este ensaio clínico randomizado teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico sobre os parâmetros ósseos em obesas mórbidas submetidas à RYGB. Utilizando-se um delineamento fatorial, buscou-se investigar os efeitos de ambas as intervenções sobre diferentes aspectos do tecido ósseo, dentre os quais: *i*) macroestrutural, i.e. aDMO – desfecho primário do estudo – *ii*) microestrutural, o qual, empregando-se a técnica de HR-pQCT, obtiveram-se as medidas de vDMO, os parâmetros estruturais e a porosidade cortical do rádio distal, *iii*) parâmetros biomecânicos do osso que, mediante o modelo de elementos finitos, estimou-se a rigidez do tecido e a carga máxima suportada até a fratura, e *iv*) bioquímicos, os quais foram obtidos pela avaliação dos marcadores de remodelação óssea, proteínas associadas ao metabolismo ósseo e marcadores relacionados ao metabolismo do cálcio. Em adição à estes parâmetros citados, mensurou-se a capacidade física e a funcionalidade das participantes. O principal achado do estudo deu-se pela atenuação da perda de massa óssea em decorrência do treinamento físico, evidenciada pela menor redução da aDMO no colo de fêmur, fêmur total e rádio distal. Ademais, demonstrou-se que o treinamento físico mitigou o aumento da remodelação óssea e da concentração de esclerostina sérica causado pelo procedimento cirúrgico, eventos consistentemente descritos na literatura (Yu *et al.*, 2012; Muschitz *et al.*, 2015; Schafer *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2015; Muschitz *et al.*, 2016; Shanbhogue *et al.*, 2017; Lindeman *et al.*, 2018; Schafer *et al.*, 2018).

O aumento do IMC em decorrência do acúmulo de gordura corporal, desfecho inevitavelmente associado à obesidade, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, DM2, alguns tipos de câncer e outras doenças crônico-degenerativas (Guh *et al.*, 2009 Maglio *et al.*, 2013; Lavie *et al.*, 2014; Nguyen *et al.*, 2014; Rodriguez-Gallego *et al.*, 2014; Young *et al.*, 2014). Neste âmbito, de acordo com o relevante estudo de (Finucane *et al.*, 2011), os autores verificaram um aumento no IMC mundial de 0,4 kg/m^2 e 0,5 kg/m^2 por década em homens e mulheres, respectivamente. Esses achados foram fundamentados em uma amostra significantemente expressiva (i.e. 9,1 milhões de sujeitos), e são referentes aos anos de 1980 e 2008. Conforme outro importante estudo de Ng *et al.*, 2014, a prevalência do excesso de peso corporal em adultos do sexo masculino aumentou de 28,8%, em 1980, para 36,9%, em 2013, ao passo que, no mesmo período, as mulheres experimentaram um incremento de 29,8% para 38,0%. Vale ressaltar que, em ambos os estudos, tais proporções representam conjuntamente a população dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo assim, intervenções que visam reduzir o peso corporal devem ser adotadas

emergencialmente na população de todo o globo. Ainda neste contexto, porém de modo mais alarmante, o número de indivíduos com obesidade mórbida também tende a aumentar significantemente ao longo das décadas. Apesar da escassez de evidências que demonstram a prevalência da obesidade mórbida em nível global, alguns estudos o fizeram em populações específicas. Sturm & Hattori (2013) descreveram, na população estadunidense, um aumento percentual de 100% no número de indivíduos com IMC > 40 kg/m^2 entre os anos de 2000 a 2010. Ademais, os autores verificaram um crescimento de 120% na prevalência da obesidade extrema (i.e. IMC > 50 kg/m^2) neste mesmo período. Basterra-Gortari et al., 2011 relataram, em uma amostra representativa de 106.048 sujeitos, um aumento surpreendente de quase 250% na prevalência de obesidade mórbida em adultos da Espanha entre os anos de 1993 a 2006. Diante disso, tendo em vista que um ininterrupto crescimento no número de casos de indivíduos com IMC elevado é observado na população mundial, as altas taxas de morbidade e mortalidade ocasionadas pelo excesso de peso corporal tornam-se uma relevante questão de saúde pública da atualidade (Bahia *et al.*, 2012; Sturm e Hattori, 2013; Ng *et al.*, 2014).

Sabe-se que a perda de peso em pacientes com obesidade mórbida é estritamente recomendada, com o intuito de promover a melhora e/ou remissão das comorbidades associadas e o aumento da expectativa de vida do indivíduo (Buchwald *et al.*, 2004; Buchwald *et al.*, 2009; Eliasson *et al.*, 2015). Neste cenário, a cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais efetivo em condições de acúmulo extremo de gordura corporal, uma vez que este procedimento cirúrgico é capaz de produzir uma redução significante e sustentada do peso corporal, diferentemente das intervenções de perda de peso não-invasivas (i.e. tratamento clínico convencional). Dentre as técnicas cirúrgicas existentes, a RYGB é, atualmente, o padrão-ouro no tratamento da obesidade mórbida. Posto isso, em um estudo de coorte retrospectivo, Adams *et al.*, 2007 investigaram a taxa de mortalidade em 9.949 pacientes submetidos à RYGB em um centro cirúrgico do estado norte-americano de Utah, entre os anos de 1984 e 2002, e compararam com 9.628 obesos mórbidos identificados com base em informações autorrelatadas (i.e. peso e altura) obtidas do registro de carteira de motorista do mesmo estado. A partir desta amostra, os autores parearam por idade, sexo e IMC os grupos cirurgia bariátrica e controle, totalizando 7.925 sujeitos em cada grupo. Após um seguimento médio de 7,1 anos, o grupo RYGB apresentou uma redução de 40% na mortalidade por qualquer causa em comparação ao grupo controle. Além disso, a mortalidade por causas especificas no grupo submetido à intervenção cirúrgica reduziu em 59% para doença arterial coronariana, 92% para o DM2 e 60% para o câncer, o que sugere que a perda de peso induzida pela RYGB é um efetivo tratamento na atenuação da mortalidade em

pacientes com obesidade mórbida. No mesmo período da publicação deste trabalho, o grupo sueco de Sjöström *et al.*, 2007 comparou, pela primeira vez em um estudo prospectivo, a taxa de mortalidade em 4.047 obesos mórbidos, dos quais 2.010 foram submetidos à cirurgia bariátrica e 2.037 receberam tratamento clínico convencional. Cabe salientar que, dentre os sujeitos que compuseram o grupo intervenção cirúrgica, 1.369 foram submetidos à gastroplastia vertical com bandagem, 376 realizaram a banda gástrica ajustável, e 265 submeteram-se à RYGB. Os resultados indicaram que, após um seguimento médio de 10,9 anos, o grupo cirurgia bariátrica demonstrou uma razão de risco de 0,76 (IC95%: 0,59–0,99, P=0,04) para a mortalidade por qualquer causa em comparação ao grupo controle. Ademais, ao longo de todo o seguimento, houve 129 mortes no grupo controle (6,3%) e 101 mortes no grupo submetido ao procedimento cirúrgico (5,0%), o que indica que a cirurgia bariátrica é um eficiente tratamento para a obesidade mórbida, uma vez que, em longo prazo, observou-se uma diminuição significante da mortalidade.

Apesar do paciente com excesso de peso beneficiar-se sobremaneira da cirurgia bariátrica, esta intervenção não é isenta de efeitos adversos. Dentre as respostas nocivas ocasionadas por este tratamento, talvez, aquelas relacionadas ao tecido ósseo sejam as mais evidentes. Ainda que os mecanismos relacionados à alteração no metabolismo ósseo pós-cirurgia bariátrica não estejam completamente elucidados, estudos sugerem que a redução rápida e exacerbada do peso corporal, a qual leva à atenuação da magnitude das cargas mecânicas aplicadas sobre determinadas regiões do osso, possa exercer uma grande contribuição para este desfecho negativo (Brzozowska *et al.*, 2013; Stein e Silverberg, 2014; Yu, 2014; Gagnon e Schafer, 2018). Além deste efeito mecânico, a malabsorção de nutrientes, comumente observada em algumas técnicas cirúrgicas, também exerce um papel importante no fenômeno de perda óssea. Na RYGB, há a criação de um *bypass* gástrico que elimina permanentemente do trânsito alimentar o duodeno e o jejuno proximal, os quais são os principais sítios de absorção de vitamina D e do cálcio (Johnson *et al.*, 2006). Schafer *et al.*, 2015 demonstraram, em uma coorte de 33 obesos mórbidos, uma redução expressiva na absorção de cálcio intestinal seis meses após a RYGB, mesmo com a manutenção dos níveis de 25(OH)D elevados (i.e. $\geq$ 30ng/mL) e a ingestão diária de 1.200 mg de cálcio (i.e. provenientes da dieta e da suplementação com citrato de cálcio). Os autores observaram aumentos significantes do CTX, P1NP, PTH, e osteocalcina séricos, além de reduções significantes da DMO de colo de fêmur e fêmur total, mostrando que o declínio na absorção de cálcio intestinal ocasionada pela RYGB poderia ser um dos principais motivos pelos quais ocorrem as deteriorações no osso.

No intuito de investigar as alterações induzidas pela cirurgia bariátrica sobre o tecido ósseo, Ott *et al.*, 1992 avaliaram 26 mulheres adultas após terem sido submetidas à RYGB há 10 anos e compararam com sete mulheres saudáveis, pareadas pela idade, e que reduziram o peso corporal por meio de restrição calórica. Os achados do estudo revelaram que o grupo RYGB apresentou níveis significantemente menores de cálcio total e 25(OH)D séricos em comparação ao grupo controle. Além disso, observou-se um aumento significante dos marcadores de remodelação óssea fosfatase alcalina e osteocalcina. Vale ressaltar que, apesar deste trabalho ter sido um dos primeiros a relatar as mudanças no metabolismo ósseo de pacientes submetidas à RYGB, mesmo após um longo período desde a realização do procedimento cirúrgico, é impreterível salientar algumas limitações metodológicas, tais como o baixo número amostral, que impede que algumas inferências sejam feitas com maior acurácia, sobretudo por se tratar de um estudo transversal; a ausência de marcadores bioquímicos padrão-ouro para mensurar a remodelação óssea (e.g. CTX e P1NP); e a falta de pareamento do peso corporal, uma vez que o grupo RYGB foi significantemente maior que o grupo controle para essa variável.

Em um estudo posterior, Coates *et al.*, 2004 investigaram os efeitos da RYGB sobre o metabolismo ósseo de adultos. Os autores analisaram 15 sujeitos com obesidade mórbida nos períodos basal, 3 e 9 meses após o procedimento cirúrgico, e avaliaram as mudanças na DMO, composição corporal, marcadores bioquímicos relacionados ao metabolismo do cálcio e à remodelação óssea. Conforme esperado, a RYGB foi eficiente em reduzir as variáveis antropométricas dos sujeitos, sendo que, 9 meses após o procedimento cirúrgico, foi relatada uma variação média de -37 kg para o peso corporal e -29% para o IMC. No entanto, consequente à expressiva perda de peso induzida pela cirurgia, verificou-se diminuições na DMO da coluna lombar (-3,3%), colo de fêmur (-5,1%) e fêmur total (-7,8%). Além disso, foi observado um aumento significante do marcador de reabsorção óssea NTx a partir do terceiro mês pós-intervenção, o qual manteve-se elevado até o final do seguimento. A despeito da amostra ter sido constituída por homens e mulheres, cabe enfatizar, contudo, que o nosso presente ensaio assegura semelhanças com esse trabalho, dentre as quais o tempo total de seguimento e os momentos de avaliação do estudo; a redução percentual do IMC nos grupos (RYGB: -30,8% e RYGB+TF: -29,7%); o aumento significante da reabsorção óssea já no terceiro mês após a cirurgia; e a diminuição de DMO do fêmur total no grupo controle (RYGB: -7,3%). Por fim, vale ressaltar que não obstante uma reduzida amostra ter sido avaliada, os autores foram os primeiros a investigarem prospectivamente os efeitos em curto

prazo da cirurgia bariátrica sobre o esqueleto, e confirmaram a hipótese inicial de que a RYGB pode causar prejuízos para a saúde óssea do individuo.

Subsequentemente, Fleischer *et al.*, 2008 conduziram um estudo prospectivo a fim de avaliarem o metabolismo ósseo e DMO em 23 pacientes com obesidade mórbida submetidos à RYGB. Os sujeitos realizaram avaliações dos marcadores de remodelação óssea, hormônios calciotrópicos e variáveis antropométricas antes do procedimento cirúrgico, 3, 6 e 12 meses após e, para a DMO, apenas nos períodos basal e 12 meses pós-cirurgia. Os resultados revelaram diminuições significantes do peso corporal e IMC ao longo de todo o estudo. Os marcadores de remodelação óssea – NTx e osteocalcina – apresentaram aumentos significantes a partir do terceiro mês de seguimento. Importantemente, a RYGB acarretou reduções significantes na DMO de colo de fêmur (-9,2%) e fêmur total (-8,0%). A cirurgia não ocasionou quaisquer efeitos nos hormônios calciotropicos. Ainda que este estudo tenha utilizado um seguimento maior em relação à presente tese, porém um número amostral razoavelmente baixo, alguns resultados vão ao encontro com os nossos achados, tais como a magnitude símil de redução dos parâmetros antropométricos; variações aproximadas na DMO; além de elevações sustentadas e com início precoce (i.e. 3 meses pós-cirurgia) dos marcadores de formação e reabsorção ósseas.

Corroborando esses achados, Carrasco *et al.*, 2009 relataram efeitos deletérios sobre a DMO e massa magra resultantes da RYGB. Neste estudo, 42 mulheres adultas foram avaliadas antes do tratamento cirúrgico, 6 e 12 meses após. Esperadamente, houve reduções significantes no peso corporal, IMC (ambos -34,4%) e massa gorda total (-52,1%). Em adição, a cirurgia induziu respostas negativas sobre a DMO do fêmur total (-10,5%), coluna lombar (-7,5%) e corpo total (-3,0%), além da massa magra (-18,0%). Vale destacar, contudo, as magnitudes elevadas de redução da DMO em comparação aos estudos que utilizaram o mesmo tempo de seguimento e, de forma aproximada, aos nossos achados. Apesar dos autores terem utilizado uma amostra maior em relação às evidências anteriormente publicadas, a falta de marcadores bioquímicos que melhor elucidariam a perda exacerbada de DMO, principalmente na coluna lombar, é uma das principais limitações deste trabalho.

Em um estudo com maior poder amostral, Vilarrasa *et al.*, 2009 examinaram a composição corporal, massa óssea e hormônios calciotrópicos em 62 mulheres adultas submetidas à RYGB. Um ano após a intervenção, os autores observaram reduções significantes de -34,7% no peso corporal e -47,6% na massa gorda total em comparação ao período basal do estudo. No tocante às variáveis relacionadas à massa óssea, diminuições importantes na DMO do colo de fêmur (-10,2%) e coluna lombar (-3,2%) foram denotadas.

Em relação às variáveis bioquímicas, apenas o cálcio total e fósforo apresentaram aumentos significantes em decorrência da cirurgia. Apesar de algumas limitações evidentes neste estudo, como a falta de marcadores de remodelação óssea, o considerável número de sujeitos avaliados e a homogeneidade da amostra fortalecem a confirmação da hipótese de que a RYGB está associada à danos ao tecido ósseo.

Stein *et al.*, 2013 investigaram as mudanças na microarquitetura óssea resultantes da cirurgia bariátrica. Vinte e duas mulheres adultas com obesidade mórbida compuseram a amostra, dentre as quais 14 foram submetidas à RYGB e as demais à procedimentos restritivos. Além de todos os parâmetros comumente avaliados em estudos que avaliam o tecido ósseo, a microarquitetura óssea do rádio e da tíbia foi analisada por meio da HR-pQCT, antes e 12 meses após a intervenção cirúrgica. Conforme esperado, a cirurgia bariátrica gerou uma redução significante na composição corporal. Aumentos significantes de 144% no CTX e de 23% do PTH foram denotados. Observou-se perdas significantes da DMO de colo de fêmur (-4,5%) e fêmur total (-5,2%), sem quaisquer diferenças para a coluna lombar e rádio distal. No que se refere à microarquitetura óssea, a tíbia foi o sítio que sofreu maiores alterações, dentre elas as reduções nas áreas cortical e total, bem como na densidade e espessura cortical. O rádio distal demonstrou apenas mudanças marginais nas áreas cortical e total. Vale salientar que, até a publicação deste estudo, nenhum outro havia utilizado a HR-pQCT para investigar os efeitos da cirurgia bariátrica no osso. Apesar desta técnica ser considerada o padrão-ouro na avaliação tridimensional da estrutura óssea *in vivo*, atualmente, o uso desta metodologia é restrita à area de pesquisa científica, devido ao alto custo de obtenção e manutenção do aparelho necessário para tal mensuração (Fuller *et al.*, 2015). Ainda que a amostra deste trabalho apresente uma maior heterogeneidade em comparação à esta tese e aos demais estudos, devido ao fato dos autores terem selecionado indivíduos que foram submetidos à três técnicas cirúrgicas distintas (i.e. RYGB, gastrectomia vertical e banda gástrica ajustável), observamos algumas semelhanças em nossos achados, como a elevação nos níveis de CTX e PTH ao final do seguimento, além das reduções na DMO. Em contrapartida, nosso estudo observou diminuições significantes da vDMO total e cortical do rádio após 9 meses do tratamento cirúrgico, porém Stein *et al.* não encontraram tais variações.

Schafer *et al.*, 2018 demonstraram alterações na microarquitetura óssea em decorrência da RYGB. 48 indivíduos com obesidade mórbida, dentre eles, 10 homens e 38 mulheres, sendo 27 na pré-menopausa e 11 na pós-menopausa, foram avaliados antes da cirurgia, 6 e 12 meses após. No final do estudo, o peso corporal, massa gorda total e massa magra dos sujeitos diminuíram em 30%, 49% e 14% do valor inicial, respectivamente. Após

12 meses da cirurgia, houve aumentos de 278% no CTX, 111% no P1NP e 176% na osteocalcina. Ademais, ao analisar os sujeitos em subgrupos estratificados por sexo e status de menopausa, observou-se que as mulheres na pós-menopausa experimentaram um maior aumento da reabsorção óssea em comparação àquelas na pré-menopausa e aos homens (338% *vs.* 260% *vs.* 316%, respectivamente). Importantemente, a ausência do estrógeno implicou em maiores deteriorações na DMO de fêmur total em comparação à pré-menopausa e aos homens (12,2% *vs*. 7,2% *vs.* 6,8%). No que concerne à microarquitetura óssea, foram denotadas reduções significantes na vDMO total e cortical e em todos os parâmetros estruturais, trabeculares e corticais, da tíbia um ano após a intervenção cirúrgica. No rádio distal, foram observadas alterações negativas apenas na vDMO total e trabecular, assim como na espessura cortical. Apesar deste estudo apresentar um seguimento de 3 meses a mais em comparação ao nosso ensaio, algumas semelhanças são constatadas, dentre elas as reduções percentuais no peso corporal, massa gorda total e massa magra. Relatamos aumentos significantes nos mesmos marcadores de remodelação óssea, porém a magnitude de mudança observada por Schafer *et al.*, 2018 foi muito maior, certamente pelo fato das metodologias terem sido diferentes. A DMO do fêmur total apresentou um comportamento similar em nosso estudo, sobretudo quando comparamos ao subgrupo de mulheres na pré-menopausa (perfil que compõe a maioria da nossa coorte). Por fim, também observamos reduções na vDMO total e espessura cortical do rádio, contudo, diferentemente de Schafer *et al.*, 2018, nossa amostra experimentou uma diminuição na vDMO cortical. É imperativo destacar que, em virtude de uma restrição do aparelho de HR-pQCT em suportar o diâmetro da perna das pacientes, não obtivemos êxito em mensurar a tíbia na nossa amostra, sendo esta, talvez, uma das principais limitações deste ensaio. Sabe-se que na perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, os ossos dos membros inferiores são mais suscetíveis às alterações estruturais devido à redução rápida e expressiva na magnitude de cargas mecânicas aplicadas aos segmentos, modificando, portanto, os mecanismos de manutenção do tecido, como o sistema mecanossensorial coordenado pelos osteócitos (Komori, 2013; Spatz *et al.*, 2015). No que diz respeito ao nosso trabalho, esperar-se-ia que a microarquitetura óssea na tíbia sofresse maior modificação em comparação ao rádio distal em resposta ao procedimento cirúrgico e, possivelmente, o treinamento físico seria capaz de atenuar as deteriorações estruturais nesta região.

Considerando-se as evidências mencionadas, as quais compuseram a fundamentação teórica para esta tese, é importante apontar algumas diferenças relevantes em comparação aos nossos resultados. Coates *et al.*, 2004; Carrasco *et al.*, 2009; Vilarrasa *et al.*, 2009 apresentaram decréscimos significantes na DMO de coluna lombar, todavia, Fleischer *et al.*,

2008; Schafer *et al.*, 2015; Schafer *et al.*, 2018 e o nosso estudo não relataram os mesmos achados. Yu *et al.*, 2012 observaram que o acúmulo de tecido adiposo na região abdominal reduz os valores de aDMO da coluna lombar em adultos, além de aumentar o erro e diminuir a reprodutibilidade das medidas realizadas por meio do DXA. Nesse sentido, os achados desta tese vão ao encontro com essa informação. A grande quantidade de massa gorda das pacientes, sobretudo de tecido adiposo visceral, certamente ocasionou uma medida subestimada da aDMO de L1-L4 no período basal. Após o procedimento cirúrgico, os valores obtidos da aDMO de L1-L4 provavelmente foram mais acurados devido à redução da gordura corporal, o que resultou no aumento aparente desta região de interesse. Sendo assim, pode-se concluir que esta resposta se deu em conseqüência à um potencial erro na medida, e não à um efeito fisiológico. Além disso, outro fator que possivelmente contribuiu para tais respostas divergentes é o fato de que os estudos não fizeram o uso do mesmo modelo de densitômetro, o que pode gerar discordâncias na aquisição dos dados em razão dos diferentes valores de coeficiente de variação. Dentre todas as referências supra descritas, apenas o nosso estudo utilizou um aparelho capaz de acomodar devidamente pacientes com obesidade mórbida graças à uma maior dimensão da mesa (i.e. Lunar iDXA, GE Healthcare), além de apresentar uma excelente precisão na mensuração da aDMO e composição corporal nesta população (Carver *et al.*, 2013; Carver *et al.*, 2014). Diferentemente de outros aparelhos, o densitômetro utilizado em nosso estudo possui uma função que aumenta a janela de exame (i.e. MirrorImage™), ou seja, mesmo que parte do corpo do paciente esteja posicionado fora da área de escaneamento, o algoritmo calcula automaticamente a composição corporal da parte do corpo que não foi mensurada pela duplicação do lado examinado. Neste contexto, essa função apresenta grande utilidade na avaliação de pacientes com obesidade mórbida. Em nosso estudo, fez-se o uso dessa função na análise da composição corporal de todas as pacientes, sobretudo no período basal. Em adição, é importante ressaltar que para todos os sítios ósseos avaliados nesta tese, as variações de aDMO foram maiores do que a Mínima Variação Significativa do aparelho, quer seja para as mudanças intragrupo referentes ao período PÓS-9 em comparação ao PRÉ, quanto para a diferença entre os grupos no PÓS-9, o que indica, portanto, um real efeito das intervenções. Outra questão que merece ser enfatizada é a discrepância entre os estudos citados no tocante à utilização dos marcadores bioquímicos. Apenas Schafer *et al.*, 2015; Schafer *et al.*, 2018 e o nosso trabalho analisaram o CTX e o P1NP para fazer inferências quanto às alterações na remodelação óssea induzidas pela cirurgia bariátrica. Sabe-se que o uso de ambos os marcadores bioquímicos são recomendados por diretrizes internacionais como referência para a reabsorção e formação ósseas em estudos

clínicos (Vasikaran *et al.*, 2011). O tempo de seguimento entre os estudos também é um ponto a ser destacado. Com exceção do nosso ensaio e de Coates *et al.*, 2004, os demais avaliaram os participantes até 1 ano pós-cirurgia, o que provavelmente acarretou nas mínimas diferenças observadas no que se refere à magnitude de mudança da aDMO (desfecho primário dos trabalhos).

Posto isso, vale salientar, contudo, que o dano ao osso causado pela cirurgia bariátrica é um fenômeno que se mantém a longo prazo. Yu *et al.*, 2015 acompanharam 50 indivíduos com obesidade mórbida por 24 meses, sendo que, 30 deles foram submetidos à RYGB e o restante não realizaram o procedimento cirúrgico. Ao final do seguimento, os autores demonstraram perdas significantes na DMO da coluna lombar e fêmur total, e na microarquitetura da tíbia e do rádio no grupo RYGB em comparação aos sujeitos controle, mesmo que a perda de peso tenha estabilizado após 12 meses da cirurgia. Interessantemente, os resultados indicaram reduções drásticas na carga estimada até a fratura da tíbia e do rádio entre o primeiro e segundo ano pós-RYGB. Em outro estudo longitudinal, Shanbhogue *et al.*, 2017 constataram efeitos prejudiciais ao tecido ósseo ocasionados pela RYGB. De modo semelhante aos achados de Yu *et al.*, 2015, os autores observaram um platô na perda de peso após o primeiro ano de seguimento, porém as deteriorações no esqueleto permaneceram até o próximo ano, sobretudo na DMO de fêmur total, microarquitetura óssea do rádio e da tíbia e carga estimada até a fratura de ambos os sítios avaliados. Vilarrasa *et al.*, 2011 relataram declínios significantes na DMO da coluna lombar, e em maior magnitude na DMO do colo de fêmur, em uma coorte de 59 mulheres na pré e pós-menopausa acompanhadas por 3 anos após a RYGB. Os resultados indicam que a diminuição exacerbada da DMO juntamente com a estabilização da perda de peso corporal observadas no primeiro ano pós-operatório, há ainda uma redução adicional de 2,7% e 3,1% na coluna lombar e colo de fêmur, respectivamente, ao final de 3 anos. Tais achados apresentaram fortes indícios de que a perda óssea induzida pela RYGB é um processo contínuo que ocorre mesmo após o atingimento da máxima redução do peso corporal. Recentemente, Lindeman *et al.*, 2018 publicaram um estudo prospectivo que demonstra os efeitos adversos causados pela RYGB sobre o metabolismo ósseo até 5 anos após o procedimento cirúrgico. Corroborando os estudos anteriormente citados, não houve reduções na composição corporal a partir do segundo ano de seguimento, todavia, deteriorações progressivas na DMO, microarquitetura óssea do rádio e da tíbia, e aumentos sustentados da remodelação óssea foram relatados. Diante das evidências descritas, nota-se que a perda óssea ocasionada pela RYGB é um fenômeno inevitável. Nesse contexto, é imprescindível enfatizar que um dos desfechos esperados por tais alterações nocivas é o

aumento no risco de fraturas. Esse evento é bem descrito na literatura e merece atenção no que se refere aos cuidados com o paciente no pós-operatório (Lalmohamed *et al.*, 2012; Nakamura *et al.*, 2014; Douglas *et al.*, 2015; Lu *et al.*, 2015; Rousseau *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2017; Axelsson *et al.*, 2018). Sendo assim, a busca por intervenções que possam atenuar as conseqüências adversas à estrutura óssea e consequentemente reduzir o risco de fraturas é fundamental.

O treinamento físico é reconhecidamente um importante tratamento não-invasivo e não-farmacológico para diversas doenças crônico-degenerativas (Pedersen e Saltin, 2015). Neste âmbito, apesar da escassez de estudos clínicos bem controlados que investigaram o papel do treinamento físico após a cirurgia bariátrica, aqueles que o fizeram demonstraram efeitos benéficos em decorrência desta intervenção. Coen *et al.*, 2015 relataram que o exercício físico foi eficaz em melhorar a sensibilidade à insulina após a cirurgia bariátrica. Neste trabalho, foi conduzido um ensaio clínico randomizado a fim de investigar os efeitos do treinamento físico semi-supervisionado com duração de 6 meses sobre a sensibilidade à insulina em indivíduos com obesidade mórbida submetidos à RYGB. 128 voluntários adultos foram aleatoriamente alocados em dois grupos, dentre os quais: *i*) controle, cujos participantes freqüentaram palestras sobre como manter os hábitos de vida saudáveis pós-cirurgia e; *ii*) treinamento físico semi-supervisionado com duração de 6 meses, no qual os sujeitos desempenharam sessões de exercício físico com uma freqüência de 3 a 5 vezes/semana, sendo pelo menos uma sessão de modo supervisionado. Observou-se reduções significantes do peso corporal e massa gorda em ambos os grupos, sem quaisquer diferenças entre eles. A RYGB foi eficaz em aumentar a sensibilidade à insulina nos dois grupos, entretanto, o treinamento físico produziu uma melhora aditiva ao procedimento cirúrgico. Mesmo que as reduções no peso corporal e na massa gorda tenham sido semelhantes em ambos os grupos, os resultados indicaram que a aderência à prática regular de exercício físico foi capaz de produzir melhoras mais expressivas nas variáveis metabólicas em comparação aos benefícios induzidos pela RYGB apenas. Nesse mesmo sentido, um recente trabalho do nosso grupo investigou o papel do treinamento físico sobre a função endotelial e fatores cardiometabólicos após a RYGB (Dantas *et al.*, 2018). 30 mulheres adultas com obesidade mórbida foram aleatoriamente alocadas nos seguintes grupos: *i*) treinamento físico supervisionado com duração de 6 meses; e *ii*) tratamento padrão pós-cirurgia, porém sem treinamento físico. Constatou-se melhoras significantes da composição corporal, dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, *shear stress* retrógrado, resistência à insulina e perfil antiinflamatório em ambos os grupos após 3 meses do procedimento cirúrgico. Entretanto, interessantemente, a melhora dessas variáveis

foram sustentadas apenas no grupo submetido ao treinamento físico, sendo que o grupo controle retornou aos valores basais de todos esses parâmetros ao final de 9 meses de seguimento. Vale ressaltar que esses efeitos foram independentes da perda de peso e massa gorda, uma vez que ambos os grupos apresentaram reduções semelhantes ao longo do protocolo experimental. A análise minuciosa desses resultados permitem inferir que o treinamento físico possui um relevante efeito aditivo às melhoras metabólicas produzidas pela cirurgia bariátrica. Nesse cenário, apesar do bem consolidado efeito positivo do exercício físico sobre algumas doenças crônico-degenerativas, poucos são os trabalhos que pesquisaram o uso terapêutico desta intervenção na saúde óssea do paciente no pós-cirurgia bariátrica. Muschitz *et al.*, 2016 conduziram um estudo clínico randomizado a fim de investigar os efeitos de uma intervenção multifacetada, com duração de 24 meses, sobre o metabolismo ósseo após a cirurgia bariátrica. Os autores aleatorizaram 220 indivíduos da seguinte forma: *i*) grupo controle; e *ii*) grupo intervenção, cujos sujeitos foram submetidos à suplementação com colecalciferol, citrato de cálcio, proteína e treinamento físico. A amostra foi constituída por pacientes operados pelas técnicas RYGB e gastrectomia vertical. Ao final de 2 anos, observou-se reduções significantes na DMO de coluna lombar, colo de fêmur, fêmur total e corpo total nos dois grupos, porém tal efeito negativo foi mitigado pela intervenção. Ademais, houve alterações significantes provocadas pela cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo, tais como a elevação nos níveis séricos dos marcadores CTX, P1NP e esclerostina, contudo, o tratamento atenuou significantemente essa condição. Alguns pontos deste trabalho merecem destaque, como o elevado número amostral, o expressivo tempo de intervenção e a taxa razoavelmente baixa de desistências ao longo do seguimento (16,4%). Ainda que a natureza heterogênea da intervenção somada às características fisiológicas específicas de cada uma das técnicas cirúrgicas não permitam a comparação direta com a presente tese, nossos achados indicam aproximadamente as mesmas respostas. Em nosso ensaio clínico, o treinamento físico foi eficaz em atenuar os aumentos da remodelação óssea, assim como mitigar a redução percentual da DMO do fêmur total e colo de fêmur. Diferentemente de Muschitz *et al.*, 2016, avaliamos o rádio distal nessa população pelo fato de que esse osso não recebe aplicação de cargas mecânicas constantemente, logo, é menos acometido pela redução drástica de peso corporal em comparação aos ossos dos membros inferiores (Brzozowska *et al.*, 2013; Stein e Silverberg, 2014; Yu, 2014; Gagnon e Schafer, 2018). Tendo isso como premissa, o estímulo mecânico de compressão imposto ao rádio é oriundo quase que exclusivamente do treinamento de força, sendo, portanto, uma boa forma de avaliar o efeito desta intervenção em condição de perda óssea. Nossos resultados demonstram a atenuação da DMO de rádio distal

causada pelo treinamento físico, porém nenhuma diferença entre os grupos foi verificada para a microarquitetura óssea. Em consonância com os achados de Muschitz *et al.*, 2016, também observamos a atenuação dos níveis de esclerostina no grupo exposto ao treinamento físico. Sabe-se que as proteínas esclerostina e DKK-1 são antagonistas endógenos da sinalização da via Wnt/β-catenina, a qual governa a diferenciação de osteoblastos e, portanto, a formação óssea. Essas proteínas inibem a ligação da Wnt ao receptor LRP5/6, o que acarreta na ativação e fosforilação de proteínas *downstream*, tais como a GSK3 e a β-catenina, que serão posteriormente destinadas à degradação proteassomal impedindo a diferenciação dos osteoblastos (Krishnan *et al.*, 2006; Baron e Kneissel, 2013). A esclerostina é produzida exclusivamente nos osteócitos, e sua significativa influência na plasticidade do osso pode ser comprovada em condições de alta formação/massa óssea decorrentes da ausência de sua expressão no tecido (i.e. doença de Van Buchem) (Brunkow *et al.*, 2001), ou na perda óssea quando há um aumento dos seus níveis (i.e. acamamento e perda de peso corporal) (Armamento-Villareal *et al.*, 2012; Spatz *et al.*, 2012; Muschitz *et al.*, 2015). Diante do exposto, considerando-se as devidas particularidades dos desenhos experimentais, nossos achados vão ao encontro com o trabalho pioneiro de Muschitz *et al.*, 2016 e demonstram que o treinamento físico é uma eficiente ferramenta com potencial atenuante da perda óssea, sugerindo que um dos mecanismos responsáveis pode estar relacionado à modulação dos níveis de esclerostina. Posteriormente, um estudo brasileiro de Campanha-Versiani *et al.*, 2017 relatou o efeito protetor do exercício físico na saúde óssea de 37 adultos com obesidade mórbida após a RYGB. Os autores observaram reduções significantemente menos pronunciadas na DMO de coluna lombar, fêmur total e corpo total do grupo submetido ao treinamento físico supervisionado de 9 meses em comparação ao grupo controle. Esperadamente, constatou-se um declínio menos exacerbado da massa magra, bem como aumento da força muscular após o treinamento físico. É interessante ressaltar que, apesar dos autores terem analisado marcadores de remodelação óssea diferentes daqueles utilizados no nosso ensaio e no trabalho de Muschitz *et al.*, 2016, nenhum efeito do treinamento físico foi observado tanto para a formação quanto para a reabsorção óssea. Além disso, assim como no estudo de Muschitz *et al.*, 2016, percebe-se a ausência da avaliação da microarquitetura óssea, o que faz com que o nosso ensaio clínico seja o único até então a ter investigado os efeitos do treinamento físico sobre esses parâmetros ósseos. Entretanto, mesmo que o estudo conduzido por Campanha-Versiani *et al.*, 2017 apresente certas limitações, tais como a alocação dos indivíduos nos grupos por conveniência, o reduzido número amostral, e a ausência da análise

de esclerostina – “marcador” de exercício físico – este trabalho foi o pioneiro em testar o treinamento físico como intervenção única em condição de perda óssea induzida pela RYGB.

Por fim, concluímos que o treinamento físico supervisionado com duração de 6 meses foi eficaz em atenuar a redução da DMO do colo de fêmur, fêmur total e rádio distal em mulheres adultas submetidas à cirurgia bariátrica pela técnica RYGB. Além disso, nossa intervenção foi capaz de mitigar a intensificação do acoplamento entre os processos de reabsorção e formação óssea, os quais foram quantificados pelos níveis séricos do CTX e P1NP, respectivamente. O treinamento físico também amenizou a elevação da esclerostina sérica, reconhecidamente um marcador da atividade osteocística dependente de estímulo mecânico e modulador negativo da formação óssea. Esses resultados confirmam a hipótese inicial de que o treinamento físico é um tratamento não-invasivo eficaz em aliviar a deterioração do tecido ósseo comumente observada em pacientes pós-RYGB. Ainda que a perda óssea induzida pela cirurgia bariátrica seja um processo que ocorra em longo prazo, nossos achados sugerem a importância da inclusão do treinamento físico como parte obrigatória dos cuidados ao paciente no pós-operatório, no intuito de evitar maiores reduções na massa óssea e retardar desfechos indesejáveis, como o aumento no risco de fraturas ósseas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, T. D. et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. **N Engl J Med,** v. 357, n. 8, p. 753-61, Aug 2007.

ANGRISANI, L. et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. **Obes Surg,** v. 25, n. 10, p. 1822-32, Oct 2015.

ARMAMENTO-VILLAREAL, R. et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. **J Bone Miner Res,** v. 27, n. 5, p. 1215-21, May 2012.

ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care,** v. 37 Suppl 1, p. S81-90, Jan 2014.

AXELSSON, K. F. et al. Fracture Risk After Gastric Bypass Surgery: A Retrospective Cohort Study. **J Bone Miner Res,** v. 33, n. 12, p. 2122-2131, Dec 2018.

BACCHETTI, P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. **BMC Med,** v. 8, p. 17, Mar 2010.

BACCHETTI, P.; MCCULLOCH, C. E.; SEGAL, M. R. Simple, defensible sample sizes based on cost efficiency. **Biometrics,** v. 64, n. 2, p. 577-85; discussion 586-94, Jun 2008.

BAHIA, L. et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health,** v. 12, p. 440, Jun 2012.

BARON, R.; KNEISSEL, M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. **Nat Med,** v. 19, n. 2, p. 179-92, Feb 2013.

BOND, D. S. et al. Becoming physically active after bariatric surgery is associated with improved weight loss and health-related quality of life. **Obesity (Silver Spring),** v. 17, n. 1, p. 78-83, Jan 2009.

BONEWALD, L. F. The amazing osteocyte. **J Bone Miner Res,** v. 26, n. 2, p. 229-38, Feb 2011.

_____. The Role of the Osteocyte in Bone and Nonbone Disease. **Endocrinol Metab Clin North Am,** v. 46, n. 1, p. 1-18, Mar 2017.

BRUNKOW, M. E. et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. **Am J Hum Genet,** v. 68, n. 3, p. 577-89, Mar 2001.

BRZOZOWSKA, M. M. et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. **Obes Rev,** v. 14, n. 1, p. 52-67, Jan 2013.

BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA,** v. 292, n. 14, p. 1724-37, Oct 13 2004.

_____. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. **Am J Med,** v. 122, n. 3, p. 248-256 e5, Mar 2009.

CAMPANHA-VERSIANI, L. et al. The Effect of a Muscle Weight-Bearing and Aerobic Exercise Program on the Body Composition, Muscular Strength, Biochemical Markers, and Bone Mass of Obese Patients Who Have Undergone Gastric Bypass Surgery. **Obes Surg**, Mar 2017.

CAO, J. J. Effects of obesity on bone metabolism. **J Orthop Surg Res,** v. 6, p. 30, Jun 2011.

CARRASCO, F. et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. **Obes Surg,** v. 19, n. 1, p. 41-6, Jan 2009.

CARVER, T. E.; CHRISTOU, N. V.; ANDERSEN, R. E. In vivo precision of the GE iDXA for the assessment of total body composition and fat distribution in severely obese patients. **Obesity (Silver Spring),** v. 21, n. 7, p. 1367-9, Jul 2013.

CARVER, T. E. et al. In vivo precision of the GE lunar iDXA for the assessment of lumbar spine, total hip, femoral neck, and total body bone mineral density in severely obese patients. **J Clin Densitom,** v. 17, n. 1, p. 109-15, 2014 Jan-Mar 2014.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clin J Am Soc Nephrol,** v. 3 Suppl 3, p. S131-9, Nov 2008.

COATES, P. S. et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 89, n. 3, p. 1061-5, Mar 2004.

COEN, P. M. et al. Clinical trial demonstrates exercise following bariatric surgery improves insulin sensitivity. **J Clin Invest,** v. 125, n. 1, p. 248-57, Jan 2015.

COHEN, A. et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 98, n. 6, p. 2562-72, Jun 2013.

DANTAS, W. S. et al. Reversal of Improved Endothelial Function After Bariatric Surgery Is Mitigated by Exercise Training. **J Am Coll Cardiol,** v. 72, n. 18, p. 2278-2279, Oct 2018.

DE BOER, M. P. et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. **Microcirculation,** v. 19, n. 1, p. 5-18, Jan 2012.

DOUCHI, T. et al. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. **J Bone Miner Metab,** v. 21, n. 1, p. 17-21, 2003.

_____. Lean body mass and bone mineral density in physically exercising postmenopausal women. **Maturitas,** v. 45, n. 3, p. 185-90, Jul 2003.

DOUGLAS, I. J. et al. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. **PLoS Med,** v. 12, n. 12, p. e1001925, Dec 2015.

DUNCAN, R. L.; TURNER, C. H. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. **Calcif Tissue Int,** v. 57, n. 5, p. 344-58, Nov 1995.

ECKEL, R. H. et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? **Diabetes Care,** v. 34, n. 6, p. 1424-30, Jun 2011.

EDELSTEIN, S. L.; BARRETT-CONNOR, E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. **Am J Epidemiol,** v. 138, n. 3, p. 160-9, Aug 1993.

ELIASSON, B. et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol,** v. 3, n. 11, p. 847-54, Nov 2015.

FARR, O. M.; LI, C. S.; MANTZOROS, C. S. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. **Metabolism,** v. 65, n. 5, p. 699-713, May 2016.

FELSON, D. T. et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. **J Bone Miner Res,** v. 8, n. 5, p. 567-73, May 1993.

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. **Lancet,** v. 377, n. 9765, p. 557-67, Feb 2011.

FLANNICK, J.; FLOREZ, J. C. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. **Nat Rev Genet,** v. 17, n. 9, p. 535-49, 09 2016.

FLEISCHER, J. et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 93, n. 10, p. 3735-40, Oct 2008.

FONTAINE, K. R. et al. Years of life lost due to obesity. **JAMA,** v. 289, n. 2, p. 187-93, Jan 2003.

FULLER, H.; FULLER, R.; PEREIRA, R. M. [High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters]. **Rev Bras Reumatol,** v. 55, n. 4, p. 352-62, 2015 Jul-Aug 2015.

GAGNON, C.; SCHAFER, A. L. Bone Health After Bariatric Surgery. **JBMR Plus,** v. 2, n. 3, p. 121-133, May 2018.

GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc,** v. 43, n. 7, p. 1334-59, Jul 2011.

Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference. **Am J Clin Nutr,** v. 55, n. 2, p. 615S-619S, 1991.

GOMEZ-CABELLO, A. et al. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. **Sports Med,** v. 42, n. 4, p. 301-25, Apr 1 2012.

GUH, D. P. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health,** v. 9, p. 88, Mar 2009.

HAGE, M. P.; EL-HAJJ FULEIHAN, G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. **Osteoporos Int,** v. 25, n. 2, p. 423-39, Feb 2014.

HERRING, L. Y. et al. The effects of supervised exercise training 12-24 months after bariatric surgery on physical function and body composition: A randomised controlled trial. **Int J Obes (Lond)**, Mar 2017.

HONG, X. et al. Percent fat mass is inversely associated with bone mass and hip geometry in rural Chinese adolescents. **J Bone Miner Res,** v. 25, n. 7, p. 1544-54, Jul 2010.

HUE, O. et al. Muscle force and force control after weight loss in obese and morbidly obese men. **Obes Surg,** v. 18, n. 9, p. 1112-8, Sep 2008.

JAKICIC, J. M.; OTTO, A. D. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. **Am J Clin Nutr,** v. 82, n. 1 Suppl, p. 226S-229S, Jul 2005.

JOHNSON, J. M. et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. **Ann Surg,** v. 243, n. 5, p. 701-4; discussion 704-5, May 2006.

KOMORI, T. Functions of the osteocyte network in the regulation of bone mass. **Cell Tissue Res,** v. 352, n. 2, p. 191-8, May 2013.

KOSTER, A. et al. Joint associations of adiposity and physical activity with mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. **Am J Epidemiol,** v. 169, n. 11, p. 1344-51, Jun 2009.

KRISHNAN, V.; BRYANT, H. U.; MACDOUGALD, O. A. Regulation of bone mass by Wnt signaling. **J Clin Invest,** v. 116, n. 5, p. 1202-9, May 2006.

LALMOHAMED, A. et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. **BMJ,** v. 345, p. e5085, Aug 2012.

LAVIE, C. J. et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. **J Am Coll Cardiol,** v. 63, n. 14, p. 1345-54, Apr 15 2014.

LEITZMANN, M. F. et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. **Arch Intern Med,** v. 167, n. 22, p. 2453-60, Dec 2007.

LI, S. et al. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. **Maturitas,** v. 47, n. 2, p. 99-105, Feb 2004.

LINDEMAN, K. G. et al. Longitudinal 5-Year Evaluation of Bone Density and Microarchitecture After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 103, n. 11, p. 4104-4112, Nov 2018.

LU, C. W. et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. **Medicine (Baltimore),** v. 94, n. 48, p. e2087, Dec 2015.

LUTZ, T. A.; BUETER, M. The physiology underlying Roux-en-Y gastric bypass: a status report. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 307, n. 11, p. R1275-91, Dec 2014.

LYYTINEN, T. et al. Physical function and properties of quadriceps femoris muscle after bariatric surgery and subsequent weight loss. **J Musculoskelet Neuronal Interact,** v. 13, n. 3, p. 329-38, Sep 2013.

MAGLIO, C. et al. The IRS1 rs2943641 variant and risk of future cancer among morbidly obese individuals. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 98, n. 4, p. E785-9, Apr 2013.

MANSON, J. E. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. **N Engl J Med,** v. 322, n. 13, p. 882-9, Mar 1990.

MCCLUNG, M. R. et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. **N Engl J Med,** v. 354, n. 8, p. 821-31, Feb 2006.

MUSCHITZ, C. et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. **J Bone Miner Res,** v. 31, n. 3, p. 672-82, Mar 2016.

_____. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 100, n. 3, p. 891-901, Mar 2015.

MUST, A. et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. **N Engl J Med,** v. 327, n. 19, p. 1350-5, Nov 5 1992.

NAKAMURA, K. M. et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. **Osteoporos Int,** v. 25, n. 1, p. 151-8, Jan 2014.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet,** v. 384, n. 9945, p. 766-81, Aug 2014.

NGUYEN, N. Q. et al. Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans - relationship to glucose transporters, incretin hormones and glycaemia. **J Clin Endocrinol Metab**, p. jc20143144, Nov 25 2014.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser,** v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.

OGUMA, Y. et al. Weight change and risk of developing type 2 diabetes. **Obes Res,** v. 13, n. 5, p. 945-51, May 2005.

OTT, M. T. et al. Biochemical Evidence of Metabolic Bone Disease in Women Following Roux-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. **Obes Surg,** v. 2, n. 4, p. 341-348, Nov 1992.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports,** v. 25 Suppl 3, p. 1-72, Dec 2015.

PELLEGRINELLI, V. et al. Human Adipocytes Induce Inflammation and Atrophy in Muscle Cells During Obesity. **Diabetes,** v. 64, n. 9, p. 3121-34, Sep 2015.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev,** v. 70, n. 1, p. 3-21, Jan 2012.

PRIOR, S. J. et al. Increased skeletal muscle capillarization after aerobic exercise training and weight loss improves insulin sensitivity in adults with IGT. **Diabetes Care,** v. 37, n. 5, p. 1469-75, May 2014.

RICE, J. C.; COWIN, S. C.; BOWMAN, J. A. On the dependence of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density. **J Biomech,** v. 21, n. 2, p. 155-68, 1988.

RODRIGUEZ-GALLEGO, E. et al. Mapping of the circulating metabolome reveals alpha-ketoglutarate as a predictor of morbid obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease. **Int J Obes (Lond)**, Mar 28 2014.

ROUSSEAU, C. et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. **BMJ,** v. 354, p. i3794, Jul 2016.

SCHAFER, A. L. et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. **J Bone Miner Res,** v. 33, n. 6, p. 975-986, Jun 2018.

_____. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. **J Bone Miner Res,** v. 30, n. 8, p. 1377-85, Aug 2015.

SCHAUER, P. R. et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. **Ann Surg,** v. 238, n. 4, p. 467-84; discussion 84-5, Oct 2003.

SHANBHOGUE, V. V. et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study. **Eur J Endocrinol,** v. 176, n. 6, p. 685-693, Jun 2017.

SHAPSES, S. A.; SUKUMAR, D. Bone metabolism in obesity and weight loss. **Annu Rev Nutr,** v. 32, p. 287-309, Aug 2012.

SHEPHERD, J. A. et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy X-ray absorptiometry: the 2005 ISCD Official Positions. **J Clin Densitom,** v. 9, n. 1, p. 31-6, Jan-Mar 2006.

SJÖSTRÖM, L. et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. **N Engl J Med,** v. 357, n. 8, p. 741-52, Aug 2007.

SPATZ, J. M. et al. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 97, n. 9, p. E1736-40, Sep 2012.
_____. The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro. **J Biol Chem,** v. 290, n. 27, p. 16744-58, Jul 2015.

STEGEN, S. et al. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. **Obes Surg,** v. 21, n. 1, p. 61-70, Jan 2011.

STEIN, E. M. et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 98, n. 2, p. 541-9, Feb 2013.

STEIN, E. M.; SILVERBERG, S. J. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. **Lancet Diabetes Endocrinol,** v. 2, n. 2, p. 165-74, Feb 2014.

STURM, R.; HATTORI, A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. **Int J Obes (Lond),** v. 37, n. 6, p. 889-91, Jun 2013.

TYROVOLA, J. B.; ODONT, X. X. The "Mechanostat Theory" of Frost and the OPG/RANKL/RANK System. **J Cell Biochem,** v. 116, n. 12, p. 2724-9, Dec 2015.

VAN DE SANDE-LEE, S. et al. Partial reversibility of hypothalamic dysfunction and changes in brain activity after body mass reduction in obese subjects. **Diabetes,** v. 60, n. 6, p. 1699-704, Jun 2011.

VANDEWALLE, S. et al. Bone size and bone strength are increased in obese male adolescents. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 98, n. 7, p. 3019-28, Jul 2013.

VASIKARAN, S. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. **Osteoporos Int,** v. 22, n. 2, p. 391-420, Feb 2011.

VILARRASA, N. et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. **Obes Surg,** v. 19, n. 7, p. 860-6, Jul 2009.

_____. Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass: 3-year follow-up. **Obes Surg,** v. 21, n. 4, p. 465-72, Apr 2011.

WANG, M. C. et al. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. **Bone,** v. 37, n. 4, p. 474-81, Oct 2005.

YOU, L. et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. **Bone,** v. 42, n. 1, p. 172-9, Jan 2008.

YOUNG, M. T. et al. One-year outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. **Am Surg,** v. 80, n. 10, p. 1049-53, Oct 2014.

YU, E. W. Bone metabolism after bariatric surgery. **J Bone Miner Res,** v. 29, n. 7, p. 1507-18, Jul 2014.

YU, E. W. et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 100, n. 4, p. 1452-9, Apr 2015.

_____. Fracture Risk After Bariatric Surgery: Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding. **J Bone Miner Res,** v. 32, n. 6, p. 1229-1236, Jun 2017.

_____. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. **J Bone Miner Res,** v. 27, n. 1, p. 119-24, Jan 2012.

YUSUF, S.; VAZ, M.; PAIS, P. Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries. **Am Heart J,** v. 148, n. 1, p. 1-4, Jul 2004.

ZALESIN, K. C. et al. Differential loss of fat and lean mass in the morbidly obese after bariatric surgery. **Metab Syndr Relat Disord,** v. 8, n. 1, p. 15-20, Feb 2010.