CAMILA DURAN DE CAMPOS

**Avaliação da ingestão de cálcio e do metabolismo ósseo e mineral em
mulheres após 8 anos de *Bypass Gástrico em Y de Roux***

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

Área de concentração: Endocrinologia
Orientador: Prof. Dr. Alfredo Halpern

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Camila Duran de

Avaliação da ingestão de cálcio e do metabolismo ósseo e mineral em mulheres após 8 anos de *Bypass gástrico em Y de Roux* / Camila Duran de Campos. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: Alfredo Halpern.

Descritores: 1.Cálcio/deficiência 2.Obesidade/cirurgia 3.Osteopatias metabólicas 4.Mulheres

USP/FM/SBD-254/07

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Ana** e **Firmino** ...

Ao meu marido, **Giuliano** ...

Há momentos em que achamos que não vamos conseguir superar os obstáculos e é muito bom poder olhar ao redor e ver que vocês sempre estiveram ao meu lado para me ajudar ...

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Dr. Alfredo Halpern**, obrigada pelo voto de confiança, carinho e paciência.

A todos do *Ambulatório de Obesidade do HCFMUSP*, pessoas que fizeram e fazem parte da minha vivência profissional e, de algum modo, estão presentes em cada página desta dissertação.

Obrigada ...

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Cirurgias restritivas	4
1.2	Cirurgias disabsortivas	4
1.3	Cirurgias mistas	5
2	JUSTIFICATIVA	23
3	OBJETIVOS	25
4	MÉTODO	27
4.1	Seleção da amostra	27
4.2	Avaliação ética do projeto de pesquisa	28
4.3	Instrumentos de avaliação	29
4.3.1	Determinação do cálcio total	29
4.3.2	Cálcio ionizado	30
4.3.3	Fósforo	30
4.3.4	Magnésio	31
4.3.5	Proteínas totais e frações	31
4.3.6	PTH (molécula intacta)	31
4.4	Análise estatística	35

5	RESULTADOS	38
5.1	Ingestão de cálcio	38
5.2	Metabolismo ósseo e mineral	40
5.3	Correlação entre a ingestão de cálcio e os marcadores do metabolismo ósseo e mineral	42
5.4	Correlação entre os marcadores do metabolismo ósseo	44
5.5	Densitometria óssea	49
5.6	Correlação entre a densitometria óssea, ingestão de cálcio metabolismo ósseo	50
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	61
8	ANEXOS	63
9	REFERÊNCIAS	71

LISTAS

ABREVIATURAS

BMD	<i>Bone Mineral Density</i>
BGYR	<i>Bypass Gástrico em Y de Roux</i>
BSAP	Fosfatase alcalina fração óssea
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
IMC	Índice de massa corporal
NTx	N-telopeptídeos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTH	Paratormônio

GRÁFICOS

Gráfico 1	– Dispersão entre a ingestão de cálcio pelos dois métodos utilizados	39
Gráfico 2	– Diagrama de dispersão entre a ingestão de cálcio, cálcio total e ionizado	42
Gráfico 3	– Dispersão entre a ingestão de cálcio e a calciúria	43
Gráfico 4	– Dispersão entre a ingestão de cálcio e PTH	43
Gráfico 5	– Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e 25 (OH) vitamina D	45
Gráfico 6	– Diagrama de Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e Cálcio Total	46
Gráfico 7	– Diagrama de Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e Cálcio ionizado	46
Gráfico 8	– Diagrama de dispersão entre as concentrações sérica de PTH e Cálcio Urinário	47
Gráfico 9	– Correlação entre densitometria óssea (T - score do fêmur proximal e do colo do fêmur)	49

TABELAS

Tabela 1 – Análise estatística das variáveis do metabolismo ósseo	40
Tabela 2 – Análise estatística entre as concentrações séricas de PTH e cálcio (total, ionizado e urinário)	47
Tabela 3 – Correlação entre os marcadores do metabolismo ósseo e a densitometria óssea	50
Tabela 4 – Correlação entre a ingestão de cálcio e a densitometria óssea	51

RESUMO

Campos CD. *Avaliação da ingestão de cálcio e metabolismo ósseo e mineral em mulheres após oito anos de Bypass Gástrico em Y de Roux* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 78p.

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença crônica com crescimento alarmante no mundo todo. Atualmente, o tratamento cirúrgico, especialmente o *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), tem se mostrado como a forma mais eficiente para perda de peso e sua manutenção a longo prazo. Contudo, com a formação do neo-estômago e a mudança na conformidade intestinal, há alterações significantes das muitas propriedades físicas e funcionais desses órgãos que levam à deficiência de nutrientes, inclusive de cálcio. Com isso, podem ocorrer modificações no metabolismo ósseo e, conseqüentemente, na estrutura óssea. **OBJETIVOS:** Avaliar a ingestão de cálcio, as alterações no metabolismo ósseo e mineral; e a ocorrência de osteopenia e osteoporose em mulheres que se submeteram ao BGYR há oito anos. **MÉTODO:** Neste estudo transversal, foram estudadas 30 mulheres que se submeteram ao BGYR no período de outubro de 1995 a janeiro de 1999, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Para avaliação da ingestão de cálcio, utilizamos o recordatório de 3 dias (R3D) e o questionário de frequência alimentar (QFA). Também foram realizados exames laboratoriais referentes ao metabolismo ósseo e mineral e densitometria óssea do seguimento L1-L4, colo femoral (CF) e fêmur proximal (FP). **RESULTADOS:** Em média, o consumo de cálcio foi de $525,5 \pm 250,7$ mg/dia pelo R3D e de $542,2 \pm 195,6$ mg/dia pelo QFA. Houve uma relação estatisticamente significativa entre a ingestão de cálcio por esses dois métodos ($p < 0,001$). Não houve alteração nas determinações de cálcio total e ionizado, magnésio, fósforo e CTX. Os níveis de PTH, Fosfatase alcalina fração óssea (BSAP) e osteocalcina estavam elevados em 53%, 57% e 20% das mulheres, respectivamente; 90% apresentavam deficiência de 25 (OH) vitamina D (40% leve e 50% moderada), e em 70% a calciúria estava abaixo dos valores normais. Observou-se uma correlação positiva entre 25 (OH) vitamina D e a calciúria ($p < 0,04$) e negativa entre 25 (OH) vitamina D e PTH ($p < 0,017$). Com relação à densidade mineral óssea, 13%

das mulheres foram diagnosticadas com osteoporose com relação ao CF e FP; 67%, 40% e 27% apresentavam osteopenia em L1-L4, CF e FP, respectivamente. CONCLUSÃO: Na maioria das mulheres estudadas verificou-se um consumo de cálcio cerca de 50% abaixo da recomendação diária para esta faixa etária. Observou-se também, uma deficiência de 25 (OH) vitamina D e elevação de PTH e BSAP. Além disso, houve uma ocorrência de osteopenia superior à esperada indicando que alterações no metabolismo ósseo são provavelmente uma complicação do BGYR. Mais estudos são necessários para definir uma rotina de suplementação de cálcio e vitamina D, e também para a prevenção das alterações ósseas.

Descritores: 1. Cálcio/deficiência 2. Obesidade/cirurgia 3. Osteopatias metabólicas 4. Mulheres

SUMMARY

Campos CD. *Evaluation of calcium intake and bone and mineral metabolism in women after eight years of Roux-en-Y Gastric Bypass* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 78p.

INTRODUCTION: Obesity is a chronic disease that rises rapidly around the world. Nowadays bariatric surgical procedures, especially *Roux-en-Y Gastric Bypass* (RYGB) has been shown the most efficient way to lose weight and maintain the weight loss for a long time. However, with the neo-stomach and the modification of intestinal anatomy by the surgery there are significant changes on physiological properties of these organs that lead to a nutrient deficiency, including calcium. Thus, bone metabolism changes may occur leading to a metabolic bone disease. **OBJECTIVES:** To evaluate calcium intake, bone and mineral metabolism changes and the prevalence of metabolic bone disease in women who were submitted to RYGB after eight years. **METHOD:** we studied 30 women who were submitted to RYGB during the period between October of 1995 and January of 1999 at Clinical Hospital of Medicine School of São Paulo University. To access calcium intake we used a 3 day dietary recall (3DR) and food frequency questionnaire (FFQ). Laboratory tests of bone metabolism and bone mass density of L1-L4, femoral neck (FN) and proximal femur (PF) were also accessed. **RESULTS:** calcium intake was $525,5 \pm 250,7$ mg/day according 3RD and $542,2 \pm 195,6$ mg/day according FFQ. There was a significantly relation between both methods ($p < 0,001$). Total and ionic calcium, magnesium, phosphorus and CTX were not altered. PTH, bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and osteocalcin levels were elevated respectively in 53%, 57% and 20% of women. 90% presented 25 (OH) vitamin D deficiency (40% mild and 50% moderate) and 70% had low urinary calcium. Was observed a positive correlation between 25 (OH) vitamin D and urinary calcium ($p < 0,04$); and a negative correlation between 25 (OH) vitamin D and PTH ($p < 0,017$). 13% of women had osteoporosis in FN and PF; 67%, 40% and 27% had metabolic bone disease in L1-L4, FN and PF respectively. **CONCLUSION:** Most studied women had a low calcium intake, about 50% of daily recommendation. We also noticed a 25 (OH) vitamin D deficiency and elevated levels of PTH and BSAP. Besides, there was a high prevalence of metabolic bone disease than

expected, suggesting that this could be a complication of this surgery. Further studies are needed to define a supplementation routine of calcium and vitamin D to prevent bone metabolic diseases in these patients.

Descriptors: 1.Calcium/deficiency 2. Obesity/surgery 3. Bone diseases metabolic 4. Women

INTRODUÇÃO

1 Introdução

A obesidade é uma doença crônica, heterogênea e multifatorial. Em termos gerais, consiste na elevação da massa gordurosa corpórea acima dos padrões considerados normais para a população (Monteiro, 1998).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS-WHO), o critério mais amplamente utilizado para a sua classificação é o índice de massa corporal (IMC), que fornece uma medida de peso relativo ajustado para a altura e permite comparação entre populações. Indivíduos com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² são considerados normais, entre 25 e 29,9 kg/m² são considerados com sobrepeso e acima de 30 kg/m² obesos. Existe também uma divisão da classe da obesidade: classe I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), classe II (entre 35 e 39,9 kg/m²), e classe III (IMC maior ou igual a 40 kg/m²).

Essa classificação é útil na identificação de indivíduos com maior risco de morbidade e mortalidade. A faixa do IMC classificada como normal coincide com o mais baixo nível de mortalidade e conforme esse índice aumenta, cresce também a incidência das morbidades. Portanto, há uma relação direta entre a quantidade de excesso de peso e incidência de morbimortalidades oriundas de doenças como diabetes, acidente vascular

cerebral, doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, osteoartroses, entre outras (WHO, 2005).

O excesso de peso transformou-se, atualmente, em um problema de saúde que alcança proporções epidêmicas e atinge uma parte significativa da população mundial. Aproximadamente 1,6 bilhão dos adultos estão acima do peso e 400 milhões estão obesos. E sua incidência é crescente e alarmante, principalmente no mundo ocidental: cerca de 70% da população adulta nos Estados Unidos estão acima do peso, sendo 40% dos homens e 49% das mulheres considerados obesos. No Brasil, dados de prevalência apontam que 48% dos brasileiros estão fora da faixa de peso ideal, e 9% dos homens e 18% das mulheres encaixam-se na faixa de obesidade. (WHO, 2005)

Vale ressaltar, que todas as comorbidades relacionadas à obesidade aumentam rapidamente quando vinculadas à obesidade grau III. Esses indivíduos apresentam pior resposta ao tratamento clínico, com perda de peso minimamente satisfatória e manutenção dessa perda em apenas 5 a 10% dos casos. Além disso, as consequências psicossociais dessa condição acarretam diversos problemas sociais na vida destes indivíduos (Buchwald *et al.*, 2004).

Portanto, devido ao grande insucesso com tratamentos não invasivos para essa patologia como as terapias farmacológica, dietoterápica e psicológica, tem-se a cirurgia bariátrica como estratégia mais eficaz para o tratamento da obesidade de elevados graus (Shikora, 2000).

O tratamento cirúrgico da obesidade tem se mostrado como a forma mais eficiente para perda de peso e sua manutenção a longo prazo em obesos severos, porque esse procedimento produz perda de peso em 1 ano, 3 a 4 vezes maior do que o que se consegue com os tratamentos não invasivos. Além disso, os pacientes submetidos a esse tipo de tratamento mantêm a maior parte do peso perdido a longo prazo (mais que 16 anos). Comparativamente, perto de 100% da perda de peso proporcionada por tratamentos conservadores é recuperada em 2 anos. Outra questão importante é a melhora significativa e sustentada das co-morbidades e qualidade de vida quando comparada a tratamentos não invasivos (Buchwald *et al.*, 2004; Christou *et al.*, 2004).

O tratamento cirúrgico, quando cercado devidamente de todos os cuidados pertinentes ao caso, apresenta um risco de vida de aproximadamente 1% e de complicações em torno de 10%. Sua indicação para pessoas doentes pelo excesso de peso justifica-se pelo fato de o risco de vida nessa população já ser de 3%, além do que as complicações decorrentes da obesidade que vão agravando-se com a idade (Buchwald *et al.*, 2004).

Diversas intervenções cirúrgicas têm sido empregadas com maior ou menor sucesso, e elas podem ser classificadas de acordo com a modificação anatômica que proporcionam. A maioria das técnicas baseia-se em dois princípios: o restritivo, quando um pequeno reservatório gástrico é criado com o objetivo de reduzir a ingestão de grandes volumes de uma só

vez; e o disabsortivo, quando há uma derivação, um desvio intestinal para que ocorra diminuição na absorção de calorias e nutrientes ingeridos.

De acordo com o tipo de técnica escolhido, o componente restritivo ou disabsortivo pode variar, levando a um maior ou menor grau de restrição e derivação intestinal. Além disso, existem as técnicas mistas, que combinam esses dois componentes.

De um modo geral, as técnicas cirúrgicas mais utilizadas são:

1.1 Cirurgias restritivas

O tamanho do estômago é reduzido com o objetivo de diminuir a capacidade gástrica do paciente, provocando a saciedade e diminuindo o volume residual disponível para os alimentos. Exemplos: Banda gástrica ajustável, Balão intragástrico e Cirurgia de Mason. (Matarasso, 2007).

1.2 Cirurgias disabsortivas

Uma porção do intestino delgado é excluída, comprometendo a absorção intestinal de nutrientes e calorias. Estas cirurgias estão proscritas em vista da alta incidência de complicações metabólicas e nutricionais a longo prazo. Exemplos: cirurgia de Payne e Bypass jejuno-ileal. (Matarasso, 2007).

1.3 Cirurgias mistas

Há uma parte do componente restritivo e do disabsortivo. A diferença entre as cirurgias deste grupo é a priorização de cada componente com maior ou menor grau de restrição e disabsorção. Exemplos: Derivação bilio-pancreática, Cirurgia de Scopinaro, *Duodenal-Switch* e o *Bypass Gástrico em Y de Roux* ou Cirurgia de Fobbi-Capela. (Matarasso, 2007).

As maiores taxas de perda de peso são alcançadas com as técnicas de *bypass*, quando comparadas às cirurgias puramente restritivas. Porém, as dificuldades associadas à avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico da obesidade incluem uma falta de padronização dos dados, mudanças constantes das técnicas cirúrgicas, acompanhamento pós-cirúrgico insuficiente e a dificuldade em quantificar a perda de peso que conduz à melhora das comorbidades sem prejuízos nutricionais (Brolin e Leung, 2002).

Dentre todos esses procedimentos, o *Bypass Gástrico em Y de Roux* (RYGB) tem sido considerado, por muitos autores, o melhor, já que reúne bons resultados com poucas complicações (Elliot, 2003; Barrow, 2002). Esse procedimento combina a redução do reservatório gástrico (para aproximadamente 30-50ml), a restrição ao seu esvaziamento por meio do emprego de um anel de contenção e a exclusão do fundo, corpo gástrico, antro, duodeno e uma parte variável do jejuno proximal. Essa nova conformação anatômica, em que o tubo excluído se liga ao jejuno, recebe o nome de *Y de Roux*. Como consequência, há uma perda de peso maior e

uma melhora metabólica (Elliot, 2003; Barrow, 2002; Garrido *et al.*, 2000; Fobi *et al.*, 1998).

Observa-se que a perda de peso se inicia imediatamente após a cirurgia e mantém-se até 12 a 18 meses após, promovendo perda de 40% do peso inicial ou 75 a 80% de perda de excesso de peso em 1 ano. Além disso, há uma melhora metabólica, como a normalização da tolerância à glicose em 78% dos pacientes e redução de 50% da incidência e requerimento de medicamentos para hipertensão arterial (Elliot, 2003; Barrow, 2002; Fobi *et al.*, 1998).

Contudo, com a formação do neo-estômago, há alterações significantes das muitas propriedades físicas e funcionais desse órgão. Com o *bypass* do corpo gástrico, uma das funções mecânicas do estômago é prejudicada, como a redução dos alimentos em partículas menores através da digestão, que é a mistura deles com o suco gástrico, além da modulação da entrada quantitativa do quimo no tubo intestinal. A exclusão parcial do corpo gástrico não altera somente as funções mecânicas do neo-estômago, mas também as suas propriedades funcionais, como a secreção de ácido clorídrico, pepsinogênio, fator intrínseco, gastrina e muco. E ainda, todas essas alterações modificam o processo digestivo, prejudicando a absorção dos nutrientes (Papini-Berto e Burini, 2001).

Logo, a limitação na ingestão de alimentos pela própria restrição da capacidade gástrica, a derivação de boa parte do tubo digestivo e a passagem direta do alimento para o jejuno podem levar à diminuição na absorção de alguns nutrientes, dentre eles o cálcio.

O cálcio exerce importantes funções no organismo, principalmente como o segundo mensageiro transmitindo os sinais entre a membrana plasmática e as estruturas intracelulares para que haja a ação de vários hormônios. O cálcio extracelular também é importante como mediador das etapas de coagulação do sangue, das moléculas de adesão, e da adequada formação óssea. (Bushinsky e Monk, 1998; Walters, 2003).

Mais de 99% do cálcio corporal encontram-se nos ossos e dentes, e servem não apenas para dar a competência mecânica do esqueleto, mas também como reservatório para manter as concentrações extracelulares. O cálcio difere de outros nutrientes por manter um estoque considerável, bem maior que as necessidades do organismo, porém esse reservatório é extremamente importante para a função de sustentação. Por isso, a deficiência de cálcio pode passar despercebida por um longo período de tempo até que se descubra a perda óssea. (Bushinsky e Monk, 1998; Walters, 2003).

A homeostase do cálcio é mantida por um complexo sistema hormonal, para conservar os níveis extracelulares em uma faixa estreita de normalidade, por meio de regulação da absorção, redistribuição e excreção. De 45-50% do cálcio circulante estão ligados a proteínas, principalmente albumina; 5 –10% estão ligados em complexos com citrato, fosfato e bicarbonato, e 45% encontram-se na forma livre ou ionizada. (Bushinsky e Monk, 1998; Walters, 2003).

O balanço de cálcio geralmente é positivo durante a fase de crescimento linear, tornando-se neutro na vida adulta e negativo com o

passar da idade. Isso pode ocorrer por baixa ingestão, diminuição da absorção ou perdas que, isoladamente ou em conjunto, levam à perda óssea. Com o envelhecimento, a ingestão e absorção diminuem, assim como há maior perda óssea em relação à formação. (Walters, 2003).

A absorção do cálcio pode-se dar de duas maneiras: transporte ativo dependente de proteína transportadora no duodeno e jejuno proximal, ou por transporte passivo ao longo do intestino na presença de grandes quantidades desse mineral. Primordialmente, ele é absorvido por transporte ativo, através da ação da vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) (Bushinsky e Monk, 1998; Walters, 2003).

De uma maneira geral, a absorção depende dos seguintes fatores:

1. quantidades suficientes de vitamina D, pois os derivados formados a partir dela participam da ativação ou transformação de uma proteína pré-transportadora de cálcio, a Calbindina;
2. pH intestinal, porque o pH baixo proveniente do estômago facilita a dissolução de sais de cálcio e sua absorção, que só ocorre na forma iônica;
3. relação entre ingestão de cálcio e fósforo, visto que, com o aumento de fosfatos da dieta, a absorção de cálcio diminui;
4. presença de substâncias (fitatos e oxalatos) e alimentos (gorduras, proteínas e carboidratos) que podem favorecer ou dificultar sua absorção (Douglas e Douglas, 2002; Walters, 2003).

Deve-se considerar que, provavelmente, devido a esses fatores, em indivíduos normais, a absorção pode variar entre 10 a 50% do total ingerido (Walters, 2003).

Uma dieta pobre em cálcio associa-se à ingestão diminuída de outros nutrientes, por isso o cálcio sempre deve ser encarado como um fator nutricional, sendo importante, sempre que possível, tentar atingir as quantidades dietéticas recomendadas com a maior quantidade de cálcio alimentar.

Porém, além da ingestão, outros fatores interferem no metabolismo de cálcio. A manutenção de sua concentração sérica normal depende da integração regulada do fluxo do seu íon no trato gastrointestinal, rins e ossos. A regulação desse processo dá-se, principalmente, pela ação do Paratormônio (PTH) e da 1,25-OH vitamina D. (Bushinsky *et al.*, 1998)

O PTH tem como função primordial a manutenção constante da calcemia, e para isso ele age estimulando a reabsorção renal de cálcio, favorecendo a absorção intestinal, já que controla a formação de 1,25-dihidroxitamina D no rim, e estimula a reabsorção óssea (Douglas e Douglas, 2002; Teixeira e Riella, 2001).

A vitamina D, na sua forma ativa (1,25-dihidroxitamina D), aumenta a absorção intestinal de cálcio e exerce efeito semelhante ao PTH na estimulação da reabsorção óssea (Douglas e Douglas, 2002; Teixeira e Riella, 2001).

Quando a concentração sérica de cálcio está baixa, e/ou há uma deficiência de vitamina D, há risco de desenvolvimento de

Hiperparatireoidismo Secundário, e isso geralmente precede o aparecimento de osteomalácia e osteoporose (Whitney *et al.*, 2002).

Outro fator que se torna prejudicial à saúde óssea é o consumo inadequado de cálcio, visto que uma das principais deficiências nutricionais em mulheres com osteopenia e osteoporose é justamente desse mineral (NAMS, 2006). A ingestão de cálcio, através da alimentação, é relatada geralmente abaixo do recomendado em vários grupos etários (Sampaio, 1997, Montilla *et al.*, 2003, Galeazzi *et al.*, 1997). As recomendações oficiais, que são de 1300 mg por dia de cálcio elementar para ambos os sexos na faixa etária de 14 a 18 anos, 1000 mg/d entre 19 e 50 anos, e 1200 mg/dia a partir de 51 anos, estão acima do valor realmente consumido pelas populações (DRI).

Galeazzi *et al.* (1997) estudando mulheres entre 45 e 65 anos em cinco municípios brasileiros, verificaram que o consumo médio era de 917 mg/d. Além disso, Borges *et al.* (2000) identificaram um consumo significativamente menor em mulheres com diagnóstico de osteopenia ou osteoporose na pós-menopausa, 87% e 58%, respectivamente, das necessidades diárias de cálcio. Em outro estudo, Montilla *et al.* (2004), também observaram um consumo de cálcio abaixo do recomendado em mulheres no climatério (624 mg/d).

Isso deve ser considerado, já que está bem estabelecido que a deficiência de cálcio tem implicações importantes no metabolismo ósseo, portanto uma dieta insuficiente desse nutriente pode comprometer ainda

mais a osteoporose, que é um dos problemas de saúde pública mais prevalentes, principalmente em mulheres pós-menopausa (NAMS, 2006).

Além disso, a deficiência de cálcio pode ser uma complicação do *Bypass Gástrico em Y de Roux*, uma vez que a sua absorção intestinal ocorre principalmente no duodeno e jejuno proximal, partes excluídas nessa cirurgia, e é favorecida pelo meio ácido vindo do estômago (Teixeira e Riella, 2001; Walters, 2003). Acrescido a isso, após a cirurgia, há uma menor ingestão de alimentos em geral, inclusive os ricos em cálcio.

Deve-se considerar, portanto, que as mulheres que se submetem ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* devem consumir quantidades mais elevadas de cálcio por dia, já que a recomendação de ingestão diária é preconizada para mulheres normais e não considera as alterações na absorção intestinal das pacientes submetidas ao BGYR.

Outro aspecto relevante é o peso corporal, um importante determinante da densidade mineral óssea. Pessoas obesas têm, em geral, maior densidade óssea que as não obesas (Liel *et al.*, 1988). Os ossos dos obesos são maiores e mais densos, conseqüentemente estão menos predispostos ao risco de fraturas (Duan *et al.* 1999).

Alguns estudos relatam que, quando comparados com indivíduos magros, os obesos apresentam nível sérico de vitamina D (25-OH vitamina D) mais baixo e concentrações de PTH mais altas (Wortsman *et al.*, 2000, Bell, 2004). Várias teorias foram propostas para explicar essas variações metabólicas, como baixa exposição solar, seqüestro da vitamina D pelos estoques de gordura e uma adaptação fisiológica aumentando a massa

óssea para suportar o peso aumentado. Contudo, a significância clínica dessas teorias não é conhecida (Wortsman *et al.*, 2000; Bell, 2004).

Hamoui *et al.* (2003) avaliaram indivíduos obesos no pré-operatório de cirurgia bariátrica e verificaram que 25% deles apresentavam níveis elevados de PTH. Além disso, verificou-se que os níveis de PTH estavam positivamente correlacionados com o IMC. Em outro estudo, Carlin *et al.* (2006) verificaram que 60% dos indivíduos estudados apresentavam deficiência de Vitamina D (níveis inferiores a 20ng/ml), e 48% deles apresentavam níveis elevados de PTH no pré-operatório.

Porém, nesses estudos, foram avaliados juntamente homens, mulheres pré ou pós-menopausa, o que dificulta a validação dos dados.

Em um estudo importante, El-Kadre *et al.* (2004) avaliando grupos separados de mulheres pré e pós-menopausa, antes e 12 meses após *bypass gástrico em Y de Roux*, verificaram que os níveis de PTH já eram mais elevados, e os de Vitamina D já eram diminuídos antes da cirurgia, e que, após este procedimento, os níveis de vitamina D diminuía ainda mais, e o PTH aumentava progressivamente em ambos os grupos, sugerindo alteração no metabolismo ósseo dos pacientes. Entretanto, alguns autores afirmam não haver mudança nos valores de PTH e vitamina D após 3 anos de cirurgia (Ybarra *et al.*, 2005).

Assim, conhecer os fatores que possam levar à alterações ósseas nesses pacientes e estudá-los, é de grande importância para a prevenção de futuras complicações, porque os estudos científicos podem ser controversos.

Devemos considerar também que existem outros aspectos que influenciam na formação e desenvolvimento da massa óssea. Além do fator genético, fatores ambientais, hormonais e nutricionais podem favorecer ou impedir o desenvolvimento do esqueleto (Szenjfeld e Castro, 2000).

O osso é formado por uma matriz orgânica, constituída predominantemente por colágeno e proteínas ósseas específicas como a osteocalcina, e por uma fração inorgânica, que se apresenta na forma cristalina, com o cristal de hidroxiapatita formado fundamentalmente por cálcio e fósforo (Douglas e Douglas, 2002).

O processo de remodelação do osso ocorre através da formação e reabsorção óssea, processos intermediados por osteoblastos e osteoclastos. O desequilíbrio entre os processos de formação e reabsorção, com predomínio desta, leva à perda de massa óssea, tornando os indivíduos mais suscetíveis às fraturas. O tecido ósseo é renovado de forma contínua através da ação dos osteoclastos que reabsorvem a matriz, e os osteoblastos que a repõem. O acoplamento desses dois processos leva, em geral, a um equilíbrio entre a formação e a reabsorção, e a remodelação óssea serve para consertar microagressões, como também permite que o esqueleto responda e se adapte à constante sobrecarga mecânica. A remodelação óssea também permite a manutenção da homeostase do cálcio no espaço extracelular. O osso trabecular (esponjoso) é metabolicamente mais ativo do que o osso cortical (compacto), e isso faz com que, a qualquer momento, existam cavidades de reabsorção em sua superfície. As áreas de osso perdido, das quais foram liberadas variáveis quantidades de cálcio para

o espaço extracelular, são chamadas de espaço de remodelação, e se a remodelação óssea aumenta significativamente, o espaço de remodelação também aumenta com conseqüente diminuição do conteúdo mineral ósseo (Douglas e Douglas, 2002).

Vários fatores influenciam nos processos de formação ou remodelação óssea, que é controlada e ajustada, principalmente, pela ação do PTH, que estimula a reabsorção, e da vitamina D (Douglas e Douglas, 2002), substâncias que têm como já exposto anteriormente, seu metabolismo modificado pelo metabolismo do cálcio (NAMS, 2006).

A atividade das células ósseas pode ser detectada por meio da avaliação dos marcadores bioquímicos específicos liberados durante o processo de remodelagem (Dempster, 1995).

A formação óssea é realizada por meio da síntese de colágeno e outras proteínas que serão depositadas na matriz e depois mineralizadas. A atividade osteoblástica pode ser verificada através da atividade da fosfatase alcalina e da osteocalcina. A fosfatase alcalina é uma enzima envolvida no processo de mineralização da matriz óssea que se encontra na superfície dos osteoblastos e liberada durante o processo de formação. A osteocalcina é uma proteína não colagenosa da matriz, sintetizada por essas células que se ligam aos cristais de hidroxapatita (Douglas e Douglas, 2002).

Quando há reabsorção da estrutura óssea, vários produtos resultantes da degradação do colágeno são liberados para a circulação e, posteriormente, metabolizados pelo fígado e rim. Assim, a taxa de reabsorção óssea pode ser medida por meio dos produtos da fragmentação

do colágeno, como os níveis séricos de CTX (interligadores carboxi-terminais de colágeno), um fragmento específico da degradação do colágeno tipo I dominante no osso. (Douglas e Douglas, 2002; Dempster 1995).

Outro aspecto importante é o pico de massa óssea, normalmente atingida no começo da vida adulta, poucos anos após a puberdade. Estudos realizados em gêmeos têm demonstrado grande influência dos fatores genéticos na determinação desse pico. Contudo, é bem conhecida e amplamente demonstrada a relação entre a ingestão de alguns nutrientes, principalmente o cálcio e vitamina D, com o pico de massa óssea. O maior consumo de cálcio na infância e adolescência é associado a maior aumento na massa óssea (Ruiz *et al.*, 1995, Tylavsky *et al.*, 1992, Lloyd *et al.*, 1992).

A massa óssea nas mulheres varia basicamente com a idade e o nível estrogênico. A densidade mineral óssea (BMD) aumenta, gradualmente, durante a infância e, de forma acelerada, na adolescência. Por alguns anos, após cessar o crescimento, a massa óssea continua a aumentar até atingir um pico, que ocorre em 80 % do total até o final da puberdade e chega a 100% do pico até 32 a 35 anos, isto é, a quantidade máxima de massa óssea que um indivíduo acumula desde o nascimento até a maturidade do esqueleto. A massa esquelética adquirida mantém-se por alguns anos e, a partir dos 45 anos, na mulher, tem início o declínio. Nesse momento, começa a ocorrer um lento e pequeno declínio na massa óssea, provavelmente pela lenta e progressiva diminuição da atividade ovariana. Isso acontece porque há uma redução do nível dos estrogênios circulantes,

que são muito importantes para manter o equilíbrio metabólico do tecido ósseo. A deficiência estrogênica é marcada pela elevação da atividade osteoclástica com maior reabsorção óssea e perda da resistência mecânica do tecido (Szenjfeld e Castro, 2000; NAMS, 2006).

No período pós-menopausa inicial, a perda óssea acelera-se e a mulher pode chegar a perder até 18 % da massa óssea nos primeiros cinco anos (Kessenich e Rosen, 1996).

O risco de desenvolver doenças ósseas vai depender do equilíbrio entre a máxima quantidade de tecido ósseo alcançado (pico de massa óssea) e a taxa de perda óssea subsequente. Portanto, minimizar o processo de perda é tão importante quanto o desenvolvimento do pico de massa óssea.

As doenças ósseas são normalmente caracterizadas por diminuição da massa óssea e deterioração na microarquitetura do tecido ósseo, levando à fragilidade mecânica e conseqüente predisposição a fraturas (NAMS, 2006).

Antes do desenvolvimento de fraturas, tanto a osteopenia quanto a osteoporose podem ser precisamente diagnosticadas por métodos não invasivos para determinação da densidade mineral óssea, possibilitando intervenção para se prevenir a perda óssea nos indivíduos com diminuição da densidade óssea.

A técnica mais amplamente usada para determinação da massa óssea é a medida da absorção de dupla energia de raios X (DXA), que constitui o padrão com o qual as outras tecnologias são comparadas (Miller

et al., 1999). A DXA pode medir a densidade mineral óssea na coluna lombar e fêmur proximal (sítios considerados centrais), bem como no antebraço distal calcâneo e falanges (sítios considerados periféricos). O método é sensível, preciso, não invasivo, rápido e seguro, e a sua avaliação, utilizando sítios centrais, constitui a melhor maneira de diagnóstico da osteoporose, sendo também muito útil para a monitorização da resposta terapêutica (Hochberg *et al.*, 1998).

A densidade mineral óssea é o principal fator de previsão individual para risco de fraturas. Para cada desvio-padrão abaixo da média de um adulto jovem, o risco de fratura dobra (Hui *et al.*, 1988). A massa óssea representa 70% dos fatores que compõem o risco de fraturas. O restante está representado pela idade, história de fratura prévia, e baixo peso corporal (Bilezikian *et al.*, 2000).

Segundo a OMS (WHO *Comisión Europea*, 1998), a osteoporose é definida quando a massa óssea está situada 2.5 ou mais desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem. A baixa massa óssea ou osteopenia é definida com a densidade mineral óssea entre – 1 e – 2,5 desvios-padrão abaixo da média para o adulto jovem.

Alguns estudos verificaram a presença de uma forma de desmineralização óssea, o hiperparatireoidismo secundário, em indivíduos submetidos ao *bypass gástrico* (Shaker *et al.*, 1991; Goode *et al.*, 2004; Fujoka, 2004). Embora a prevalência dessa alteração seja desconhecida, ela parece ser mais freqüente do que se imagina.

Sabe-se que a reabsorção óssea e a osteoporose são problemas associados à má-absorção de cálcio e vitamina D, e que isso pode decorrer das cirurgias bariátricas, como foi mostrado por Brolin e Leung(1999).

A diminuição da concentração sérica de cálcio é encontrada em pacientes submetidos à gastrectomia parcial ou total indicada em algumas doenças, como úlcera duodenal, por exemplo. Várias razões são sugeridas para explicar a queda na calcemia, como a baixa ingestão de cálcio após a cirurgia, juntamente com a intolerância ao leite; diminuição da liberação de cálcio dos alimentos devido à falta de acidez estomacal; má-digestão e má-absorção devido à passagem rápida dos alimentos na anastomose; e a diminuição da absorção de cálcio devido à exclusão do duodeno e jejuno proximal. Consequentemente, há um aumento nos níveis séricos de PTH e vitamina D (1,25-OH vitamina D) e aparecimento de alterações ósseas (Zittel *et al.*, 1997).

A exclusão gástrica, utilizada também em algumas técnicas para o tratamento da obesidade, pode levar ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e perda de massa óssea (Shaker *et al.*, 1991).

Alguns tipos de cirurgias bariátricas, em que a gastrectomia não é realizada, também podem levar a uma alteração do metabolismo ósseo.

Bano *et al.* (1999) investigaram a ocorrência de osteoporose após o tratamento cirúrgico para obesidade, utilizando o Bypass Jejunoileal e constataram que a diminuição na densidade mineral óssea é uma complicação desse tipo de cirurgia.

Marceau *et al.* (1995) demonstraram hipocalcemia em 35% dos sujeitos submetidos ao Bypass Biliopancreático, após 6 anos e meio da cirurgia. Corroborando esses dados, Chapin *et al.* (1996) verificaram concentração sérica de cálcio diminuída em pacientes que fizeram a Derivação Biliopancreática. Neles, os autores encontraram níveis aumentados de PTH e marcadores urinários da reabsorção óssea, concluindo que esse procedimento para tratamento cirúrgico da obesidade predispõe a hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário da mesma maneira que o Bypass Jejunoileal.

Esses achados foram confirmados por Hess and Hess (1998) que demonstraram uma diminuição dos níveis séricos de cálcio com um aumento da fosfatase alcalina em pacientes submetidos ao Bypass Biliopancreático após 5 anos da cirurgia. Esses pacientes também tinham níveis elevados de 1,25-OH vitamina D.

Pugnale *et al.* (2003) avaliaram o risco de desenvolvimento de Hiperparatireoidismo 12 meses após Bandagem Gástrica por Laparoscopia e encontraram, nesse período, níveis séricos normais de cálcio, fósforo, vitamina D e fosfatase alcalina. Apesar de não haver evidências de desenvolvimento de Hiperparatireoidismo Secundário após 1 ano, alterações nos marcadores bioquímicos, como N-telopeptídeos, mostraram um balanço negativo da remodelação óssea, caracterizando um aumento na reabsorção.

Quanto ao *Bypass Gástrico em Y de Roux*, Coates *et al.* (2004) avaliando homens e mulheres (incluindo pré e pós menopausa), também encontraram evidências que esse tipo de cirurgia pode levar a alterações no

metabolismo ósseo. Primeiramente, eles compararam obesos que se submeteram à cirurgia após 11 meses e obesos que não se submeteram e, apesar de não encontrarem diferenças estatisticamente significante entre os grupos nos níveis de cálcio, PTH, 25(OH) vitamina D e na densitometria óssea, o marcador bioquímico de reabsorção óssea NTx urinário foi 288% maior no grupo operado em relação ao grupo controle. Posteriormente, eles seguiram prospectivamente 15 pacientes antes, 3 e 9 meses após a cirurgia e verificaram que os níveis de cálcio, PTH e vitamina D se mantiveram estáveis naqueles períodos, porém os pacientes foram encorajados a aumentar a ingestão de cálcio e vitamina D após a cirurgia, o que pode ter contribuído para isso. Entretanto, o nível urinário de NTx aumentou significativamente após 3 e 9 meses da cirurgia (174 e 319% respectivamente). Além disso, houve uma redução significativa da densidade mineral óssea. Os dois dados sugeriram que há um aumento da reabsorção óssea após a cirurgia, o que resulta em perda da massa óssea principalmente no quadril.

O curto tempo de duração do estudo (9 meses) e a suplementação de cálcio e vitamina D após a cirurgia, podem explicar a manutenção de níveis inalterados nos pacientes estudados. Também, os valores de NTX não foram mencionados, sendo somente mostrada a sua variação percentual, o que impossibilita dizer se essa variação esteve dentro ou não do intervalo de valor normal do marcador de reabsorção. Além disso, o envolvimento de homens, mulheres pré e pós-menopausa pode também ter influenciado nos resultados encontrados, já que sabidamente os níveis de esteróides sexuais

mudam significativamente em ambos os sexos após a cirurgia e influenciam no metabolismo ósseo (Bastounis *et al.*, 1998).

Contudo, há poucos estudos na literatura que abordam as modificações metabólicas que ocorrem no pós-operatório tardio, principalmente no que diz respeito ao metabolismo ósseo. Pouco se sabe sobre as conseqüências nutricionais nos pacientes submetidos ao *Bypass Gástrico* após 8 anos da cirurgia. Portanto, o estudo do metabolismo do cálcio e suas implicações no metabolismo ósseo no pós-operatório tardio devem ser mais aprofundados e controlados, para que se possa estabelecer uma rotina de tratamento e prevenção de possíveis alterações ósseas como a osteopenia e a osteoporose.

JUSTIFICATIVA

2 Justificativa

Apesar de não ser uma cirurgia puramente disabsortiva, o *Bypass Gástrico em Y de Roux*, pela menor ingestão de cálcio decorrente da diminuição da câmara gástrica, pela diminuição da secreção ácida e pela exclusão do duodeno e de parte do jejuno proximal, pode alterar o metabolismo deste íon e conseqüentemente a estrutura óssea favorecendo, possivelmente, doenças ósseas como a osteopenia e a osteoporose a longo prazo.

OBJETIVOS

3 Objetivos

Os objetivos deste estudo foram: avaliar a ingestão de cálcio, o metabolismo ósseo e mineral; e verificar a ocorrência de osteopenia e/ou osteoporose em mulheres após oito anos do *Bypass Gástrico em Y de Roux*.

MÉTODO

4 Método

4.1 Seleção da amostra

Neste estudo transversal foram estudadas 40 mulheres que se submeteram ao *Bypass Gástrico em Y de Roux*, no período de outubro de 1995 a janeiro de 1999 no HCFMUSP, de um total de 77 pacientes contatados por telefone ou telegrama. Esse período foi escolhido porque poucos estudos avaliaram o efeito dessa cirurgia a longo prazo (período maior que oito anos).

As mulheres deveriam estar na pré-menopausa e ter realizado o *Bypass Gástrico em Y de Roux* há 8 anos. Todas as pacientes eram de etnia branca e coletaram as amostras no período de fevereiro a abril de 2006, meses tipicamente ensolarados, o que foi definido para não ocorrer variações nas determinações séricas de Vitamina D, uma vez que a etnia e a exposição solar têm suma importância em seu metabolismo.

Foram excluídas do estudo as mulheres que apresentavam as seguintes condições: tempo de cirurgia foi inferior a 8 anos; submeteram-se

a outro tipo de técnica cirúrgica (Scopinaro, *Duodenal Switch*); apresentavam doenças renais, ósseas, hepáticas ou tireoideanas; tinham determinação de albumina sérica abaixo dos níveis normais; estavam em uso de medicamentos que conhecidamente interferem no metabolismo ósseo como corticosteróides, diuréticos tiazídicos, lítio, anticonvulsivantes e furosemida; ou estavam na pós-menopausa (foram consideradas na pós-menopausa quando apresentavam amenorréia de, pelo menos, 12 meses e nas pacientes sem útero com dosagem de FSH sérico basal maior que 20 U/L).

Dentre as mulheres selecionadas, 30 preenchiam os critérios de inclusão e foram arroladas no estudo. Consideramos esse tamanho amostral suficiente, já que na literatura existem poucos estudos que avaliaram a cirurgia a longo prazo e nestes estudos geralmente são avaliados 15 pacientes.

As mulheres foram chamadas ao ambulatório de Obesidade e, naquele momento, foram submetidas à avaliação nutricional, análise laboratorial e exame de imagem.

4.2 Avaliação ética do projeto de pesquisa

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e todas

as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

4.3 Instrumentos de avaliação

Para a avaliação laboratorial, foi realizada a coleta de sangue venoso periférico após 12 horas de jejum, no período da manhã.

Os exames basais para inclusão das pacientes no protocolo de estudo incluíram as determinações séricas de cálcio total e ionizado, fósforo, magnésio, proteínas totais e frações, molécula intacta de Paratormônio (PTH), 25-(OH) vitamina D, fosfatase alcalina fração óssea (BSAP), osteocalcina e interligadores C-Terminais do colágeno tipo I (CTX). Além disso, foram realizadas as determinações de LH, FSH.

Dados complementares como peso prévio à cirurgia, altura e IMC, foram obtidos através de pesquisa ao prontuário das pacientes.

4.3.1 Determinação do cálcio total

Foi analisada por meio de método colorimétrico automatizado. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 8,6 a 10,3 mg/dL. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do Hospital

das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.3.2 Cálcio ionizado

Foi analisado por meio do método eletrodo íon seletivo. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 4,6 a 5,3 mg/dL. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP. A determinação do cálcio ionizado oferece sobre a do cálcio total a vantagem de referir-se à fração do elemento fisiologicamente atuante; seu nível não sofre as variações que o cálcio total sofre com a taxa de proteínas, mas é influenciado pelas condições de equilíbrio ácido - básico.

4.3.3 Fósforo

Foi analisado por meio do método fotométrico com leitura em faixa de ultravioleta. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 2,7 a 4,5 mg/dL. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

4.3.4 Magnésio

Foi analisado por meio do método colorimétrico automatizado. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 1,58 a 2,55 mg/dL. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

4.3.5 Proteínas totais e frações

Foram analisadas por meio do método colorimétrico automatizado. O intervalo de referência considerado como valores normais é de: Proteína total: 6,4 a 8,3 g/dL, Albumina : 3,5 a 5,2 g/dL, Globulina : 1,7 a 3,5 g/dL. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

4.3.6 PTH (molécula intacta)

Foi analisada por meio do método imunométrico quimioluminescente. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 11 a 62 pg/ml. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

Vitamina D (25-OH): foi analisada por meio do método cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O intervalo de referência considerado como valores normais é 20ng/ml ou mais, deficiência leve de 10 a 20 ng/ml,

deficiência moderada de 5 a 10 ng/ml e deficiência grave inferior 5 ng/ml. (Lips 2004). Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

Fosfatase alcalina fração óssea (BSAP): foi analisada por meio do método enzimaímunoensaio em microplaca, empregando anticorpo monoclonal específico para fosfatase alcalina óssea, que captura a enzima presente no soro. A atividade enzimática da fosfatase capturada é revelada com substrato específico (pNPP). O intervalo de referência considerado como valores normais é de 11,6 a 29,6 U/L para mulheres na pré-menopausa e 14,2 a 42,7 U/L na pós-menopausa. A coleta da amostra foi realizada no ambulatório de obesidade do HCFMUSP e analisada no Laboratório Fleury, com apoio da Instituição Fleury, que após submissão do projeto ao seu grupo de pesquisadores realizou as dosagens sem ônus e com apoio da *Roche Diagnostics*, que doou os kits para a realização das determinações.

Osteocalcina: foi analisada por meio do método eletroquimioluminométrico. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 11,0 a 43,0 ng/ml em mulheres na pré-menopausa, 15,0 a 46,0 ng/ml na pós-menopausa e 13 a 48 em mulheres com osteoporose. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

CTX: foi analisada por meio do método eletroquimioluminométrico. O intervalo de referência considerado como valores normais é de até 0,57 ng/ml em mulheres pré-menopausa. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

Determinação dos hormônios sexuais: Para as dosagens hormonais, o sangue das pacientes foi coletado na fase lútea do ciclo menstrual, e as análises realizadas no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da Disciplina de Endocrinologia (HCFMUSP). As dosagens de gonadotrofinas séricas (FSH e LH) foram realizadas pelo método imunofluorométrico AutoDELFIA (Wallac Ou, Turku, Finlândia) que utiliza anticorpos monoclonais contra a subunidade β do FSH ou LH humanos. O intervalo de referência considerado como valores normais de FSH é de 1,7 a 9,3 UI/L e de LH é de 0,95 a 9,3 UI/L. As mulheres que apresentaram valores de FSH superiores a 50U/L foram excluídas do estudo.

Também foi realizada coleta de urina de 24 horas para determinação da calciúria e creatinina.

Determinação da Calciúria: foi analisada por meio do método colorimétrico automatizado. O intervalo de referência considerado como valores normais de acordo com o método utilizado, é de 100 a 320 mg/dL vol/24h. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Creatinina: foi analisada por meio do método cinético colorimétrico automatizado. O intervalo de referência considerado como valores normais é de 11 a 20 mg/Kg/24 horas. Esta determinação foi realizada no laboratório Central do HCFMUSP.

Para a avaliação da densidade mineral óssea, foi realizada a densitometria óssea de coluna lombar e fêmur por método hológico. Essa análise foi feita no Instituto de Radiologia do HCFMUSP. Os critérios densitométricos adotados para o diagnóstico foram os sugeridos por Kanis et al (1994) e adotados pela OMS (*Comisión Europea*, 1998). Segundo esse critério, que leva em consideração o uso de unidades de desvio padrão (DP), é considerado normal o valor maior que -1 DP; osteopenia, valores de BMD entre - 2,5 DP e - 1 DP, e osteoporose valor menor que - 2,5 DP.

Foram considerados os valores do T-score, já que a população estudada era jovem (média de idade de 46 anos) e considerados 3 seguimentos (L1-L4, colo femural e fêmur proximal), já que para julgamento clínico de risco de fratura a avaliação combinada é o procedimento mais adequado (Zanette *et al.*, 2003).

A avaliação da ingestão de cálcio foi obtida por meio do preenchimento de inquéritos alimentares. Foram utilizados dois métodos: Recordatório Alimentar de 3 dias: método prospectivo em que o indivíduo registra em uma folha própria, no momento do consumo, todo o alimento e bebida ingeridos em um período de três dias, alternando dois dias da semana com um dia do final de semana (Anexo 2); e Questionário de Frequência Alimentar: um método retrospectivo em que o entrevistado

descreve sua ingestão usual tanto qualitativa quanto quantitativamente, com base em uma lista de diferentes alimentos, indicando a sua frequência de consumo, se diária, semanal ou mensal. A composição da lista varia de acordo com o propósito do estudo, portanto, neste estudo a lista constou principalmente de alimentos fontes de cálcio (Anexo 3).

Os dois métodos utilizados são reconhecidamente validados (Cuppari, 2002; Daures *et al.*, 2000; Hu *et al.*, 1999) e foram aplicados no momento da consulta nutricional. As mulheres com ingestão diminuída de cálcio foram orientadas a aumentar o consumo de leite e derivados, e utilizar suplemento de cálcio e vitamina D.

Os dados foram avaliados pelo *software NutWin®* desenvolvido pelo Centro de Estudos em Informática em Saúde da UNIFESP/EPM.

4.4 Análise estatística

Para descrição dos resultados obtidos no estudo em relação às variáveis quantitativas (peso, altura, cálcio total, cálcio ionizado, magnésio, fósforo, proteínas totais e frações, 25 OH -vitamina D, PTH, CTX, BSAP, osteocalcina, calciúria e creatinina), foram calculadas as estatísticas de média, desvio padrão e intervalo de 95% de confiança.

Para avaliar o recordatório de 3 dias, foi feita a análise de medidas repetidas. A variabilidade dos valores dos 3 dias foi comparada pela prova não paramétrica de Friedman para amostras dependentes. Na comparação

dos dois métodos de avaliação de ingestão de cálcio, considerou-se o teste t de Student para amostras pareadas.

Para avaliação do grau de associação entre variáveis de natureza quantitativa, estimou-se o coeficiente de correlação de Pearson, testando-se a hipótese nula de correlação nula, versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero.

Para verificação do efeito da cirurgia bariátrica sobre os resultados de densitometria óssea, testou-se a hipótese nula da mesma distribuição de resultados de pacientes submetidos à cirurgia e indivíduos de uma população normal. Para tanto, foi considerado o teste de Qui-quadrado. Como este estudo foi transversal, utilizamos como grupo controle, para avaliação da densidade mineral óssea uma população da mesma faixa etária estudada por Azevedo *et al.* (1997).

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

RESULTADOS

5 Resultados

A média de idade das mulheres estudadas era de $46,2 \pm 2,5$ anos e o tempo de realização da cirurgia, de $8,5 \pm 0,7$ anos. Com relação ao peso, elas apresentaram, em média, $135,6 \pm 25,6$ kg antes da cirurgia e $82,3 \pm 12,7$ kg após. Nota-se, portanto, uma diminuição de aproximadamente 53kg. Analisando o IMC, se observa que as pacientes saíram da classificação obesidade grau III (IMC médio igual a $47,3 \pm 8,6$ Kg/m²) e passaram a ser classificadas com sobrepeso (IMC médio igual a $28,8 \pm 2,3$ Kg/m²).

5.1 Ingestão de cálcio

Na maioria das pacientes estudadas, independentemente do método utilizado, verificou-se uma ingestão de cálcio abaixo dos valores de recomendação para a faixa etária, que é de 1000mg/dia (DRI). Em média a ingestão foi de $525,5 \pm 250,7$ mg/dia pela avaliação do recordatório de 3 dias e $542,2 \pm 195,6$ mg/d por meio do questionário de frequência alimentar, com

intervalo de 95% de confiança entre 436,4 e 614 mg/dia e 469,1 e 615mg/dia, respectivamente.

Também foi avaliado o grau de associação entre a ingestão de cálcio pelo método recordatório de 3 dias e pelo questionário de frequência (Gráfico 1). Houve uma relação estatisticamente significativa entre a variabilidade de distribuição da ingestão de cálcio pelos dois métodos avaliados, portanto, para a correlação com os parâmetros laboratoriais, foi utilizado somente um método, o questionário de frequência.

Gráfico 1- Dispersão entre a ingestão de cálcio pelos dois métodos utilizados

Correlação de Pearson = 0,952
 $p < 0,001$

5.2 Metabolismo ósseo

Com relação aos parâmetros laboratoriais avaliados referentes ao metabolismo ósseo, observou-se que, em média, as concentrações séricas de cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, magnésio, proteínas totais e frações, creatinina urinária e osteocalcina estavam dentro dos limites da normalidade (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise estatística das variáveis do metabolismo ósseo.

Variável	Média $\pm$ DP	Intervalo de 95% de confiança	Valores Normais
Cálcio Total (mg/dL)	9,12 $\pm$ 0,37	8,98 a 9,26	8,6 a 10,3
Cálcio ionizado (mg/dL)	5,01 $\pm$ 0,15	4,96 a 5,07	4,6 a 5,3
Fósforo (mg/dL)	3,77 $\pm$ 0,59	3,55 a 3,99	2,7 a 4,5
Magnésio (mg/dL)	2,06 $\pm$ 0,11	2,02 a 2,11	1,58 a 2,55
Proteínas Totais (g/dL)	7,2 $\pm$ 1,3	6,8 a 7,4	6,4 a 8,3
Albumina (g/dL)	4,2 $\pm$ 0,8	3,8 a 4,1	3,5 a 5,2
Globulina (g/dL)	3,0 $\pm$ 0,5	2,7 a 3,3	1,7 a 3,5
PTH (pg/ml)	68,9 $\pm$ 28,78	58,15 a 79,65	11,0 a 62,0
25 OH Vitamina D (ng/ml)	12,43 $\pm$ 5,86	10,1 a 14	> 20
Osteocalcina (ng/ml)	26,62 $\pm$ 11,72	22,24 a 30,9	11,0 a 43,0
CTX (ng/ml)	0,21 $\pm$ 0,11	0,17 a 0,25	Até 0,57
BSAP (U/L)	31,26 $\pm$ 13,07	26,38 a 36,1	11,6 a 29,6
Cálcio Urinário (mg/dL vol 24h)	84,94 $\pm$ 41,49	69,45 a 100,43	100 a 320
Creatinina (mg/kg/24h)	17 $\pm$ 4,3	4,3	11 a 20

Todas as mulheres apresentaram concentrações séricas normais de cálcio ionizado. Apenas uma apresentou diminuição em relação ao cálcio total.

Cerca de 96% apresentaram níveis normais de magnésio e 90% de fósforo, 100% delas apresentavam determinação sérica de proteínas totais, albumina e globulina normais. O mesmo foi verificado com relação à creatinina urinária.

Quanto aos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, observou-se que 54% (16/30) e 57% (17/30) das mulheres apresentaram concentrações séricas mais elevadas de PTH e BSAP, respectivamente. Em 20% (6/30), a determinação de osteocalcina estava elevada e nenhuma mulher estudada apresentou elevação dos níveis de CTX.

Em 21 das 30 mulheres estudadas, ou seja, em 70% da amostra, observou-se calciúria abaixo dos valores normais (menor que 100mg/dL vol 24h).

Com relação a 25 (OH) vitamina D, 40% (12/30) das pacientes foram classificadas com deficiência leve (10 a 20ng/ml), e 50% (15/30) foram consideradas com deficiência moderada (menor que 10ng/ml); apenas 10% (3/30) delas encontravam-se dentro dos limites aceitáveis de 25 (OH) vitamina D.

5.3 Correlação entre a ingestão de cálcio e os marcadores do metabolismo ósseo e mineral

Não houve correlação entre a ingestão de cálcio e a concentração sérica de cálcio total e ionizado (Gráfico 2), calciúria (Gráfico 3) e PTH (Gráfico 4).

Gráfico 2 - Diagrama de dispersão entre a ingestão de cálcio, cálcio total e ionizado

Ca: determinação sérica de cálcio

* correlação de Pearson - 0,06; $p=0,75$

** correlação de Pearson 0,35; $p=0,07$

Gráfico 3 - Dispersão entre a ingestão de cálcio e a calciúria

Ca U: calciúria

Correlação de Pearson - 0,156; $p=0,407$

Gráfico 4 - Dispersão entre a ingestão de cálcio e PTH

ICa: Ingestão de cálcio

Correlação de Pearson - 0,103; $p=0,587$

5.4 Correlação entre os marcadores do metabolismo ósseo

Para avaliação do grau de associação entre a 25 (OH) vitamina D e o cálcio urinário, estimou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Verificou-se uma correlação positiva (coeficiente de correlação = 0,589) no nível de significância de 5% ($p < 0,045$).

A fim de verificar se as concentrações séricas mais baixas de 25 (OH) vitamina D correspondiam às mais elevadas de PTH, testou-se a hipótese nula de correlação igual a zero (inexistência de associação) versus a hipótese alternativa de correlação diferente de zero (existência de associação). O coeficiente de correlação estimado entre 25 (OH) vitamina D e PTH foi igual a -0,447. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p = 0,017$). Dessa forma, observou-se uma associação negativa e significativa entre essas duas variáveis (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e 25 (OH) vitamina D

Correlação de Pearson = -0,447

p = 0,017

Não houve nenhuma associação estatisticamente significativa quando correlacionamos o PTH com cálcio total, ionizado e urinário (Gráficos 6, 7 e 8). Na Tabela 2 encontram-se os resultados estatísticos entre as concentrações séricas de PTH e cálcio (total, ionizado e urinário).

Gráfico 6 - Diagrama de Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e Cálcio Total

Correlação de Pearson – 0,040
p = 0,832

Gráfico 7 - Diagrama de Dispersão entre as concentrações séricas de PTH e Cálcio ionizado

Ca I = cálcio ionizado
Correlação de pearson = 0,050
p = 0,791

Gráfico 8 - Diagrama de dispersão entre as concentrações sérica de PTH e Cálcio Urinário

Ca U = cálcio urinário
 Correlação de pearson = - 0,196
 p = 0,298

Tabela 2 – Análise estatística entre as concentrações séricas de PTH e cálcio (total, ionizado e urinário)

Variáveis	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
PTH x Cálcio Total	-0,040	0,832
PTH x Cálcio Ionizado	0,050	0,791
PTH x Cálcio Urinário	-0,196	0,298

Nenhuma mulher estudada apresentou valores elevados de CTX e para uma melhor correlação as determinações desse foram divididas em tercís (0 a 0,25ng/ml, 0,26 a 0,45ng/ml e 0,46 a 0,7ng/ml).

Das 30 pacientes estudadas, 16 (53%) tinham CTX até 0,25ng/ml, e outras 14 (47%) tinham CTX de 0,26 a 0,45ng/ml. Nenhum paciente apresentou níveis de CTX entre 0,46 a 0,70ng/ml.

Testou-se a hipótese nula de médias iguais para PTH nos subgrupos de CTX até 0,25ng/ml e CTX de 0,26 a 0,45ng/ml, versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Verificou-se rejeição da hipótese alternativa, já que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,198$) entre as médias de PTH nos subgrupos de CTX, que era de 62,5 no grupo de CTX até 25ng/ml e de 76,2 pg/ml no grupo de CTX de 0,26 a 0,45ng/ml.

Adicionalmente, testou-se a hipótese nula de que a média de CTX em pacientes com PTH acima de 62 pg/ml era igual à média de CTX em pacientes com PTH menor que 62 pg/ml, versus a hipótese alternativa de médias diferentes. O teste estatístico indicou rejeição da hipótese alternativa. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,263$) entre as médias de CTX. Naqueles eram de 0,19 e nestes 0,24 ng/ml.

5.5 Densitometria óssea

A prevalência de osteoporose foi de 13% (4/30 pacientes) no colo femural e fêmur proximal. Observou-se que a prevalência de osteopenia foi de 67%, 40% e 27% em L1-L4, colo femural e fêmur proximal, respectivamente. Houve uma relação estatisticamente significativa entre o colo do fêmur e o fêmur proximal (Gráfico 9)

Gráfico 9 - Correlação entre densitometria óssea (T - score do fêmur proximal e do colo do fêmur).

Coeficiente de Pearson = 0,930

$p < 0,001$

Testou-se a hipótese nula de que a distribuição de resultados de pacientes submetidos ao BGYR é igual à distribuição de resultados da população em geral, versus a hipótese alternativa de que essa distribuição é diferente. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p < 0,001$).

Isso indica que é rejeitada a hipótese de mesma distribuição dos resultados de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em relação à população em geral, quando se controlam as variáveis raça e sexo. Isso pode ser observado nos casos de osteopenia ou osteoporose. Na amostra, foram observados 20 casos, sendo esperados, sob a hipótese de mesma distribuição da população em geral, apenas 4,76.

5.6 Correlação entre a densitometria óssea, ingestão de cálcio e metabolismo ósseo

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a densitometria óssea e os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (Tabela 3).

Tabela 3 – Correlação entre os marcadores do metabolismo ósseo e a densitometria óssea

Variáveis	L1-L4 (T- score)		Colo Femural (T- score)		Fêmur Proximal (T- score)	
	Correlação de Pearson	p	Correlação de Pearson	p	Correlação de Pearson	p
Vitamina D	0,005	0,981	0,026	0,893	-0,102	0,605
CTX	0,053	0,893	-0,125	0,673	0,024	0,931
PTH	0,047	0,805	-0,141	0,456	0,014	0,942
BSAP	0,135	0,478	-0,070	0,713	0,050	0,793

Para cada região, para cada tipo de ingestão (recordatório ou questionário) e para cada tipo de diagnóstico de osteopenia / osteoporose, testou-se a hipótese nula de ingestão média de cálcio no grupo normal igual à ingestão média de cálcio no grupo com osteopenia ou osteoporose, versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa de ingestão média de cálcio entre os grupos. Tanto as mulheres classificadas como normais, ou com osteopenia ou osteoporose, independente da região avaliada (L1-L4, colo femoral e fêmur proximal), ingeriam quantidades equivalentes de cálcio (Tabela 4).

Tabela 4 – Correlação entre a ingestão de cálcio e a densitometria óssea

Região avaliada	Ingestão de cálcio	T score	Média	Desvio padrão	Valor de p*
L1-L4	Recordatório de 3 dias	Normal	541,80	223,22	0,797
		Osteopenia ou osteoporose	517,40	251,32	
	Questionário de frequência	Normal	580,40	171,71	0,459
		Osteopenia ou osteoporose	523,05	208,02	
Colo Femural	Recordatório de 3 dias	Normal	523,57	204,07	0,967
		Osteopenia ou osteoporose	527,25	272,15	
	Questionário de frequência	Normal	542,71	168,11	0,989
		Osteopenia ou osteoporose	541,69	222,42	
Fêmur Proximal	Recordatório de 3 dias	Normal	488,94	218,84	0,312
		Osteopenia ou osteoporose	580,42	265,96	
	Questionário de frequência	Normal	517,28	178,08	0,403
		Osteopenia ou osteoporose	579,50	222,07	

(*) Teste t de Student para amostras independentes

DISCUSSÃO

6 Discussão

Com o crescimento alarmante da obesidade no mundo todo e a dificuldade de manutenção do peso perdido com os tratamentos conservadores (medicação, mudança de hábitos alimentares e atividade física), o tratamento cirúrgico da obesidade tornou-se uma das melhores opções para a perda de peso e sua manutenção. Além disso, há uma melhora significativa das comorbidades associadas. Por essas razões, a procura por cirurgias bariátricas aumenta a cada dia.

Porém, vale lembrar que a cirurgia provoca alterações na absorção de nutrientes, e alguns estudos demonstram que os pacientes submetidos ao BGYR podem apresentar carências nutricionais, inclusive de cálcio (Barrow, 2002; Buchwald *et al.*, 2004; Cannizzo e Kral, 1998; Elliot 2003; Forse e O'Brien, 2000). Isso ocorre porque os principais locais de absorção desse nutriente (duodeno e jejuno proximal) são excluídos do trânsito intestinal, predispondo os pacientes à hipocalcemia (de Prisco e Levine, 2005; Hamoui *et al.*, 2003).

Já está bem estabelecido que uma adequada ingestão de cálcio possa prevenir a perda óssea e diminuir o risco de fraturas em mulheres na

peri-menopausa (NAMS, 2006). Também está claro que a maioria da população tem um consumo inadequado desse mineral.

Foi verificado um consumo bem abaixo da recomendação de 1000mg/dia ($525,5 \pm 250,7$ mg/dia pela avaliação do recordatório de 3 dias e $542,2 \pm 195,6$ mg/d pelo questionário de frequência). Os resultados foram semelhantes aos achados de Montilla *et al.* (2004) que, avaliando mulheres entre 35 e 65 anos constataram um consumo de cálcio, em média, de 624,9 mg/dia. Porém, esses dados são bem inferiores a outros estudos da população brasileira. Galeazzi *et al.* (1997) verificaram o consumo alimentar em cinco cidades (Rio de Janeiro, Campinas, Goiânia e Ouro Preto) e observaram que, nas mulheres entre 45 e 65 anos, a ingestão de cálcio era de 917mg/dia.

Entretanto, é importante considerar que nesses estudos nenhuma das mulheres avaliadas se submeteu ao BGYR, procedimento que, como explicado anteriormente, pode levar a deficiências na absorção de nutrientes. Além disso, não há consenso científico sobre a recomendação ideal de ingestão diária de cálcio para indivíduos submetidos às cirurgias bariátricas. Portanto, a inadequada ingestão de cálcio verificada, juntamente com a diminuição na absorção desse mineral causada pela cirurgia, é certamente uma agravante dos fatores de risco para o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose nessa população.

Também foram observados valores de cálcio urinário abaixo do normal, em média, 84, 9 mg/dL volume de 24 horas, e era de se esperar que a calciúria se correlacionasse positivamente com a ingestão de cálcio, o que

não ocorreu. As mulheres que ingeriam quantidades mais elevadas de cálcio tinham valores de calciúria semelhantes as que consumiam menos cálcio. Uma possível explicação para isso é que se sabe que o cálcio é absorvido ativamente cerca de 80 a 100% em duodeno e jejuno-proximal, e aproximadamente 20% de maneira passiva ao longo do intestino. Talvez, com a exclusão de duodeno e jejuno-proximal, haja uma adaptação do intestino remanescente favorecendo a absorção intestinal de cálcio, objetivando um melhor aproveitamento.

Outro ponto é a manutenção normal da concentração sérica de cálcio (total e ionizado), magnésio e fósforo. Não houve alteração desses marcadores do metabolismo mineral após 8 anos da cirurgia. Alguns autores relatam essa manutenção após a cirurgia (Coates *et al.*, 2004). Talvez isso ocorra devido ao aumento nos níveis de PTH.

Um aspecto importante a considerar é o estado nutricional de vitamina D. Alguns estudos demonstram que a deficiência dessa vitamina pode decorrer do BGYR, já que esse procedimento pode causar alterações na absorção de vitaminas lipossolúveis (Goldner *et al.*, 2002; Slater *et al.*, 2004; Goode *et al.*, 2004). Além disso, a baixa ingestão de vitamina D leva à menor absorção intestinal de cálcio, conforme explicado anteriormente. E isso pode levar ao hiperparatireoidismo secundário, aumento da reabsorção óssea e risco de osteoporose e fraturas (Lips, 2004).

Quando a concentração sérica de 25 (OH) vitamina D se encontra abaixo de 10 a 20 ng/ml, nota-se um aumento de 15% na concentração

sérica de PTH. E quando os níveis de 25 (OH) vitamina D estão abaixo de 10ng/ml, há uma correlação negativa entre ela e o PTH (Lips, 2004).

Alguns autores relatam a diminuição nos níveis de 25 (OH) vitamina D e aumento do PTH em pacientes após o BGYR (de Prisco e Levine, 2005; Goldner *et al*, 2002; Coates *et al*, 2004). Johnson *et al*. (2006) verificaram que pacientes submetidos ao BGYR após 5 anos apresentavam, em média, 16,8 ng/ml de 25 (OH) vitamina D e 113,5 pg/ml de PTH. Nos indivíduos com vitamina D baixa, 88,9% apresentavam PTH elevado.

Os dados obtidos na presente pesquisa, após 8 anos de BGYR, corroboram a literatura sendo que cerca de 90% das mulheres estudadas apresentavam deficiência de 25 (OH) vitamina D. Em média a concentração sérica de 25 (OH) vitamina D era de 12,43ng/ml; porém, com uma elevação um pouco menor dos níveis de PTH (68,9 pg/ml). Observou-se também, uma correlação negativa entre essas duas variáveis, evidenciando que, quanto mais baixos os valores de vitamina D, mais elevados os de PTH. Contudo, algumas mulheres mesmo deficientes em vitamina D apresentavam PTH normal. Talvez isso aconteça porque a deficiência de vitamina D ocorre cronicamente após o BGYR devido à baixa ingestão e má absorção (Basha *et al.*, 2000), enquanto a elevação de PTH é mais evidenciada após os primeiros anos (Goode *et al*, 2004; Bell, 2004; de Prisco e Levine, 2005). Isto permite analisar que uma parte das mulheres apresentou hiperparatireoidismo secundário (elevação de PTH e deficiência de vitamina D) e outra parte tinha hipoparatiroidismo funcional (PTH normal com deficiência de vitamina D).

Outro ponto é a correlação positiva entre 25 (OH) vitamina D e a calciúria. Observou-se que quanto mais baixa a calciúria, mais baixa a concentração sérica de 25 (OH) vitamina D. Isso era esperado já que a absorção de cálcio sofre grande influência dos níveis de vitamina D.

Com relação a outros marcadores do metabolismo ósseo, verificou-se uma pequena elevação da concentração sérica de BSAP em 57% das mulheres, e aumento dos níveis de osteocalcina em apenas 20% delas. Não houve elevação da concentração sérica de CTX, um marcador da reabsorção óssea. Outro dado interessante é que os valores de CTX não se correlacionaram com o PTH, indicando que este marcador da reabsorção óssea se distribuía igualmente entre as mulheres com elevação ou não da concentração sérica de PTH.

Esses dados permitem observar que nenhuma alteração óssea, nem formação, nem reabsorção estava acontecendo após oito anos de BGYR, já que havia apenas uma leve elevação nos valores de PTH e BSAP; sem alteração na concentração sérica de osteocalcina e CTX.

Porém, com relação à densidade mineral óssea, verificou-se uma prevalência elevada de osteopenia em comparação com uma população da mesma faixa etária que não se submeteu ao BGYR.

Sabe-se que a obesidade é um fator de limitação para a avaliação da densidade mineral óssea. O alto peso corporal não permite uma correta avaliação. O excesso de gordura dificulta a visualização do tecido ósseo (Tothill e Avenell, 1994). Além disso, como as mulheres não realizaram densitometria óssea antes da cirurgia, não é possível afirmar seguramente

que elas não possuíam nenhuma alteração antes do BGYR. Contudo, é possível afirmar que as mulheres estudadas têm uma prevalência maior de osteopenia em comparação a mulheres brasileiras que não se submeteram ao BGYR, com peso semelhante e da mesma faixa etária.

Azevedo *et al.* (1997), avaliando mulheres na pré-menopausa com média de idade de 45 anos, observaram que, naquelas com IMC médio de $26,0\text{kg/m}^2$, 25,3% apresentavam osteopenia em fêmur, e 22,6% em coluna. Não foi observado nenhum caso de osteoporose. Além disso, houve uma correlação positiva entre a densidade mineral óssea e o peso corporal. Zanette *et al.* (2003) avaliando mulheres com menos de 50 anos e IMC médio de $25,7\text{kg/m}^2$, observaram uma prevalência de 2,9% de osteoporose em fêmur e 33% de osteopenia em coluna.

No presente estudo 67% das mulheres foram diagnosticadas com osteopenia no seguimento L1-L4 e 40% no colo femoral. Além disso, 13% (4/30) apresentaram osteoporose em fêmur proximal, 20 das 30 mulheres estudadas tinham osteopenia ou osteoporose. Os dados são quatro vezes acima do esperado para a população normal ($p<0,001$) considerando como padrão a população estudada por Lewin *et al.* (1997).

Entretanto, é necessário salientar que a perda de peso leva a uma diminuição da massa óssea e, portanto, isso pode ajudar a explicar a alta prevalência de osteopenia nessa população.

Porém, no momento do estudo não havia evidências substanciais de elevação nos marcadores de formação e reabsorção óssea, portanto, é

possível que as alterações ósseas que levaram à osteopenia e osteoporose ocorreram antes de oito anos.

CONCLUSÕES

7 Conclusões

Mulheres submetidas ao BGYR após oito anos têm um consumo de cálcio abaixo das recomendações de ingestão diária desse nutriente para a população geral.

Um leve aumento na concentração sérica de PTH e BSAP foi verificado na maioria das mulheres estudadas. Além disso, observou-se deficiência de 25 (OH) vitamina D em 90% delas.

Houve uma alta prevalência de osteopenia nessa população, indicando que a alteração óssea é possivelmente uma complicação do BGYR.

Mais estudos são necessários nestas pacientes para definir recomendação diária de ingestão de cálcio e vitamina D que seja suficiente para prevenir ou minimizar as alterações no metabolismo ósseo.

A avaliação do metabolismo ósseo por meio de exames laboratoriais e da densitometria deveriam ser incluídos na rotina de tratamento destes pacientes a fim de detectar precocemente as alterações no metabolismo ósseo.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO:
BAIRRO: CIDADE
.....
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Avaliação da ingestão de cálcio e do metabolismo ósseo e mineral em mulheres após oito anos de *Bypass Gástrico em Y de Roux*.

PESQUISADOR:

Camila Duran de Campos

CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRN3 13550

UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de endocrinologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

Você poderá abandonar o estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Os resultados sobre o seu estudo serão confidenciais e ficarão sob sigilo e privacidade da nossa equipe.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Não há possibilidade de problemas à saúde resultante do nosso estudo, mas ficaremos a sua disposição para prestar-lhe qualquer assistência necessária na Unidade de Obesidade do Serviço de Endocrinologia.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não cabe indenização porque não há possibilidade de problemas relacionados a sua saúde decorrente do nosso estudo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Camila Duran

(11)38873446

Fabiana

(11) 38981554

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA ALIMENTAR

Nome: _____ data: _____
RGHC: _____ data da cirurgia: _____

	Quantidade	Frequência
DESJEJUM		
Leite		
Iogurte		
Coalhada		
Queijo		
Margarina/manteiga		
Pão		
Pão de queijo		
Torrada		
Frutas		
Chá		
Café		
LANCHE		
Fruta		
Iogurte		
Leite		
Suco		
Bolacha s/ recheio		
Bolacha c/ recheio		
Salgado		
Pão de queijo		
Doce		
ALMOÇO		
Arroz		
Macarrão		
Batata		
Mandioca		
Feijão		
Ervilha		

(continua)

(continuação)

	Quantidade	Frequência
Carne moída		
Bife		
Carne empanada		
Frango		
Peixe		
Sardinha		
Porco		
Verdura crua		
Verdura cozida		
Legumes cozidos		
Tomate		
Alface		
Frutas		
Sucos		
Refrigerante		
Doce		
LANCHE		
Fruta		
Iogurte		
Leite		
Suco		
Bolacha s/ recheio		
Bolacha c/ recheio		
Salgado		
Pão de queijo		
Doce		
JANTAR		
Idem almoço		
Sopa		
CEIA		
Leite		
Iogurte		
chá		
fruta		

(continua)

(conclusão)

	Frequência	Não consome
Frituras		
Chocolate		
Sorvete massa		
Sorvete picolé		
Doces		
Balas		
Pizza		
Macarronada		
Churrasco		
Bebida alcoólica		
Refrigerante		

Observações: _____

ANEXO 3

Recordatório de 3 dias
(3 folhas)

NOME: _____
DATA: _____ / _____ / _____ 1/3

Dia da semana:

HORÁRIO	ALIMENTO	QUANTIDADE
CAFÉ DA MANHÃ (:)		
LANCHE DA MANHÃ (:)		
ALMOÇO (:)		
LANCHE DA TARDE (:)		
JANTAR (:)		
CEIA (:)		

REFERÊNCIAS

7 Referências

Azevedo MN, Alencar R, Baptista R, Pasqualette HA, Carneiro RA, Vianna U. Densidade mineral óssea antes da menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 1997;37(4):201-4.

Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*. 2000;108(4):296-300.

Bano G, Rodin DA, Pazianas M, Nussey SS. Reduced bone mineral density after surgical treatment for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):361-5.

Barrow CJ. Roux-en-y gastric bypass for morbid obesity. *AOR J*. 2002;76(4):590-603.

Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res*. 1998;30(1):43-7.

Bell NH. Bone loss and gastric bypass surgery for morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1059-60.

Bilezikian JP, Zapalowski C, Kulak C, Miller P. Conceitos recentes em densitometria óssea. In: Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Faria M, org. *Osteoporose*. Rio de Janeiro: Medsi Editora; 2000. p.113-26.

Borges MR, Di Pietro PF, Moretto E. Avaliação da ingesta alimentar de leite e cálcio de mulheres durante o climatério como fator de risco nutricional para a osteoporose na pós-menopausa. In: Simpósio Sul Brasileiro de Alimentação e Nutrição: História, Ciência e Arte, 1, 2000. Florianópolis. *Anais*. Florianópolis:UFSC 2000. p.591-4.

Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA*. 2002; 288(22):2793-6.

Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg*. 1999;9(2):150-4.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric Surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.

Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. *Lancet*. 1998;352(9124):306-11.

Cannizzo FJ, Kral JG. Obesity surgery: a model of programmed undernutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1(4):363-8.

Carlin AM, Rao DS, Meslemani AM, Genaw JA, Parikh NJ, Levy S, Bhan A, Talpos GB. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(2):98-104.

Chapin BL, Lemar HJ, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg*. 1996;131(10):1048-53.

Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg*. 2004;240(3):416-24.

Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1061-65.

Comision Europea. *Informe sobre la osteoporosis en la comunidad Europea: Acción para la prevención.* Luxemburgo: Oficina de publicaciones oficiales de las comunidades europeas; 1998. 116p.

Cuppari L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto.* São Paulo: Manole; 2002. p.91-4.

Daures JP, Gerber M, Scali J, Astre C, Bonifacj C, Kaaks R. Validation of a food-frequency questionnaire using multiple-day records and biochemical markers: application of the triads method. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(2):109-15.

Dempster DW. Bone remodeling. In: Riggs BL, Melton LJ. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management.* 2a. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995. p.67-91.

de Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Méd Sci.* 2005; 329(2):57-61.

Douglas CR, Douglas NA. Fisiologia do cálcio e do fósforo e fisiologia dos hormônios calcitróficos. In: Douglas CR. *Tratado de fisiologia aplicada à nutrição.* São Paulo: Robe Editorial; 2002. p.871-99.

Duan Y, Parfitt A, Seeman E. Vertebral bone mass, size and volumetric density in women with spinal fractures. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(10):1796-802.

El-Kadre LJ, Rocha PR, de Almeida Tinoco AC, Tinoco RC. Calcium metabolism in pré and postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux en Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2004;14(8):1062-66.

Elliot K. Nutritional considerations after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q.* 2003;26(2):133-8.

Fobi MA, Lee H, Holness R, Cabinda D. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg*. 1998;22(9):925-35.

Forse RA, O'Brien A. Nutritional guidelines after bypass surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetol*. 2000;7:236-9.

Fujoka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2005;28(2):481-4.

Galeazzi MA, Domene SM, Sichiere R. *Estudo multicêntrico sobre o consumo alimentar*. Cadernos de Debate – Revista Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação/UNICAMP. Ministério da Saúde; 1997. Volume Especial.

Garrido AB, Gama-Rodrigues JJ, Waitzberg DL. Obesidade mórbida: tratamento cirúrgico. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3a. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.1041-7.

Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res*. 2004;12(1):40-7.

Goldner WS, O' Dorisio TM, Dillon JS, Mason EE. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg*. 2002;12(5):685-92.

Hamoui N, Kim K, Anthone G, Crookes PF. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg*. 2003;138(8):891-7.

Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic bypass with a duodenal switch. *Obes Surg*. 1998;8(3):267-82.

Ho SC, Lau EM, Woo J, Sham A, Lee S, Leung PC. The prevalence of osteoporosis in Hong Kong Chinese population. *Maturitas*. 1999;32(3):171-8.

Hochberg MC, Ross PD, Cummings SR. Larger increases in bone mineral density with alendronate therapy are associated with lower risk of new vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 1998;8(1):13-6.

Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, Sampson L, Willett WC. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(2):243-9.

Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*. 1988;81(6):1804-9.

Institute of Medicine (IOM) of the National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride (1997). [cited 2006 dez 12]. Available from: <http://www.iom.edu>

Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg*. 2006;243(5):701-4; discussion 704-5.

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.

Kessenich CR, Rosen CJ. The Pathophysiology of osteoporosis In: Rosen CJ. org. *Osteoporosis –diagnosis and therapeutic principles*. New Jersey: Humana Press Inc; 1996. p.47-63.

Lewin S, Gouveia CH, Marone MM, Wehba S, Malvestiti LF, Bianco AC. Vertebral and femoral bone mineral density of 724 caucasian Brazilian women: influence of age and body weight. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(2):127-36.

Liel Y, Edwards J, Shary J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(6):1247-50.

Lips P. Wich circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90 (1-5) 611-4.

Lloyd T, Rollings N, Andon MB, Demesrs LM, Eggli DF, Kieselhorst K, Kulin H, Landis JR, Martel JK, Orr G. Determinats of boné density in yong women. I. Relashionships among pubertal development, total body boné mass, and total body density in premenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):383-7.

Marceau S, Biron S, Lagace M< Hould FS, Potvin M, Bourque RA, Marceau P. Biliopancreatic diversion with distal gastrectomy, 250 cm and 50 cm limbs: long-terms results. *Obes Surg.* 1995;5(3):302-7.

Matarasso A, Roslin MS, Kurian M. Bariatric surgery: an overview of obesity surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(4):1357-62.

Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1867-71.

Monteiro AC. Epidemiologia da obesidade. In: Halpern A, Matos AF, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT, editores. *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

Montilla RH, Aldrighi JM, Marucci MF. Relação cálcio/proteína da dieta de mulheres no climatério. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(1): 52-4.

NAMS: The North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2006;13(6):862-77.

Papini-Berto SJ, Burini RC. Cause of malnutrition in post-gastrectomy patient. *Arq Gastroenterol.* 2001;38(4):272-5.

Pugnale N, Giusti V, Suter M, Zysset E, Heraief E, Gaillard RC, Burckhardt P. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(1):110-6.

Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density in children and adolescents. *J Bone Miner Res.* 1995;10(5):675-82.

Sampaio LR. *Avaliação da dieta de idosos residentes no município de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: FEA/FCF/FSP da Universidade de São Paulo; 1997.

Shaker JL, Norton AJ, Woods MF, Fallon MD, Findling JW. Secondary hyperparathyroidism and osteopenia in women following gastric exclusion surgery for obesity. *Osteoporos Int*. 1991;1(3):177-81.

Shikora SA. Surgical treatment for morbid obesity: the state-of-the-art for new millenium. *Nutr clin Prat*. 2000;15(1):13-22.

Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, Dolan K, Fielding GA. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(1):48-55.

Szejnfeld VL, Castro CH. Osteoporose. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3a. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.1271-80.

Teixeira PS, Riella MC. Metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D na insuficiência renal crônica. In: Riella MC, Martins C. *Nutrição e o rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.31-40.

Tothill P, Avenell A. Erros in dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine owing to fat distribution and soft tissue thickness during wheight change. *Br J Radiol*. 1994;67(793):71-5.

Tylavsky FA, Anderson JJ, Talmage RV, Talft TN. Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females? *Osteoporos Int*. 1992;2(5):232-40.

Walters JR. The role of intestine in bone homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):845-9.

Whitney S, O'Dorisio TM, Dillon JS, Mason EE. Severe metabolic bone disease as long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg*. 2002;12(5):685-92.

World Health Organization (WHO). BMI classification, 2005. [cited 2007 feb 4]. Available from: www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.

Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, Deleiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Perez A. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005;15(3): 330-5.

Zanette E, Stringari FF, Machado F, Marroni BJ, Ng DPK, Canani LH. Avaliação do diagnóstico densitométrico de osteoporose / osteopenia conforme o sítio ósseo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(1):30-6.

Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Kaiser GW, Zwirner M, Liebich H, Starlinger M, Becker HD. High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg*. 1997;174(4):431-8.