EMERSON LEONILDO MARQUES

**Efeito da perda de peso induzida por cirurgia bariátrica
sobre metabolismo cerebral e função cognitiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências
Programa de Endocrinologia
Orientadora: Dra. Cintia Cercato

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Emerson Leonildo

Efeito da perda de peso induzida por cirurgia bariátrica sobre metabolismo cerebral e função cognitiva / Emerson Leonildo Marques. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Cintia Cercato.

Descritores: 1.Obesidade 2.Demência 3.Cirurgia bariátrica 4.Doença de Alzheimer 5.Tomografia por emissão de pósitrons 6.Neuropsicologia

USP/FM/DBD-188/14

Dedicatória

*Aos meus pais Maurília e Leonildo,
pois devo a eles tudo que sou e que,
com muito amor, sempre me
apoiaram e incentivaram.*

Agradecimientos

Às pacientes que, apesar de todas as dificuldades agravadas pelo excesso de peso, colaboraram e foram fundamentais para a realização desta tese.

À Dra Cintia Cercato, pela orientação, amizade, empenho e dedicação. Pelos ensinamentos e discussões que foram fundamentais para meu crescimento pessoal e profissional.

À minha esposa Carla, que esteve sempre do meu lado, dando estímulo e condições para vencer os momentos mais árduos.

Ao meu irmão Sandro, meu amigo, pelo apoio e conselhos desde o início dessa jornada.

Ao Dr. Alfredo Halpern, ao Dr. Márcio Mancini e à Dra Maria Edna de Melo, que me receberam de braços abertos no Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica. Aprendi muito com vocês!

À Nidia Celeste Horie por dividir comigo as angústias nos momentos difíceis.

À Andreia Kuramoto Takara por todo o trabalho em processar as amostras para dosagem das interleucinas.

À Silvana Prando, ao Dr. Artur Martins Novaes Coutinho e à Dra. Carla Rachel Ono, pelo apoio e ajuda na interpretação dos resultados.

Ao Dr. Carlos Alberto Buchpiguel que permitiu a realização dos exames de PET enquanto aguardávamos o auxílio financeiro ser liberado.

Ao Dr. Daniel Fuentes pela coordenação da equipe de neuropsicólogos e pela colaboração na interpretação dos resultados.

Aos amigos do Centro de Medicina Nuclear e do Instituto de Psiquiatria pelo apoio.

Aos funcionários Isabel, Leandro, Edir, Elaine, Sueli, Camila, Darci, Marilda, Eliana e Roseli pela ajuda e carinho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meu muito obrigado.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Normatização Adotada

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. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**LISTA DE TABELAS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE APÊNDICES****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Obesidade.....	2
1.2	Doença de Alzheimer	4
1.3	Função cognitiva.....	8
1.4	Metabolismo cerebral.....	11
1.5	Evidências que associam obesidade à disfunção cognitiva e doença de Alzheimer.....	13
1.6	Mecanismos implicados na associação entre obesidade e doença de Alzheimer.....	17
1.6.1	Fatores dietéticos.....	17
1.6.2	Sedentarismo.....	18
1.6.3	Fatores intrínsecos à obesidade.....	18
1.6.3.1	Resistência insulínica.....	18
1.6.3.2	Leptina.....	21
1.6.3.3	Inflamação e estresse oxidativo.....	21
1.6.3.4	Hipercortisolismo funcional.....	22
1.6.3.5	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).....	23
1.7	Efeito da perda de peso sobre o cérebro.....	23
2	HIPÓTESES.....	25
3	OBJETIVOS.....	28
4	MÉTODOS.....	30
4.1	Sujeitos.....	31
4.2	Instrumentos de avaliação.....	33
4.2.1	<i>Positrons emission tomography</i> (PET).....	33
4.2.2	Avaliação neuropsicológica	35
4.2.2.1	Figura complexa de Rey	35
4.2.2.2	Teste de classificação de cartas de Wisconsin.....	35
4.2.2.3	<i>Teste Stroop de cores</i>	36
4.2.2.4	Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT).....	36
4.2.2.5	<i>Iowa Gambling Task</i>	37
4.2.2.6	Teste de identificação de figuras familiares (MFFT-20).....	38

4.2.2.7	Quociente de Inteligência (WASI).....	38
4.2.2.8	Teste das Trilhas (<i>Trail Making Test</i>).....	39
4.2.2.9	Dígitos direto e indireto (<i>WMS-III-Wechsler</i>).....	39
4.2.3	Dosagem da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no plasma.....	39
4.2.4	Exames bioquímicos.....	40
4.2.5	Duração da obesidade.....	41
4.2.6	Comorbidades.....	41
4.3	Procedimento experimental.....	41
4.4	Procedimento cirúrgico.....	42
4.5	Análise estatística.....	44
5	RESULTADOS.....	46
5.1	Características socio-demográficas.....	47
5.2	Variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais.....	48
5.3	Variáveis neuropsicológicas.....	52
5.4	Dados de imagem.....	59
6	DISCUSSÃO.....	70
6.1	Características socio-demográficas.....	73
6.2	Variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais.....	74
6.3	Variáveis neuropsicológicas.....	76
6.4	Dados de Imagem.....	76
7	CONCLUSÃO.....	79
8	BIBLIOGRAFIA.....	81
9	APÊNDICES.....	93

¹⁸FDG	18-fluor-desoxi-glicose
3D	<i>3 Dimensional</i>
3MS	<i>Modified Mini Mental Status Exam</i>
A	Valor de p obtido por teste paramétrico: teste t de Student
Aβ	Beta-amilóide
AGL	Ácido graxos livres
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ApoE	Apolipoproteína E
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BPD	Derivação biliopancreática com duodenal switch
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CTI	<i>Control Technology Inc.</i>
DD	Dígito Direto
DI	Dígito Indireto
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DP	Desvio Padrão
£4	Alelo £4 da apolipoproteína E
EDI	Enzima que degrada a Insulina
EP	Erros perseverativos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
fMRI	Ressonância nuclear magnética funcional
g	Gramas
GLP-1	<i>Glucagon-like-peptide</i>
GRYR	Gatroplastia Redutora em Y de Roux
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein - cholesterol</i>
HOMA-IR	Homeostasis Assessment – Insulin Resistance
HS	<i>High Sensivity</i>
IGF-1	Fator de crescimento insulínico
IGT	<i>Iowa Gambling Test</i>
IL-1B	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6

IM	Intra-muscular
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg/m²	Quilograma por metro-quadrado
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein - cholesterol</i>
MA	Massachusetts
MBq	megaBecquerel
mCi	miliCurie
MEG	Magnetoencefalografia
MFFT-20	Teste de identificação de figuras familiares
mg	Miligramas
MNI	Instituto Neurológico de Montreal
NC	North Carolina
NIFTI	<i>Net InFormation Transfer Index</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Maximisation</i>
p	p-value, nível descritivo
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PET	Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons
PET-¹⁸FDG	Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons com 18-fluor-desoxi-glicose
PET/CT	<i>Positron emissions tomography/computerized tomography</i>
pFWE	p <i>Family-wise error rate</i>
PS	Perda de <i>set</i>
QI	Quociente de Inteligência
RAVLT	Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey
REY	Figura Complexa de Rey
RP	Respostas perseverativas
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SPECT	Tomografia computadorizada com emissão de fótons
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
TMS	Estimulação magnética transcraniana
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TN	Tennessee
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
UI	Unidades Internacionais

USA	United States of America
VBG	Gastroplastia com banda gástrica vertical
Z	Escore padrão
W	Valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon
WASI	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
WCST	Teste da classificação das cartas de Wisconsin
WMS-III-Wechsler	Dígito direto e indireto

	Pag.
Tabela 1. Mulheres obesas e eutróficas participantes do estudo	47
Tabela 2. Características das participantes	49
Tabela 3. Dados comparativos antes e após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica.....	50
Tabela 4. Dados comparativos obesas pós-cirurgia vs. eutróficas	51
Tabela 5. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pré-cirurgia vs. eutróficas.....	52
Tabela 6. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pós-cirurgia vs. eutróficas	55
Tabela 7. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pré vs. pós-cirurgia.....	57
Tabela 8. Áreas com maior atividade cerebral nas obesas antes da cirurgia bariátrica em relação às eutróficas.....	63
Tabela 9. Áreas com maior atividade cerebral nas obesas antes da cirurgia bariátrica em relação às mesmas após cirurgia.....	69

	Pag.
Figura 1. Patofisiologia da doença de Alzheimer: emaranhados neurofibrilares, placas de beta amiloide e inflamação	7
Figura 2. Áreas de Brodmann no cérebro humano e suas respectivas funções.....	9
Figura 3. Efeitos da resistência insulínica e hiperinsulinemia periféricas sobre a insulina no sistema nervoso central, a enzima que degrada a insulina (EDI) e o beta-amilóide	20
Figura 4. A) Estômago antes do procedimento cirúrgico; B) Estômago após GRYR; o alimento é direcionado para a porção média do intestino delgado, limitando a absorção de calorias	43
Figura 5.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas com maior atividade cerebral (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas	60
Figura 5.2. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas .	61
Figura 5.3. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas, nos planos sagital (superior esquerda), coronal (superior direita) e transversal (inferior)	62
Figura 6. Mapa estatístico gerado pelo SPM, mostrando áreas cerebrais menos metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$	63
Figura 7.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM, mostrando áreas cerebrais mais metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$	64
Figura 7.2. Mapa estatístico gerado pelo SPM, mostrando áreas cerebrais menos metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após a cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$	65
Figura 8.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM, mostrando áreas de maior atividade cerebral (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia	66

Figura 8.2.	Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia	67
Figura 8.3.	Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia, nos planos sagital (superior esquerda), coronal (superior direita) e transversal (inferior)	68
Figura 9.	Mapa estatístico gerado pelo SPM, mostrando áreas cerebrais mais metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após a cirurgia em relação às mesmas antes da cirurgia. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas <0,05	69
Figura 10.	Relação entre conectividade estrutural e funcional em diferentes estágios do comprometimento cognitivo.....	72

	Pag.
Apêndice 1. Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa.....	94
Apêndice 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	96
Apêndice 3. Mapa estatístico.....	99
Apêndice 4. Mapa estatístico.....	100
Apêndice 5. Mapa estatístico.....	101
Apêndice 6. Mapa estatístico.....	103
Apêndice 7. Mapa estatístico.....	104
Apêndice 8. Mapa Estatístico.....	105
Apêndice 9. Dados demográficos e laboratoriais individuais.....	106
Apêndice 10. Dados neuropsicológicos individuais.....	107

Marques EL. Efeito da perda de peso induzida por cirurgia bariátrica sobre metabolismo cerebral e função cognitiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

INTRODUÇÃO: Obesidade e doença de Alzheimer afetam um número cada vez maior de pessoas no mundo. Nos últimos anos, surgiram várias evidências de que essas duas doenças estão interligadas, sendo obesidade um fator de risco para a ocorrência de demência. A doença de Alzheimer é de mau prognóstico e de difícil tratamento e estão envolvidos na sua patogênese fatores genéticos e ambientais. A obesidade é encarada como um fator ambiental modificável e, talvez, capaz de mudar a história natural da doença se precocemente controlada. A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para obesidade severa; no entanto, não se sabe claramente o efeito da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo cerebral e a função cognitiva. **OBJETIVOS:** Avaliar prospectivamente o impacto da perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica sobre metabolismo cerebral e função cognitiva de obesos; correlacionar metabolismo cerebral e função cognitiva antes e após a cirurgia bariátrica com marcadores metabólicos e inflamatórios. **MÉTODOS:** 17 mulheres obesas realizaram tomografia computadorizada com emissão de pósitrons com flúor-desoxi-glicose (PET-FDG) para avaliação do metabolismo cerebral de repouso (metabolismo glicolítico regional), testes neuropsicológicos para avaliação da função cognitiva e dosagens de marcadores metabólicos e inflamatórios antes e após a cirurgia bariátrica e, foram comparadas com 16 mulheres de peso normal, eutróficas, pareadas em idade e escolaridade. Foram excluídas da seleção pacientes portadoras de diabetes, usuárias de medicação psicotrópica nos três meses que antecederam as avaliações, portadoras de doença psiquiátrica grave atual ou prévia e mulheres com história de pais acometidos por demência antes dos 70 anos de idade. Nas mulheres obesas as avaliações do metabolismo cerebral, da função cognitiva e das dosagens laboratoriais foram realizadas antes e aproximadamente seis meses após a cirurgia bariátrica, enquanto nas mulheres eutróficas foram realizadas apenas uma vez. Os dados de imagem foram processados através do programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM versão 8) e os demais através do *Statistical Analysis System* (SAS versão 9.3). Os dados encontrados nas obesas antes da cirurgia foram comparados aos obtidos após a perda de peso e, ambos foram comparados aos dados obtidos nas mulheres eutróficas. **RESULTADOS:** Mulheres

com idade média de $40,5 \pm 9,1$ anos e índice de massa corporal (IMC) médio de $50,1 \pm 4,7$ kg/m² quando comparadas a mulheres de mesma faixa etária com IMC médio de $22,3 \pm 2,1$ kg/m² apresentaram aumento do metabolismo cerebral em algumas áreas, principalmente do giro cingulado posterior, com valor de p corrigido para comparações múltiplas de 0,004. No entanto, não encontramos diferença no desempenho dos testes neuropsicológicos entre os grupos. Após a perda de peso, o metabolismo cerebral das mulheres obesas ficou semelhante ao das mulheres eutróficas e houve melhora no desempenho de teste que avalia função executiva (*Trail Making Test*). CONCLUSÃO: Estudos mostram que o giro cingulado posterior é uma das primeiras áreas acometidas pela doença de Alzheimer e que o aumento do metabolismo cerebral regional pode ser deletério. Esta condição encontrada em obesas, parece ser revertida após a perda de peso induzida por cirurgia bariátrica, acompanhando melhora da função executiva e de marcadores metabólicos e inflamatórios.

Summary

Marques EL. The effect of bariatric surgery induced weight loss on brain metabolism and cognitive function [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine. University of São Paulo, 2014

INTRODUCTION: Obesity and Alzheimer's disease affect a growing number of people in the world. In recent years, evidence has arisen suggesting that these two illnesses are linked, with obesity being a risk factor for the occurrence of dementia. Alzheimer's disease has an unfavorable prognosis, is hard to treat and genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis. Obesity is regarded as a modifiable environmental factor and maybe capable of changing the natural prognosis of the disease if controlled at an early stage. Bariatric surgery is the most effective treatment for severe obesity, however the effect of bariatric surgery on cerebral metabolism and cognitive function is not clearly known. **OBJECTIVES:** Prospectively assess the impact of weight loss caused by bariatric surgery on the cerebral metabolism and cognitive function of the obese. Correlate the cerebral metabolism and cognitive function before and after bariatric surgery with metabolic and inflammatory markers. **METHODS:** 17 obese women performed computerized positron emission tomography with fluoro-deoxy-glucose (FDG-PET) for the assessment of resting cerebral metabolism (regional glycolytic metabolism), neuropsychological tests to assess cognitive function and doses of metabolic and inflammatory markers before and after bariatric surgery and compared with 16 women of normal weight, eutrophic, paired by age and level of education. Patients with diabetes, those who had used psychotropic medication within three months prior to the assessments, people with current or previous history of severe psychiatric illness and women with a family history of dementia before 70 years of age. The assessments of cerebral metabolism, cognitive function and laboratory doses were conducted before and approximately 6 months after bariatric surgery in the obese women, whereas the women of normal weight were only assessed once. The imaging data was processed using the Statistic Parametric Mapping (SPM version 8) program and the others through the Statistical Analysis System (SAS version 9.3). The data found in the obese women prior to surgery were compared with those after the weight loss, and both were compared to the data taken from the eutrophic women. **RESULTS:** Women with a mean age of 40.5 ± 9.1 years and mean body mass index (BMI) of 50.1 ± 4.7 kg/m² when compared to women of the same age group with mean BMI of 22.3 ± 2.1 kg/m² presented increased cerebral metabolism in some areas, in particular of the posterior cingulate gyrus, with a corrected p value for multiple comparisons of 0.004. However, differences were not found between the groups for the performance of the neuropsychological tests. After weight loss, the cerebral metabolism of the obese women was similar to the eutrophic women and they performed better in the tests to assess executive function (*Trail Making Test*). **CONCLUSION:** Studies show that the posterior cingulate gyrus is one of the first areas affected by Alzheimer's disease and that having increased regional cerebral metabolism may be deleterious. This condition found in the obese, appears to be reversed after weight

loss induced by bariatric surgery, followed by improved executive function and metabolic and inflammatory markers.

1 Introdução

O aumento da doença de Alzheimer como causa de morte ⁽¹⁾ acompanha o aumento do número de obesos nos Estados Unidos da América (EUA), onde obesidade e sobrepeso atingem cerca de 60% dos adultos, principalmente após os 50 anos de idade ⁽²⁾. Enquanto outras causas como doença cardíaca, acidente vascular cerebral e câncer de próstata estão diminuindo, a mortalidade por doença de Alzheimer está aumentando (elevação de 66% entre 2000 e 2008) ⁽³⁾. O excesso de peso é fator de risco independente para o declínio da função cognitiva ^(4,5) e acredita-se que, se o emagrecimento fosse capaz de retardar o aparecimento da demência em um ano, diminuiria em 800.000 novos casos a incidência da doença de Alzheimer nos EUA num período de 50 anos ⁽⁶⁾.

É difícil separar o papel da obesidade e das comorbidades que a acompanham, como o diabetes mellitus e a síndrome da apneia obstrutiva do sono, na diminuição da atividade cognitiva. Mas achados recentes indicam que o comprometimento neurocognitivo em obesos pode existir independentemente das doenças associadas e ocorrer em jovens, adultos de meia idade e idosos ⁽⁷⁾.

1.1 Obesidade

A obesidade pode ser definida como acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo e, em estudos populacionais, utiliza-se o Índice de Massa Corporal (IMC) para estimá-la. Obesidade é caracterizada por IMC maior ou igual a 30 kg/m² e aumenta significativamente o risco de comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, apneia obstrutiva do sono, depressão e câncer. ⁽⁸⁾ Além de funcionar como um local de depósito para armazenar o excesso de energia,

oferecer proteção contra o frio e acidentes, o tecido adiposo produz uma variedade de mensageiros moleculares, as adipocinas. Elas influenciam diversas funções no organismo, como: apetite, fertilidade, desenvolvimento e plasticidade neuronais, resposta inflamatória, e a ação de diversos hormônios, incluindo a insulina. ⁽⁹⁾ A obesidade é uma condição pró-inflamatória em que a hipertrofia dos adipócitos e as células imunes residentes no tecido adiposo (linfócitos e macrófagos) contribuem para o aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), leptina, adiponectina e resistinas ⁽¹⁰⁾. A presença de obesidade na forma de acúmulo de tecido adiposo visceral (também chamada de obesidade central ou abdominal) acarreta consequências negativas para a saúde, como: resistência insulínica, baixo nível de lipoproteínas de alta densidade ligada ao colesterol (HDL-Colesterol), elevados triglicerídeos e hipertensão arterial. ⁽¹¹⁾ Isso resulta em aumento do risco cardiovascular que está presente em dois terços dos obesos ⁽¹²⁾ e é independente de outros fatores de risco, como: tabagismo, consumo de álcool e nível de lipoproteínas de baixa densidade ligada ao colesterol (LDL-colesterol). ⁽¹³⁾

As opções terapêuticas farmacológicas são limitadas e impotentes diante do desafio que é o tratamento da obesidade. ⁽¹⁴⁾ Apenas duas drogas são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento clínico prolongado da obesidade no Brasil: orlistate e sibutramina. A cirurgia bariátrica é considerada o meio mais eficaz para obter e sustentar a perda de peso em indivíduos obesos mórbidos ⁽¹⁵⁾. A obesidade mórbida, também chamada de obesidade clinicamente severa ou obesidade extrema, foi definida como critério para cirurgia bariátrica em 1991 pelo *NIH Consensus Conference Statement on Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity (National Institutes of Health)* como $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ na presença de comorbidades de alto risco ⁽¹⁶⁾. O aumento da incidência de obesidade severa tem intensificado o interesse

no tratamento cirúrgico para alcançar a perda de peso e uma variedade de procedimentos tem sido usada: gastroplastia redutora em Y de Roux (GRYR), gastroplastia com banda vertical (VBG), banda gástrica ajustável, derivação biliopancreática com duodenal *switch* (BPD) ⁽¹⁷⁾.

Quando comparada ao tratamento clínico da obesidade, a cirurgia bariátrica promove maior perda de peso, melhor controle das comorbidades e melhora significativa da qualidade de vida. ⁽¹⁸⁾ Após a cirurgia bariátrica ocorre melhora do diabetes mellitus, da hipertrigliceridemia, dos níveis de HDL-colesterol, hipertensão e hiperuricemia, além da redução da incidência de infarto do miocárdio não-fatal e câncer, com redução significativa da mortalidade em obesos severos ⁽¹⁹⁻²²⁾. Poucos estudos avaliaram o efeito da cirurgia bariátrica sobre o cérebro e função cognitiva.

1.2 Doença de Alzheimer

Demência é caracterizada por deterioração funcional e comportamental, e afeta uma parcela importante da sociedade. A doença de Alzheimer é o tipo mais prevalente de demência e está presente em 60-70 % dos casos. ⁽²³⁾ Uma em cada nove pessoas com 65 anos ou mais tem doença de Alzheimer ⁽³⁾. A estimativa é que a doença afete 24 milhões e que a prevalência dobre a cada 20 anos, ou seja, será de 42 milhões de pessoas em 2020 e de 81 milhões em 2040 ⁽²⁴⁾. O aumento do número de pessoas com Alzheimer irá quadruplicar os custos com os cuidados em saúde ⁽²⁵⁾. A incidência é maior entre as mulheres, correspondendo a dois terços dos casos diagnosticados, ⁽²⁶⁾ e caracteriza-se por acometimento progressivo da memória e cognição, e por sintomas comportamentais como: apatia, depressão e ansiedade ⁽²⁷⁾.

A doença de Alzheimer pode ser classificada como de início precoce (início antes dos 65 anos de idade), correspondendo a 1-5% dos casos, e início tardio (início após os 65 anos de idade), correspondendo a mais de 95% dos afetados. ⁽²³⁾ A grande maioria dos casos tem origem multifatorial, nos quais fatores externos interagem com susceptibilidades genéticas ou biológicas para acelerar a manifestação da doença. ⁽²⁸⁾ O maior fator de risco para a doença de Alzheimer é o envelhecimento. ⁽²⁹⁾ O alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (ApoE $\epsilon 4$) é fator de risco para a doença de Alzheimer de início tardio e, comparados aos não carreadores, os carreadores heterozigotos têm de três a quatro vezes mais chance de desenvolvê-la. ⁽³⁰⁾ Carreadores homozigotos têm cinco vezes ou mais chance de serem acometidos pela doença. ⁽³¹⁾ Entretanto, apenas metade dos pacientes afetados tem alelo ApoE $\epsilon 4$, indicando que outros fatores participam da gênese da doença ⁽³²⁾. As evidências sugerem que a patogênese da doença de Alzheimer pode iniciar muito antes do diagnóstico clínico, com uma fase inicial assintomática (fase pré-clínica), seguida por uma fase de disfunção cognitiva leve ⁽³³⁾. As principais alterações patológicas encontradas são depósito extracelular de beta-amilóide ($A\beta$) (distribuídos difusamente e em placas neuríticas) e proteína *Tau* hiperfosforilada que se acumula no intracelular formando emaranhados neurofibrilares ⁽²³⁾ (**Figura 1**) Ambos são tóxicos para a célula e exercem seus efeitos muitos anos antes de a doença ser detectada clinicamente e determinam alteração da neurotransmissão, perda de sinapses, e neurodegeneração e morte dos neurônios ^(32, 34).

O beta amiloide é derivado da proteína precursora do amilóide (APP), uma proteína transmembrana presente em todas as células, que é clivada por beta e gama-secretases. Acredita-se que a clivagem da APP por uma beta-secretase possa gerar o beta amilóide de cadeia longa, que está envolvido na patogênese da doença de Alzheimer. ⁽³⁵⁾ O beta-amilóide é um peptídeo de 39 a 43 aminoácidos que está presente naturalmente

no organismo e a forma mais tóxica é a A β 1-42, por ser mais propensa à acumulação e a fibrilação ⁽³⁶⁾. Fibrilas são os núcleos mais densos dos acúmulos de beta-amilóide, que na doença de Alzheimer acometem tanto o parênquima cerebral quanto os vasos ⁽³⁷⁾. O beta amilóide é metabolizado por várias enzimas, dentre elas a enzima que degrada a insulina (EDI) ⁽³⁸⁾. Ele é mais tóxico sobre as sinapses, diminuindo a ação da insulina sobre o neurônio (resistência insulínica) e promovendo aumento da inflamação local ⁽³⁹⁾. Sabe-se que quanto maior a resistência insulínica e a inflamação, maior o acúmulo de beta-amilóide, gerando um ciclo de dano neuronal progressivamente maior ⁽⁴⁰⁾. A inflamação participa da patogênese da doença de Alzheimer através da ativação de micróglia, astrócitos reativos e expressão elevada de citocinas. ⁽⁴¹⁾ As citocinas liberadas, em particular interleucina 1-beta (IL-1B), IL-6 e TNF- α , são os principais efetores dos sinais neuroinflamatórios. ⁽⁴²⁾

Fonte: Modificada pelo autor ⁽⁴³⁾

Figura 1. Patofisiologia da doença de Alzheimer: emaranhados neurofibrilares, placas de beta amiloide e inflamação

Os únicos tratamentos disponíveis atualmente para a doença de Alzheimer são sintomáticos e tenta-se encontrar drogas que lentifiquem ou cessem a neurodegeneração. No entanto, não existe um biomarcador confiável, seja laboratorial ou de imagem, para acompanhar a progressão da doença e para avaliar a eficácia de uma abordagem terapêutica. ⁽⁴⁴⁾ A medida do volume da região hipocampal através de ressonância nuclear magnética é o melhor marcador estrutural para a doença de Alzheimer. A ressonância

magnética funcional consegue detectar mudanças na conectividade funcional, que parece ser o primeiro sinal da demência pois a capacidade cognitiva depende de uma boa integração entre as redes neuronais. No entanto, a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons com 18-flúor-desoxi-glicose (PET-¹⁸FDG) é considerada por muitos pesquisadores como o método padrão-ouro para diagnóstico em vivos dos estágios precoces da doença de Alzheimer. ⁽⁴⁵⁾ Tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento do paciente são usados julgamentos clínicos baseados na habilidade para a realização de tarefas, na capacidade de comunicação, em mudanças comportamentais e de personalidade, e na função cognitiva. ⁽⁴⁶⁾

1.3 Função cognitiva

O córtex cerebral pode ser dividido anatomicamente em áreas citoarquiteturais e cada uma delas engloba atribuições funcionais. A divisão de Korbinian Brodmann criada em 1909 e ainda muito utilizada nos estudos das doenças neurológicas, enumera de forma consecutiva 52 áreas cerebrais (**Figura 2**). ⁽⁴⁷⁾

Fonte: Modificada de: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>

Figura 2. Áreas de Brodmann no cérebro humano e suas respectivas funções

Classicamente, dezoito áreas cerebrais estão relacionadas à cognição, que é a função cerebral que engloba: a recepção e a expressão das outras habilidades cerebrais, a atenção e a concentração, o processamento de informações, a integração entre aprendizado e memória, e a solução de problemas ⁽⁴⁸⁾. Em termos gerais, memória, percepção, atenção e função executiva compõem a função cognitiva ⁽⁴⁹⁾. Entre o espectro cognitivo normal e o demente existe o transtorno cognitivo leve, que é um estágio inicial do comprometimento cognitivo caracterizado por: 1) alteração da cognição reconhecida

pelo indivíduo afetado ou por observadores; 2) prejuízo de um ou mais domínios cognitivos; 3) independência nas atividades funcionais; 4) ausência de demência⁽⁵⁰⁾. Para o diagnóstico de demência, as alterações da função cognitiva devem ser graves o suficiente para interferirem com atividades da vida diária, comprometer a memória e pelo menos um outro domínio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia ou função executiva)⁽⁵¹⁾.

Neuropsicologia é a ciência que estuda a expressão clínica, comportamental, de uma disfunção cerebral.⁽⁴⁸⁾ A avaliação neuropsicológica consiste no método de investigar as funções cognitivas e o comportamento. Trata-se da aplicação de técnicas de entrevistas, exames quantitativos e qualitativos das funções que compõem a cognição abrangendo processos de atenção, percepção, memória, linguagem e raciocínio. Na investigação neuropsicológica os casos descritos são correlacionados com as imagens, que permitem maior precisão diagnóstica da lesão cerebral.⁽⁵²⁾ Utilizar a avaliação neuropsicológica como *screening*, antes de a doença ser detectada clinicamente ou diagnosticá-la num estágio muito precoce, possibilita a intervenção para prevenir ou atrasar a evolução do quadro.⁽²⁹⁾

A função executiva é a atividade cognitiva responsável pelo planejamento e execução de tarefas e engloba vários domínios cognitivos como por exemplo: 1) controle inibitório, que é a supressão de ações que são inapropriadas para um dado contexto e que interferem com o comportamento voltado para um objetivo; 2) atenção, que é a capacidade de manter uma resposta comportamental consistente durante uma atividade contínua e repetitiva; 3) flexibilidade mental, que é a capacidade de deslocar a atenção de uma tarefa irrelevante a uma outra tarefa, alternando esse comportamento de acordo com o meio ambiente; 4) memória operacional, que significa manter ativas informações relevantes necessárias para outros processos cognitivos; 5) tomada de decisão ou sensibilidade recompensadora, que é o processo de assumir um comportamento motivado,

mesmo que esteja associado a algum risco ou incerteza ⁽⁵³⁾. O comprometimento da função executiva é caracterizado por dificuldade em realizar tarefas complexas, incapacidade de se empenhar na solução de problemas e planejar ações ⁽⁵⁴⁾. Em obesos, pode resultar na dificuldade de controlar comportamentos aberrantes tais como a hiperfagia crônica. Talvez por isso, eles relatem grande dificuldade de controlar a ingestão de alimentos apesar da vontade de perder peso ⁽⁷⁾.

1.4 Metabolismo cerebral

Nos últimos 15 anos têm sido utilizados métodos de neuroimagem funcional como tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada com emissão de fótons (SPECT), ressonância nuclear magnética funcional (fMRI), magnetoencefalografia (MEG) e estimulação magnética transcraniana (TMS), para avaliar a atividade cerebral. Esses métodos possibilitam conhecermos onde, quando e como a atividade é produzida no cérebro ⁽⁵⁵⁾, e ajudam a estabelecer efeitos modificadores de doença pela desaceleração da atrofia cerebral e pelo nível de acúmulo de amiloide ⁽⁵⁶⁾. A PET-¹⁸FDG é atualmente o método mais acurado *in-vivo* para investigação do metabolismo cerebral (metabolismo glicolítico cerebral regional), em estados saudáveis ou mórbidos. ⁽⁵⁷⁾ Quando se tenta encontrar um biomarcador para acompanhamento de pacientes com distúrbio cognitivo leve, a PET-¹⁸FDG é o único que isoladamente melhora a acurácia diagnóstica ⁽⁵⁸⁾. Alcança 93 % de sensibilidade e 83% de especificidade no diagnóstico de doença de Alzheimer, mesmo nos casos mais leves ⁽⁵⁹⁾. A avaliação do metabolismo cerebral através da PET-¹⁸FDG tem importante papel no

diagnóstico precoce, diagnóstico diferencial e avaliação do tratamento de pacientes com demência ⁽⁶⁰⁾.

A cognição normal é dependente da ativação e da comunicação de circuitos neuronais ⁽⁶¹⁾. A captação de deoxiglicose está relacionada à atividade neural e a PET-¹⁸FDG é usada para medir a taxa metabólica cerebral da glicose, densidade e atividade sinápticas ⁽⁶²⁾. No cérebro, o metabolismo da glicose fornece aproximadamente 95 % da adenosina-trifosfato (ATP) necessária para o seu funcionamento. Sob condições fisiológicas o metabolismo cerebral está intimamente relacionado à atividade neuronal. O 18-flúor-desoxi-glicose (¹⁸FDG) é útil para gerar imagens do consumo de glicose cerebral, pois ele acumula no tecido neuronal dependendo da facilidade do transporte de glicose e fosforilação mediada pela hexoquinase. Mudanças na atividade cerebral induzidas por doenças são refletidas no metabolismo da glicose. ⁽⁶³⁾ A doença de Alzheimer é caracterizada por diminuição do metabolismo cerebral em áreas de associação neocorticais (cingulado posterior, córtex de associação multimodal temporoparietal e frontal), enquanto córtex visual e sensoriomotor primários, gânglios da base e cerebelo são relativamente preservados ⁽⁶⁴⁾.

Estudos que avaliaram metabolismo cerebral de indivíduos carreadores do alelo ApoE ε4 encontraram resultados diferentes. Enquanto alguns evidenciaram hiperatividade de áreas cerebrais ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾, um deles encontrou redução do metabolismo cerebral nas regiões normalmente afetadas pela doença ⁽⁶⁹⁾. Quando pacientes com doença de Alzheimer muito precoce são examinados individualmente, a redução do metabolismo do córtex do cingulado posterior é significativamente maior que em outras regiões cerebrais, mas também são encontradas reduções mais leves do metabolismo no córtex temporal e parietal ⁽⁷⁰⁾. Pacientes que apresentam isoladamente disfunção executiva têm comprometimento mais evidente da região do cingulado, e menor do lobo frontal. ⁽⁷¹⁾

1.5 Evidências que associam obesidade à disfunção cognitiva e doença de Alzheimer

Meta-análise publicada em 2010 ⁽³²⁾ incluiu seis estudos longitudinais que avaliaram a importância da obesidade como fator adjunto independente para a doença de Alzheimer. Ao todo, incluiu mais de dezenove mil pacientes seguidos por até 36 anos e concluiu que o excesso de tecido adiposo aumenta o risco deste tipo de demência. Os achados foram consistentes com a hipótese de que a base patogênica da doença de Alzheimer começa anos antes da manifestação clínica.

Revisão sistemática que avaliou dados publicados de 2000 a 2012, relacionados à disfunção executiva e obesidade em crianças e adolescentes, mostrou que todos os 31 artigos compilados evidenciaram relação inversa entre excesso de peso e função executiva, até mesmo depois de controlados os desempenhos na função cognitiva global ⁽⁵³⁾. Em 2013 foi publicada outra revisão sistemática de sete estudos prospectivos, com seguimento mínimo de cinco anos, e a obesidade na meia-idade foi associada à disfunção cognitiva com o avançar da idade. ⁽⁷²⁾

Estudo transversal com 2.519 crianças e adolescentes, com idade de 8 a 16 anos, mostrou que quanto maior o IMC maior a presença de disfunção cognitiva, mesmo após ajustados os fatores confundidores como estrato social dos pais, prática de esportes, horas que passavam assistindo televisão, perfil lipídico e pressão arterial⁽⁴⁾. Freidl *et al* avaliaram 141 adolescentes com idade entre 13 e 18 anos e IMC médio de 48,19 kg/m², e encontraram uma relação inversa entre IMC e o desempenho no *Wechsler Abbreviated*

Scale of Intelligence (WASI). O WASI é utilizado para avaliação breve do Quociente de Inteligência (QI), que dá uma estimativa da função cognitiva como um todo. ⁽⁷³⁾

Entre 1996 e 2001, 2.223 indivíduos com idade de 32 a 62 anos foram seguidos e submetidos a testes para avaliação da função executiva no início e no final do seguimento. Nos dois pontos avaliados, os indivíduos com maior IMC tiveram pior desempenho nos testes. Essa associação persistiu depois do ajuste para idade, sexo, nível educacional e atividade física. ⁽⁵⁾

A obesidade como fator de risco independente para declínio da função cognitiva também foi evidenciada em estudo com “super-obesos”, indivíduos com IMC acima de 50 kg/m^2 ⁽⁷⁾. Testes neuropsicológicos foram aplicados em 68 obesos candidatos à cirurgia bariátrica como parte da avaliação pré-operatória. Eles tiveram desempenho ruim em grande número dos testes, principalmente naqueles que avaliam função executiva, dentre eles o Teste da Classificação de Cartas de *Wisconsin* (WCST), o teste Figura Complexa de Rey e o *Trail Making Test* (TMT).

Davis *et al* ⁽⁷⁴⁾ avaliaram a função executiva relacionada à tomada de decisão, que é vinculada à alimentação e ao estado emocional, por meio do *Iowa Gambling Task*. Foram estudadas 41 mulheres com idade média de 28,5 anos ($\pm 5,6$), com IMC que variou de 17,3 a $45,4 \text{ kg/m}^2$, e encontraram relação inversa altamente significativa entre peso e desempenho no teste.

Waldstein & Katzel ⁽⁷⁵⁾ avaliaram 90 indivíduos com idade entre 54 e 81 anos, dentre os quais 40% tinham sobrepeso e 29% eram obesos, e encontraram uma relação inversa entre grau de adiposidade e a habilidade do controle inibitório. A medida do controle inibitório sobre estímulos visuo-verbais para avaliar a função executiva foi avaliada através do Teste *Stroop* de Cores.

No *Health Aging and Body Composition Study* ⁽⁷⁶⁾ foram avaliados 2.949 homens, com idade média de 74 anos, através do *Modified Mini Mental Status Exam* (3MS) e dosados marcadores de atividade inflamatória, IL-6 e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). Os indivíduos foram seguidos por cinco anos e foi possível demonstrar que os pacientes com síndrome metabólica e altos níveis de citocinas inflamatórias tinham maior probabilidade de desenvolver disfunção cognitiva. No *Sacramento Area Latino Study of Aging Study* ⁽⁷⁷⁾, 1.624 hispânicos idosos foram seguidos por três anos e avaliados com o teste 3MS e o *Delayed Word-List Recall*. Os pacientes com síndrome metabólica tiveram declínio de 0,4 pontos por ano no 3MS, depois da análise multivariada e ajuste para idade, sexo, nível educacional, depressão, história pregressa de acidente vascular cerebral e uso de álcool. No *Longitudinal Aging Study Amsterdam* ⁽⁷⁸⁾ foram avaliados o desempenho nos testes de memória, a velocidade de processamento de informação e o 3MS de 1.183 indivíduos com idade de 65 a 88 anos. O desempenho foi menor no grupo com síndrome metabólica e maior atividade inflamatória.

Entretanto, nem todos os estudos mostram que obesidade é fator de risco para doença de Alzheimer, principalmente quando são avaliados indivíduos com idade avançada. Quando 599 indivíduos com mais de 85 anos foram avaliados através de testes neuropsicológicos da função cognitiva, atenção, velocidade de processamento das informações, memória e depressão, foi encontrada forte associação entre perda de peso e declínio cognitivo mais acelerado. Isso se deve, provavelmente, ao fato de que, se essas pessoas chegaram aos 85 anos em boas condições é por que são pessoas menos susceptíveis a problemas cognitivos, e a perda de peso refletiria a presença de degenerações das funções neurológicas e do estado geral. ⁽⁷⁹⁾ É comum acontecer a perda de peso num estágio pré-demencial ⁽⁸⁰⁾.

Além das evidências de desempenho ruim em testes neuropsicológicos, já foram encontradas alterações na morfologia e na atividade cerebral de obesos. Estudo com 114 indivíduos, com idade média de 54,2 anos, por meio de ressonância nuclear magnética, mostrou que quanto maior o IMC, menor o volume cerebral e a quantidade de substância cinzenta ⁽⁶⁾. As principais regiões que apresentam redução da substância cinzenta em obesos são o córtex pré-frontal ⁽⁸¹⁾ e o hipocampo ⁽⁸²⁾. Outro estudo realizado com 30 obesos com IMC médio de 33 kg/m² e 16 indivíduos de peso normal (IMC médio 22,2 kg/m²) mostrou por ressonância nuclear magnética que os obesos têm mais substância branca que os magros em várias regiões cerebrais: giro temporal superior, médio e inferior; giro fusiforme; giro para hipocampal; tronco cerebral e cerebelo. Quanto maior a relação cintura-quadril, maior o volume da substância branca por região. ⁽⁸³⁾

A diminuição da função executiva acontece mesmo em obesos saudáveis e ela tem seu centro de controle, em parte, na atividade metabólica do córtex pré-frontal ⁽⁷⁹⁾. Vinte e um indivíduos saudáveis, com idade média de 34 anos e IMC que variou de 19 a 37 kg/m², foram estudados através de PET-¹⁸FDG ⁽⁸¹⁾. O resultado foi uma relação inversa entre atividade cerebral e peso corporal, particularmente na região de córtex pré-frontal. A queda do metabolismo do córtex pré-frontal pode refletir alteração na atividade dopaminérgica. A dopamina é um dos neurotransmissores que modulam a atividade pré-frontal. Estudos em pessoas saudáveis evidenciaram correlação entre a síntese de dopamina no núcleo estriado e o desempenho em testes cognitivos ligados ao córtex pré-frontal, com perda dos marcadores de levodopa nos indivíduos com pior desempenho nos testes que avaliaram a função executiva. ⁽⁸¹⁾

1.6 Mecanismos implicados na associação entre obesidade e doença de Alzheimer

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a associação entre obesidade e a doença de Alzheimer. Estes mecanismos incluem fatores dietéticos, sedentarismo, além de fatores intrínsecos à obesidade como resistência insulínica, inflamação/estresse oxidativo, hiperleptinemia e, apneia do sono.

1.6.1 Fatores dietéticos

Alimentos com alto teor de gordura geram dislipidemia, estresse oxidativo, aumentam a produção de beta-amilóide e podem estar associados à doença de Alzheimer ^(84, 85). Além disso, diminuem o fator de crescimento insulínico (IGF-1) ⁽⁸⁵⁾ que está envolvido na neurogênese e têm papel neuroprotetor contra o beta-amilóide ⁽⁸⁶⁾. Estudo que comparou a alimentação de indivíduos com doença de Alzheimer e indivíduos saudáveis mostrou que os acometidos pela doença seguiram ao longo da vida um padrão rico em alimentos processados, manteiga, produtos ricos em gordura, ovos e açúcar refinado ⁽⁸⁷⁾, que são alimentos com alta densidade energética associados à obesidade ⁽⁸⁸⁾. Por sua vez, os indivíduos saudáveis tiveram alimentação rica em grãos e vegetais. Recente meta-análise ⁽⁸⁹⁾ mostrou que a dieta do mediterrâneo, caracterizada por alto consumo de frutas, vegetais, cereais e legumes e baixo consumo de gorduras saturadas, moderado consumo de peixes, derivados do leite e álcool na forma de vinho, está associada a menor risco de doença de Alzheimer.

1.6.2 Sedentarismo

Os indivíduos obesos são mais sedentários e há a hipótese de que a obesidade causaria prejuízo da função cognitiva por determinar uma necessidade maior de fluxo sanguíneo para o resto do corpo, com redução do fluxo cerebral ⁽⁷⁾. A avaliação de 1.927 pessoas com idade média de 56,4 anos e IMC médio de 26,4 kg/m² mostrou relação positiva entre intensidade da atividade física praticada por semana e o desempenho nos testes neuropsicológicos. Acredita-se que quanto maior a intensidade da atividade física, maior a capacidade do sistema cardiovascular, determinando maior fluxo sanguíneo e oxigenação cerebrais. ⁽⁹⁰⁾

1.6.3 Fatores intrínsecos à obesidade

1.6.3.1 Resistência insulínica

A obesidade, particularmente visceral, está associada à resistência à ação da insulina e hipersinsulinemia ⁽⁹¹⁾. A enzima que degrada a insulina é a uma das que metabolizam o beta-amilóide e isso sugere que sua função está desviada para metabolizar o excesso de insulina, quando há hiperinsulinemia, podendo resultar em acúmulo de beta-amilóide e maior risco para doença de Alzheimer ⁽⁸²⁾ (**Figura 4**). Já foi demonstrado que ratos com resistência insulínica periférica têm maior formação de placas de amilóide ⁽⁵⁾. Além disso, a resistência insulínica está associada com aumento de ácidos graxos livres, inflamação (aumento de fator de necrose tumoral e interleucina-6) e estresse oxidativo,

que determinam a diminuição do *clearance* do beta-amilóide no sistema nervoso central⁽⁹²⁾.

A insulina entra no cérebro por mecanismo saturável através da barreira hematoencefálica mediado por um receptor. O receptor de insulina é expresso em várias regiões cerebrais e tem papel importante na sobrevivência do neurônio e na neurotransmissão excitatória e inibitória necessárias para a função celular.⁽⁹³⁾ O estado de hiperinsulinemia periférico, geralmente presente na obesidade, provoca diminuição do número de receptores de insulina (*downregulation*) no sistema nervoso central.⁽⁹⁴⁾ Além da IL-6, outros produtos inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo, como TNF- α e IL-1 β , podem atravessar a barreira hematoencefálica⁽⁹⁵⁾ e contribuir com o defeito neuronal da sinalização da insulina (resistência insulínica central) presente na doença de Alzheimer⁽⁹⁶⁾. A diminuição da ação da insulina no sistema nervoso central pode contribuir com o transporte de beta-amilóide do intra para o extra-celular, que está envolvido na patogênese da doença de Alzheimer,⁽⁹⁷⁾ (**Figura 3**).

Fonte: Modificada pelo autor ⁽⁹⁸⁾

Figura 3. Efeitos da resistência insulínica e hiperinsulinemia periféricas sobre a insulina no sistema nervoso central, a enzima que degrada a insulina (EDI) e o beta-amilóide

1.6.3.2 Leptina

O tecido adiposo é o maior órgão endócrino do corpo humano e secreta hormônios, citocinas e fatores de crescimento, que interagem com vasos sanguíneos, atravessam a barreira hematoencefálica e influenciam a homeostase cerebral ⁽⁹⁹⁾. O tecido adiposo, por si só, é capaz de alterar o funcionamento cerebral ⁽⁷⁾. A leptina, por exemplo, produzida em quantidade proporcional à massa adiposa, tem importante efeito neuroprotetor ⁽⁸²⁾. No entanto, acredita-se que na obesidade ocorra resistência à ação da leptina no sistema nervoso central ⁽¹⁰⁰⁾

Ratos *knockout* para leptina têm morfologia e função do hipotálamo alterada e comprometimento cognitivo ^(5, 82). Da mesma forma, roedores resistentes à leptina apresentam redução da excitabilidade neuronal no hipocampo, com redução da memória espacial. ⁽¹⁰¹⁾ Em humanos, a reposição de leptina recombinante em pacientes com mutação do gene da leptina induz perda de peso e melhora do desempenho neurocognitivo. ⁽¹⁰²⁾ A leptina também tem sido associada à produção e acúmulo do beta-amilóide. Quando células de ratos e de humanos da linhagem neuroblástica foram tratadas *in vitro* por duas a cinco horas com 100 ou 400 ng/mL de leptina houve inibição da produção de beta-amilóide nas culturas de células. ⁽¹⁰³⁾

1.6.3.3 Inflamação e estresse oxidativo

A IL-6, também produzida pelo tecido adiposo, modula diretamente a atividade cerebral atravessando a barreira hematoencefálica, ou indiretamente através do nervo vago ⁽¹⁰⁴⁾ e está envolvida na patogênese da doença de Alzheimer ⁽¹⁰⁵⁾. Ratos transgênicos

com altos níveis de interleucina-6 apresentam comprometimento da plasticidade sináptica manifestado por impedimento do aprendizado ⁽¹⁰⁶⁾. A avaliação de 779 homens e mulheres com idade de 70 a 79 anos mostrou que valores mais altos de interleucina-6 no plasma estão associados a pior desempenho cognitivo, independentemente do estrato social, das condições de saúde e dos hábitos desses indivíduos. No seguimento de dois anos, apenas aqueles com níveis mais altos de interleucina-6 tiveram declínio cognitivo significativo. ⁽¹⁰⁷⁾ O tecido adiposo também produz TNF- α ⁽¹⁰⁾, que tem efeito neurotóxico por antagonizar a atividade neurotrófica do IGF-1 ⁽¹⁰⁸⁾, além de colaborar com a resistência à ação da insulina ⁽⁹⁵⁾. Valores aumentados de proteína C reativa também estão associados a declínio cognitivo, principalmente função executiva e em indivíduos portadores do alelo ApoE ϵ 4 ⁽¹⁰⁹⁾.

1.6.3.4 Hiper cortisolismo funcional

Na obesidade, é descrito aumento do *clearance* metabólico do cortisol, que levaria a um maior estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, determinando um hiper cortisolismo funcional ⁽¹¹⁰⁾. A obesidade submete o organismo a um estresse crônico e, embora ainda não haja uma clara compreensão sobre os efeitos deste estado no cérebro, acredita-se que as adaptações deletérias do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal produzem disfunção hipocampal ⁽¹¹¹⁾. O hiper cortisolismo funcional na obesidade pode determinar a apoptose de neurônios, diminuição das sinapses e atrofia cerebral ⁽²⁾. Além disso, o cortisol reduz a quantidade de glicose transportada através da barreira hematoencefálica prejudicando a atividade cerebral ⁽⁴⁹⁾.

1.6.3.5 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

A SAOS tem maior prevalência em obesos do que na população geral ⁽¹¹²⁾, e também afeta a oxigenação cerebral. É caracterizada por roncos, obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) das vias aéreas superiores, e está associada à dessaturação da oxihemoglobina, interrupção e fragmentação do sono. ⁽¹¹³⁾ Dezesesseis indivíduos com SAOS e IMC médio de 31,7 kg/m² foram avaliados através de ressonância magnética nuclear, sendo encontrada redução global da substância cinzenta cerebral, do hipocampo direito e caudado direito e esquerdo. ⁽¹¹⁴⁾

1.7 Efeito da perda de peso sobre o cérebro

Com relação ao tratamento clínico da obesidade, a restrição calórica por três meses, em indivíduos de 50 a 80 anos e IMC médio de 28 kg/m², resultou em redução da resistência insulínica, redução dos níveis de interleucina-6 e aumento de 20 % no desempenho em testes que avaliaram memória. ⁽¹¹⁵⁾ Um estudo recente ⁽⁸³⁾ avaliou 16 pacientes obesos submetidos a uma dieta com muito baixa caloria por seis semanas, com perda média de 3,5 kg, e mostrou, através de ressonância nuclear magnética redução global de substância branca cerebral com preservação da substância cinzenta.

Por outro lado, a aplicação de testes neuropsicológicos em 14 indivíduos saudáveis com idade de 23 a 42 anos e IMC médio de 31,5 kg/m², antes e após 15 semanas de uma dieta restritiva (50% das necessidades calóricas), com perda de 12,3±5,5 kg, mostrou que demoravam mais para concluir os testes, sem diminuição da atenção, da resposta motora e da memória. ⁽¹¹⁶⁾

Com relação ao tratamento cirúrgico da obesidade, 109 obesos submetidos à cirurgia bariátrica, avaliados 12 semanas após o procedimento cirúrgico, tiveram melhora da memória e do desempenho nos testes neuropsicológicos quando comparados com obesos não operados. ⁽¹¹⁷⁾ Os pesquisadores desse estudo defenderam a necessidade de novas investigações para avaliar mudanças funcionais e morfológicas através de neuroimagem após a cirurgia bariátrica. Alosco *et al* ⁽¹¹⁸⁾ mostraram a permanência do benefício da cirurgia bariátrica sobre a cognição até 48 meses após o procedimento e, na opinião deles, esses achados sustentam a noção de que a disfunção cognitiva relacionada à obesidade pode ser pelo menos parcialmente revertida após a cirurgia bariátrica.

2 Hipóteses

- 2.1 **H1:** Obesos apresentam diferenças de metabolismo cerebral quando comparados a indivíduos de peso normal.
- H0:** Obesos e indivíduos de peso normal são semelhantes quanto ao metabolismo cerebral.
- 2.2 **H1:** Obesos apresentam piores desempenhos do que as pessoas de peso normal em testes neuropsicológicos que abordam a função cognitiva
- H0:** Obesos e indivíduos de peso normal são semelhantes quanto à função cognitiva.
- 2.3 **H1:** Após a cirurgia bariátrica ocorre mudança no metabolismo cerebral dos obesos.
- H0:** O metabolismo cerebral dos obesos não se modifica após a cirurgia bariátrica.
- 2.4 **H1:** Após a cirurgia bariátrica os obesos apresentam melhora do desempenho em testes neuropsicológicos que avaliam a função cognitiva.
- H0:** A função cognitiva dos obesos não melhora após a cirurgia bariátrica.
- 2.5 **H1:** A diferença do metabolismo cerebral entre obesos e indivíduos de peso normal está relacionada a diferenças em parâmetros metabólicos e inflamatórios.
- H0:** A diferença do metabolismo cerebral entre obesos e indivíduos de peso normal não tem vinculação com parâmetros metabólicos e inflamatórios.

2.6 **H1:** A mudança do metabolismo cerebral dos obesos após a cirurgia bariátrica é acompanhada de modificações nos parâmetros metabólicos e inflamatórios.

H0: A mudança do metabolismo cerebral não é acompanhada de modificações em exames laboratoriais.

2.7 **H1:** O metabolismo cerebral dos obesos após a perda de peso induzida por cirurgia bariátrica fica semelhante ao metabolismo cerebral de indivíduos de peso normal.

H0: A diferença de metabolismo cerebral entre obesos operados e indivíduos de peso normal permanece inalterada.

3 Objetivos

- 3.1. Avaliar o impacto da perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica sobre metabolismo cerebral e função cognitiva de obesos

- 3.2. Correlacionar metabolismo cerebral e função cognitiva antes e após a cirurgia bariátrica com marcadores metabólicos e inflamatórios.

4 Métodos

O estudo realizado foi observacional e analítico com 33 mulheres, sendo 17 mulheres obesas e 16 mulheres de peso normal. É sabido que homens e mulheres apresentam diferenças neuroanatômicas que poderiam influenciar na análise dos dados dos exames de PET-¹⁸FDG. A opção pelo sexo feminino foi devido à frequência maior de mulheres entre os candidatos à cirurgia bariátrica. Todas foram pareadas por idade e número de anos de educação formal. Os participantes de ambos os grupos são pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA – CAPPesq do HC-FMUSP, protocolado sob o número 0352/10 (**Apêndice 1**).

4.1 Sujeitos

Amostra de obesas: constituída por obesas severas ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), que foram selecionadas aleatoriamente dentre o grupo que formava a lista de espera para o procedimento cirúrgico no Ambulatório da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Conforme as pacientes eram chamadas pela secretária do serviço para participarem das palestras com enfermeira, psicóloga, nutricionista, assistente social e a equipe de cirurgões, que rotineiramente antecedem o tratamento cirúrgico, eram abordadas individualmente e convidadas a participarem da pesquisa. De 80 pacientes abordadas, 17 preencheram os critérios de seleção e concordaram em participar.

Amostra de pacientes eutróficas: constituída por pacientes com IMC de 18,5-25 kg/m², ou seja, de peso normal, que nunca tiveram sobrepeso/obesidade, selecionadas de variados ambulatorios de especialidades do HC-FMUSP, que foram pareadas por idade e por anos de educação formal com as pacientes obesas. Das 41 pacientes abordadas, 16 preencheram os critérios de seleção e concordaram em participar do estudo.

Critérios de seleção

Todas as participantes deveriam se enquadrar em um dos grupos acima conforme o peso além de preencherem os seguintes critérios:

a) Critérios de inclusão:

- Idade de 18 a 60 anos.

b) Critérios de exclusão:

- Diabetes mellitus tipo 2
- História pregressa de doença neurológica ou injúria
- História pregressa de trauma crânio-encefálico moderado ou severo (> 10 minutos de perda da consciência)
- Doença psiquiátrica severa, atual ou prévia
- Abuso atual ou passado de drogas ou álcool
- Insuficiência renal crônica, hepatopatia, doença reumatológica conhecida.
- Hipotireoidismo descompensado.
- Uso de corticóide ou medicação psicotrópica (nos últimos três meses)
- Gravidez ou intenção de engravidar no primeiro ano após a cirurgia bariátrica.

- Excesso de peso (> 150 kg) que não permita a realização dos exames complementares (PET- ^{18}FDG)
- Pais com doença de Alzheimer ou demência antes dos 70 anos
- Déficit auditivo e/ou visual que prejudique a comunicação
- Dificuldade em entender o estudo e/ou recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 Instrumentos de avaliação

4.2.1 *Positrons emission tomography* (PET): Foi utilizado para avaliação do metabolismo cerebral (metabolismo glicolítico cerebral regional). Para aquisição das imagens as pacientes foram inicialmente submetidas a uma injeção intravenosa com o marcador radiofármaco ^{18}FDG , na dose: 370MBq (10mCi). A seguir, permaneceram por 60 minutos em decúbito dorsal, em quarto silencioso, com iluminação reduzida, mínimos ruídos ambientais; e instruídas a permanecerem de olhos fechados. Sessenta minutos após a injeção, as imagens metabólicas de PET foram adquiridas em equipamento PET/CT Biograph(CTI/ Siemens, Knoxville, TN, USA). As imagens foram adquiridas durante 15 minutos utilizando protocolo 3D padronizado para cérebro (matriz = 256×256 , zoom = 2.5 e tamanho do pixel = 1.04 mm). As imagens foram reconstruídas pelo método OSEM (seis iterações e 16 subconjuntos) e filtradas com filtro Gaussiano de 5 mm. Os estudos foram corrigidos para o espalhamento, atenuação e decaimento.

Posteriormente, as imagens foram arquivadas em formato DICOM para análise quantitativa.

Processamento das imagens

No pré-processamento, as imagens foram convertidas do padrão NIFTI, por meio da utilização do programa "dcm2niigui" (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/>). Após a conversão realizou-se a transformação das imagens que estavam inicialmente orientadas pela convenção radiológica (hemisfério cerebral esquerdo representado no lado direito da imagem e vice-versa) para convenção neurológica (hemisfério cerebral esquerdo representado no lado esquerdo da imagem e vice-versa). Foi definida a comissura anterior como o ponto de origem ($x=0$, $y=0$, $z=0$), de acordo com o Atlas de Talarach & Tournoux ⁽¹¹⁹⁾, e em seguida, as imagens foram alinhadas em planos paralelos à linha que une as comissuras anterior e posterior.

As imagens, orientadas e convertidas, foram processadas por meio do software *Statistical Parametric Mapping* ⁽¹²⁰⁾, versão 2008 (SPM8).

Primeiramente, as imagens foram normalizadas espacialmente através do *template* de PET, com base no modelo do Instituto Neurológico de Montreal (MNI), do próprio diretório do SPM8. A normalização consiste no alinhamento e transformação “elástica” para o mesmo espaço anatômico padronizado de acordo com o Atlas Estereotático de Talarach & Tournoux. Esta etapa tem o objetivo de amenizar as diferenças volumétricas (por exemplo, decorrentes do peso) e anatômicas (por exemplo, giros e sulcos) entre os indivíduos. A aplicação de deformação elástica aos volumes cerebrais permite que um mesmo voxel de cada estudo corresponda à mesma localização, ou seja, a mesma coordenada x , y , z . As imagens normalizadas foram re-amostradas utilizando interpolação linear, produzindo voxels de tamanho $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Posteriormente, realizou-se a suavização das imagens, que tem a função de eliminar diferenças existentes nas bordas dos giros corticais entre os sujeitos de pesquisa que

poderiam se comportar como fatores confundidores na análise estatística. Para tanto, foi utilizado um filtro Gaussianoisotrópico de 8mm para eliminação destes fatores e também dos ruídos provocados pelo próprio equipamento utilizado, aumentando a relação sinal/ruído.

4.2.2 Avaliação neuropsicológica: A bateria de testes neuropsicológicos foi composta por testes que avaliam as mais variadas funções atencionais e executivas. Os testes foram selecionados com base nos estudos citados anteriormente que relacionam obesidade e disfunção cognitiva. Os testes neuropsicológicos selecionados foram:

4.2.2.1 Figura complexa de Rey ^(121, 122): Este teste consiste na cópia de uma figura geométrica composta de diversos estímulos integrados que compõem uma única figura complexa. Os sujeitos são instruídos a realizar a cópia desta figura em uma folha de papel. No decorrer da tarefa (a cada minuto), o examinador troca a cor do lápis do examinando. Esta substituição é uma adaptação da aplicação tradicional deste teste que foi criado para a investigação das capacidades de práxis construtiva e, desta forma, permite que o examinador posteriormente reproduza cada passo eleito pelos sujeitos para a construção da figura e, com isso, torna-se também um paradigma de investigação das capacidades de planejamento.

4.2.2.2 Teste de classificação de cartas de Wisconsin ⁽¹²³⁾: Este é um teste que utiliza 64 cartões de papel com quatro tipos de figuras diferentes (triângulo, quadrado, círculo e cruz), em quatro cores diferentes e dispostos de uma a quatro figuras por cartão. Frente a quatro cartas-modelo, os sujeitos de pesquisa são instruídos a classificar cada uma das cartas do monte de 64 cartas, sendo que o examinador lhe diz apenas se está certo ou

errado. Sem que o sujeito da pesquisa saiba explicitamente, o examinador aceita como corretas apenas as cartas que preenchem uma determinada condição (por exemplo, combinação de cor) e após a classificação correta de 10 cartas consecutivas, o examinador muda o critério sem aviso prévio. Este teste fornece o número de categorias apreendidas e completadas, número total de acertos, número de erros perseverativos e perdas de *set* e se comporta como um paradigma de investigação das capacidades de formação de conceitos e flexibilidade mental.

4.2.2.3 *Teste Stroop de cores* ⁽¹²⁴⁾: Este teste utiliza 3 cartões de papel com 24 estímulos cada um: no primeiro constam retângulos pintados de quatro cores diferentes; no segundo constam palavras sem significado específico, escritas nas mesmas cores e ordem do cartão anterior; no terceiro constam os nomes das cores presentes nos demais cartões, porém escritas em cores diferentes das dos nomes, respeitando a mesma sequência dos outros cartões. No primeiro cartão, os sujeitos são instruídos a falarem as cores, respeitando a ordem da esquerda para a direita e de cima para baixo (como se lê um livro). Nos demais cartões são instruídos a continuar dizendo as cores e não lerem as palavras. Este teste fornece o tempo total de execução de cada etapa, em segundos, e o número de erros e se comporta como um paradigma de investigação das capacidades de controle inibitório a partir de estímulos visuo-verbais.

4.2.2.4 *Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT)* ⁽¹²⁵⁾: Consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A), que é lida em voz alta para o sujeito com um intervalo de um segundo entre as palavras por cinco vezes consecutivas, cada uma delas seguida por um teste de evocação imediata. A ordem de apresentação das palavras é fixa em todas as tentativas. Após a quinta tentativa, uma lista de interferência, também de 15

palavras (lista B) é apresentada, sendo seguida de um teste de lembrança dessa lista. Em seguida, pede-se ao sujeito que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja reapresentada. Depois de um intervalo de 20 a 30 minutos o sujeito deve se lembrar das palavras da lista A. Finalmente, é avaliada a memória de reconhecimento, apresentando-se uma lista de 50 palavras que contém todos os itens das listas A e B e mais 20 palavras, que são fonética e semanticamente semelhantes às daquelas das listas A e B. Este teste mede a memória recente, a aprendizagem, a suscetibilidade à interferência, a retenção após outras atividades e a memória de reconhecimento.

4.2.2.5 Iowa Gambling Task ⁽¹²⁶⁾: Consiste em uma simulação de um jogo de cartas envolvendo perdas e ganhos de dinheiro fictício. É solicitado ao probando que efetue escolhas de cartas que estão dispostas entre quatro montes (A, B, C e D). O probando deve retirar uma carta de cada vez, podendo alternar entre as pilhas da forma que quiser. Cada vez que o probando vira uma carta recebe uma recompensa monetária em dinheiro simbólico. No entanto, em algumas ocasiões, sem que possa prever quando, também será punido e deverá pagar uma determinada multa. O probando começa o jogo com \$ 2000,00 e deve procurar ganhar o máximo de dinheiro que conseguir. Para isso deve aprender a escolher mais cartas dos montes que apresentam melhor relação de custo benefício, o que só pode ser analisado na medida em que faz escolhas nos diferentes montes. O esquema de recompensa e punição de cada monte é pré-determinado. Esse teste avalia as habilidades de tomada de decisões a partir da simulação de uma situação da vida real.

4.2.2.6 Teste de identificação de figuras familiares (MFFT-20) ⁽¹²⁷⁾: É composto de 20 itens e em cada um deles há a presença simultânea de um modelo de desenho familiar e seis opções diferentes, sendo apenas uma igual ao modelo. Durante a aplicação do teste,

para cada item anota-se a latência de resposta até a primeira escolha. Se a primeira escolha for incorreta, é solicitado ao probando que encontre o item correto em quantas tentativas forem necessárias. Esse teste avalia a variação individual no modo de perceber, recordar e pensar, ou nas formas distintas de aprender, armazenar, transformar e usar informação. Ele avalia a relação entre hesitação e precipitação. Os sujeitos são considerados eficientes quando investem pouco tempo e cometem poucos erros; e ineficientes quando investem muito tempo, mas, mesmo assim, cometem muitos erros.

4.2.2.7 Quociente de Inteligência (WASI) ⁽¹²⁸⁾: É um instrumento composto de quatro subtestes: *vocabulário*, *cubos*, *semelhanças* e *raciocínio matricial*, que avaliam vários aspectos cognitivos, como conhecimento verbal, processamento de informação visual, raciocínio espacial e não verbal, inteligência fluída e cristalizada. O subteste *vocabulário* possui quatro itens apresentados em forma de figuras e 38 itens representados por palavras. No subteste *cubos* o examinando utiliza cubos coloridos para produzir até 13 figuras de duas cores, sendo que há um tempo limite para cada montagem. O subteste *semelhanças* tem como objetivo identificar figuras semelhantes, nos primeiros quatro itens, ou explicar como dois objetos ou conceitos se parecem. No subteste *raciocínio matricial* uma parte de cada figura (item) está faltando, e o examinando deverá completá-la dizendo qual das cinco opções de respostas é a correta.

4.2.2.8 Teste das Trilhas (*Trail Making Test*) ⁽¹²⁹⁾: O teste é aplicado nas formas A e B. Em ambas é apresentado um treino curto. Na forma A o treino consiste em oito círculos com números cardinais. O teste em si possui 25 círculos, numerados de 1 a 25, distribuídos ao acaso, que devem ser unidos em uma linha contínua, ou seja, sem o examinando tirar o lápis do papel. Ou seja, deve-se pedir ao examinando que *ligue os*

números na ordem crescente sem tirar o lápis do papel. Na forma B 13 números e 12 letras, devem ser unidos alternadamente (1-A; 2-B, etc). A forma B também possui um treino que tem início com 1-A e segue até 4-B, ou seja, é pedido ao examinando que faça os pares número e letra, conforme a sequência. É relevante que ambos os testes tenham as indicações de início e fim nos círculos correspondentes. O teste é encerrado após três erros ou cinco minutos. Serve para avaliação de automonitorização e orientação visuo-espacial para sequências simples e alternadas.

4.2.2.9 Dígitos direto e indireto (WMS-III-Wechsler) ⁽¹³⁰⁾: Diversas sequências numéricas são apresentadas oralmente ao sujeito que deve repeti-las literalmente no subteste Dígitos Direto (DD) e, em ordem inversa no subteste Dígitos Indireto (DI). O teste avalia a sustentação da atenção e o controle mental para estímulos áudio-verbais.

4.2.3 Dosagem da interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no plasma: A dosagem de IL-6 utiliza o Kit comercial *Quantikine HS ELISA High Sensitivity*, marca R&D. Esse procedimento emprega a técnica de ensaio imunoenzimático do tipo “sanduíche”, no qual um anticorpo monoclonal específico para IL-6, por exemplo, recobre os poços de uma placa microtitulação. Ao adicionarmos a curva padrão e as amostras biológicas dentro dos poços, a IL-6 presente nelas se ligará ao anticorpo imobilizado. Em seguida, o conjunto é incubado por duas horas em temperatura ambiente, sob agitação orbital (500 rpm). O passo seguinte é lavá-lo para remover as substâncias que não se ligaram. Então, adiciona-se o anticorpo Anti-IL-6 policlonal conjugado com fosfatase alcalina e incuba-se por duas horas em temperatura ambiente, sob agitação orbital (500 rpm). O material é lavado novamente e adiciona-se a solução de amplificação nos poços; a cor desenvolvida será proporcional à quantidade de IL-6

presente na amostra. A reação é interrompida com a adição de ácido sulfúrico 2N. A densidade óptica é determinada submetendo-se à leitura em espectrofotômetro de microplacas, utilizando comprimento de onda de 690 nm. Da mesma forma é realizada a medida do TNF- α . A IL-6 e o TNF- α foram determinados através de ensaio com valores de referência de 0,429-8,87 pg/mL e 0,0-2,139 pg/mL, respectivamente.

4.2.4 Exames bioquímicos: O hemograma foi determinado por impedância combinada e fluxo citométrico (Cell Dyn 3700, Abbott). A concentração de glicose plasmática foi determinada por método enzimático colorimétrico com valores de referência entre 70 e 99 mg/dl. A insulinemia foi medida por eletroquimioluminescência com valores de referência entre 2,6 a 24,9 uU/ml. Glicemia e insulina foram usadas para calcular o *Homeostasis Assessment* – HOMA-IR, método utilizado para avaliar a resistência insulínica e calculado como: $\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia } (\text{mmol/l}) / 22,5$; para isso os resultados da glicemia (mg/dl) foram multiplicados por 0,05551⁽¹³¹⁾. Para dosagem dos lípides foi utilizado método enzimático colorimétrico com valores de referência de: menor que 200 mg/dl para colesterol total, menor que 130mg/dl para colesterol LDL, maior que 65mg/dl para colesterol HDL e menor que 150mg/dl para triglicerídeos. A PCRus foi determinada por nefelometria com valores de referência menor ou igual a 3 mg/l.

4.2.5 Duração da obesidade: Considerado o intervalo de tempo relatado pela paciente desde o início do ganho de peso até o momento.

4.2.6 Comorbidades: Foi considerada hipertensa ou dislipidêmica a paciente que informava ser portadora dessas doenças, em tratamento no momento da entrevista clínica.

4.3 Procedimento experimental

A partir da convocação das obesas que compunham a lista de espera para cirurgia bariátrica do HC-FMUSP para participarem das palestras educativas que antecedem o procedimento, eram convidados sujeitos com potencial para participar da pesquisa. O convite aconteceu através de contato telefônico, durante o qual era aplicada uma entrevista breve, contendo principalmente perguntas que incluíam os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Em seguida, era marcada uma entrevista médica, na qual as pacientes foram informadas dos detalhes dos procedimentos a serem realizados; elas assinavam o TCLE, eram coletados dados demográficos, antropométricos e clínicos (peso, altura, escolaridade, tempo de obesidade, comorbidades, medicações). O peso corporal foi aferido com utilização de uma balança digital Filizola®, com capacidade máxima de 500 kg, com graduações de 100 em 100 gramas, estando as participantes descalças e com roupas leves. A altura foi determinada por meio de um estadiômetro, graduado em centímetro, estando elas descalças, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente. Após a entrevista clínica as pacientes realizaram exames de bioquímica no Laboratório Central do HC-FMUSP. Nesse primeiro contato era agendada a avaliação neuropsicológica e a PET-¹⁸FDG, com intervalo máximo de quatro semanas entre as mesmas. Nas obesas a avaliação neuropsicológica e a PET-¹⁸FDG foram realizadas antes e seis meses após a cirurgia. E o grupo de pacientes eutróficas realizou a avaliação neuropsicológica e o PET-¹⁸FDG apenas uma vez.

A avaliação neuropsicológica foi realizada no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, por equipe de três psicólogas com experiência em testes neuropsicológicos, que revezavam na aplicação dos mesmos.

As PET- ^{18}F FDG foram realizadas entre 7 e 9 horas da manhã, após pelo menos oito horas de jejum, sob condições basais, ou seja, sem estímulo visual ou sonoro. Após punção venosa em antebraço, eram coletados 15 ml de sangue, que eram armazenados em tubos heparinizados e transportados até o Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração – Incor/HC-FMUSP. Ao chegar ao laboratório o material era centrifugado a 1500 rotações por minuto por 5 minutos a 20°C. As alíquotas de plasma foram estocadas em freezer a 70°C negativos, para dosagem de interleucina-6 e TNF- α , que foram medidos em um só tempo, após a finalização de todas as coletas antes e após a cirurgia. Pela punção venosa era injetado o ^{18}F FDG. A paciente permanecia por 60 minutos em ambiente escuro, calmo e relativamente silencioso. Após esse tempo, era encaminhada ao equipamento para aquisição das imagens, que durava 15 minutos. As imagens foram salvas em *digital versatile disc* (DVD) para arquivamento.

4.4 Procedimento cirúrgico

A técnica cirúrgica utilizada em todas as pacientes operadas foi a gastroplastia redutora em Y de Roux, (GRYR) por via aberta (**Figura 4**). No pós-operatório as pacientes receberam como reposição padrão: 1) Polivitamínico 30 gotas por dia (composição: 30gts: acetato de retinol 6.250UI, colecalciferol 1.000UI, cloridrato de tiamina 5mg, riboflavina 2mg, nicotinamida 15mg, ácido ascórbico 75mg); 2) Carbonato de cálcio 1,2 a 1,5g/dia; 3) Colecalciferol 800-2000 UI/dia; 4) Vitamina B12 1.000 ou

5.000 UI IM a cada três meses. Eram acompanhadas em consulta médica em média a cada dois meses.

Fonte: Modificada pelo autor⁽¹³²⁾

Figura 4. A) Estômago antes do procedimento cirúrgico; B) Estômago após GRYR; o alimento é direcionado para a porção média do intestino delgado, limitando a absorção de calorias.

4.5 Análise estatística

Variáveis quantitativas de distribuição normal e assimétrica foram comparadas entre dois grupos independentes utilizando-se teste *t-student* não-pareado e teste da soma dos postos de Wilcoxon, respectivamente. Variáveis contínuas foram descritas com média $\pm$ desvio. Comparações foram conduzidas em amostra pareada segundo teste *t* pareado ou teste dos sinais de Wilcoxon, quando suposição de normalidade não validada. A normalidade foi avaliada com a inspeção visual de histogramas e aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilks. Todas as probabilidades de significância (valores de *p*) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0.05 considerados estatisticamente significantes. A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando-se SAS 9.3 (*Statistical Analysis System* , Cary, NC). ⁽¹³³⁾

Para análise das imagens de PET, foi utilizado o SPM, que foi desenvolvido pela equipe do *Wellcome Department of Cognitive Neurology*, Reino Unido, para análise de imagens de PET cerebral, e funciona sobre a base do programa MATLAB versão 4.2 (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA). O SPM gerou mapas estatísticos que mostram as áreas de diferença significativa no metabolismo cerebral dos obesos antes e após a cirurgia. No SPM, cada voxel é considerado uma variável independente e este aplica para cada voxel o teste *t* de *Student*, que é transformado na estatística *Z*, sendo que no volume cerebral em cada voxel tem-se uma estatística, criando deste modo um mapa estatístico. Para os mapas estatísticos foi definido o nível de significância de $p < 0,001$, não corrigido para comparações múltiplas, para a identificação das diferenças entre os grupos. Os mapas estatísticos obtidos foram projetados segundo as coordenadas do atlas esterotáxico cerebral de Talairach e Tournoux. A análise quantitativa foi realizada por meio de comparações entre as condições estabelecidas (obesas pré cirurgia vs. eutróficas; obesas

pós-cirurgia vs. eutróficas). Para análise estatística usamos teste *t* de *Student* emparelhado para cada voxel. Estas análises produziram mapas estatísticos paramétricos da estatística *t*, que foi então convertida em uma unidade de distribuição normal (escores *Z*). Adotamos como nível de significância estatística: Threshold: $p < 0,001$ ($Z > 3,09$). Os mapas obtidos seguiram hipóteses pré-estabelecidas que objetivaram determinar áreas com alteração de metabolismo glicolítico do grupo de pacientes obesas comparativamente ao grupo de pacientes eutróficas recrutado para o presente estudo.

5 Resultados

5.1 Características socio-demográficas

Todos os participantes foram do sexo feminino. A idade média em todos os grupos foi de $40,8 \pm 9.1$ anos. A escolaridade foi de $9,3 \pm 2.4$ anos de educação formal em média. Dados representados na **Tabela 1**. A duração média da obesidade foi de $15,4 \pm 7,6$ anos. Como todas as participantes foram pareadas em idade e escolaridade, com intervalo de até três unidades para mais ou para menos, não houve diferença entre os grupos.

Tabela 1. Mulheres obesas e eutróficas participantes do estudo

Participantes	Mulheres Obesas		Mulheres eutróficas	
	Idade	Escolaridade	Idade	Escolaridade
1	50	07	48	06
2	32	11	33	11
3	59	08	57	11
4	55	06	54	06
5	27	11	29	11
6	31	11	33	11
7	52	11	52	11
8	35	11	35	13
9	42	07	39	07
10	36	07	37	08
11	48	06	47	06
12	33	08	36	11
13	31	11	31	11
14	48	10	49	13
15	40	11	40	11
16	43	11	42	11
17	27	11	-	-

Obs.: Idade e escolaridade em anos completados

5.2 Variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais

O IMC das obesas variou de 44,88 a 60,04 kg/m², com 47,1% das mesmas sendo classificadas como super-obesas (IMC $\geq$ 50kg/m²). Dez das 17 obesas avaliadas tinham hipertensão arterial sistêmica e duas tinham dislipidemia, todas em tratamento. Nenhuma dessas comorbidades foi encontrada no grupo de indivíduos de peso normal. As principais características antropométricas e laboratoriais dos sujeitos estão representadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características das participantes

	Obesas Pré-cirurgia (N=17)	Mulheres Eutróficas (N=16)	P
IMC (Kg/m²)			<0,001 ^A
Média ±DP	50,1±4,7	22,3±2,1	
Mediana (q25 - q75)	48,7 (46,6-52,0)	22,7 (20,8-23,7)	
Glicemia (mg/dl)			0,006 ^A
Média ±DP	96,9±13,3	83,9±11,5 ^a	
Mediana (q25 - q75)	94,0 (89,0-108,0)	85,0 (76,0-90,0) ^a	
Insulina (uU/mL)			<0,001 ^W
Média ±DP	20,0±10,8	6,8±2,8 ^b	
Mediana (q25 - q75)	20,7 (10,2-23,4)	6,0 (5,3-8,1) ^b	
HOMA-IR			<0,001 ^A
Média±DP	4,9±3,0	1,4±0,6 ^b	
Mediana (q25 - q75)	5,1 (2,2-5,8)	1,3 (0,8-1,9) ^b	
PCR-US (mg/L)			<0,001 ^A
Média±DP	9,4±5,3 ^a	0,7±0,5 ^c	
Mediana (q25 - q75)	7,5 (5,3-12,1) ^a	0,6 (0,3-1,0) ^c	
IL-6 (pg/mL)			<0,001 ^W
Média±DP	1,9±1,0	0,3±0,3	
Mediana (q25 - q75)	2,0 (1,2-2,2)	0,2 (0,2-0,3)	
TNF-α (pg/mL)			0,503 ^W
Média ±DP	2,1±2,7	1,6±1,8	
Mediana (q25 - q75)	0,9 (0,5-1,7)	0,7 (0,5-2,6)	
Colesterol total (mg/dL)			0,333 ^A
Média±DP	188,1±25,0	176,3±41,4 ^a	
Mediana (q25 - q75)	188,0 (175,0-207,0)	171,0 (140,0-210,0) ^a	
Triglicerídeos (mg/dL)			0,249 ^W
Média±DP	111,6±54,0	92,1±49,6 ^a	
Mediana (q25 - q75)	111,0 (82,0-117,0)	70,0 (52,0-132,0) ^a	

^aN=15. ^bN=11. ^cN=14. IMC: índice de massa corporal. HOMA-IR: *homeostatic model assessment – insulin resistance*. PCR-US: Proteína C reativa ultra-sensível. IL-6: interleucina 6. TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de *Student*. W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

A cirurgia bariátrica promoveu emagrecimento importante nas pacientes com redução do grau de obesidade como mostra a **Tabela 3**. Além disso, ocorreu melhora significativa dos parâmetros metabólicos relacionados a resistência insulínica, perfil lipídico e redução de marcadores inflamatórios.

Tabela 3. Dados comparativos antes e após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica

	Obesas Pré-cirurgia (N=17)	Obesas Pós-cirurgia (N=17)	P
IMC (Kg/m²)			<0,0001 ^A
Média ±DP	50,1±4,7	37,2±4,1	
Mediana (q25 - q75)	48,6 (46,1-52)	37,1 (34,7-38,6)	
Glicemia (mg/dl)			0,0013 ^A
Média ±DP	96,9±13,3	84,6±8,4	
Mediana (q25 - q75)	94 (89-108)	85 (78-91)	
Insulina (uU/mL)			<0,0018 ^A
Média ±DP	20±10,8	8,9±7	
Mediana (q25 - q75)	20,7 (10,2-23,4)	7,1 (5,7-8,1)	
HOMA-IR			<0,0016 ^A
Média±DP	4,9±9,9	1,9±1,5	
Mediana (q25 - q75)	5,1 (2,2-5,8)	1,46 (1,2-1,9)	
PCR-US (mg/L)			<0,001 ^A
Média±DP	9,4±5,3 ^a	3,3±2,9 ^a	
Mediana (q25 - q75)	7,5 (5,3-12,1) ^a	2,6 (0,7-5) ^a	
IL-6 (pg/mL)			0,0011 ^A
Média±DP	1,9±1 ^b	1,2±0,6 ^b	
Mediana (q25 - q75)	2 (1,2-2,2) ^b	1,1 (0,6-1,8) ^b	
TNF-α (pg/mL)			0,7512 ^W
Média±DP	1,8±2,6 ^b	1,9± 2,6 ^b	
Mediana (q25 - q75)	0,9 (0,5-1,4) ^b	0,7 (0,5-1,3) ^b	
Colesterol total (mg/dL)			0,0304 ^A
Média±DP	188,1±25	168,5±30,8	
Mediana (q25 - q75)	188 (175-207)	168 (154-176)	
Triglicerídeos (mg/dL)			0,0169 ^A
Média±DP	111,6±54,0	85,4±25,5	
Mediana (q25 - q75)	111 (82-117)	79 (69-101)	

^aN=15 ^bN=16. IMC: índice de massa corporal. HOMA-IR: *homeostatic model assessment – insulin resistance*. PCR-US: Proteína C reativa ultra-sensível. IL-6: interleucina 6. TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de *Student*. W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

Após a cirurgia bariátrica as obesas permaneceram com peso significativamente diferente das pacientes eutróficas, mas semelhantes nos parâmetros metabólicos relacionados a resistência insulínica e perfil lipídico (**Tabela 4**)

Tabela 4. Dados comparativos obesas pós-cirurgia vs. eutróficas

	Obesas Pós-cirurgia (N=17)	Mulheres Eutróficas (N=16)	P
IMC (Kg/m²)			<0,001 ^w
Média ±DP	37,2±4,1	22,3±2,1	
Mediana (q25 - q75)	37,1 (34,7-38,6)	22,7 (20,8-23,7)	
Glicemia (mg/dl)			0,839 ^A
Média ±DP	84,6±8,4	83,9±11,5 ^a	
Mediana (q25 - q75)	85 (78-91)	85,0 (76,0-90,0) ^a	
Insulina (uU/mL)			0,540 ^w
Média ±DP	8,9±7	6,8±2,8 ^b	
Mediana (q25 - q75)	7,1 (5,7-8,1)	6,0 (5,3-8,1) ^b	
HOMA-IR			0,605 ^w
Média±DP	1,9±1,5	1,4±0,6 ^b	
Mediana (q25 - q75)	1,46 (1,2-1,9)	1,3 (0,8-1,9) ^b	
PCR-US (mg/L)			0,001 ^A
Média±DP	3,3±2,9	0,7±0,5 ^c	
Mediana (q25 - q75)	2,6 (0,7-5)	0,6 (0,3-1,0) ^c	
IL-6 (pg/mL)			<0,001 ^w
Média±DP	1,2±0,6 ^d	0,3±0,3	
Mediana (q25 - q75)	1,1 (0,6-1,8) ^d	0,2 (0,2-0,3)	
TNF-α (pg/mL)			0,477 ^w
Média±DP	1,9± 2,6 ^d	1,6±1,8	
Mediana (q25 - q75)	0,7 (0,5-1,3) ^d	0,7 (0,5-2,6)	
Colesterol total (mg/dL)			0,865 ^w
Média±DP	168,5±30,8	176,3±41,4 ^a	
Mediana (q25 - q75)	168 (154-176)	171,0 (140,0-210,0) ^a	
Triglicerídeos (mg/dL)			0,748 ^w
Média±DP	85,4±25,5	92,1±49,6 ^a	
Mediana (q25 - q75)	79 (69-101)	70,0 (52,0-132,0) ^a	

^aN=15. ^bN=11. ^cN=14. ^dN=16 IMC: índice de massa corporal. HOMA-IR: *homeostatic model assessment – insulin resistance*. PCR-US: Proteína C reativa ultra-sensível. IL-6: interleucina 6. TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de *Student* W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

5.3 Variáveis neuropsicológicas

Analisando o desempenho nos testes neuropsicológicos, podemos observar que, antes da cirurgia, as obesas operadas não diferiam das pacientes eutróficas em nenhum dos testes aplicados (**Tabela 5**).

Tabela 5. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pré-cirurgia vs. eutróficas

	Obesas pré-cirurgia (N=17)	Mulheres eutróficas (N=16)	P
QI estimado			0,715 ^A
Média±DP	99,6±11,5	98,2±10,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	97,0 (91,0-108,0)	100,0 (88,0-108,0) ^a	
WCST			
Categorias			0,218 ^w
Média±DP	2,8±1,2	2,3±1,1 ^a	
Mediana (q25-q75)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (1,0-3,0) ^a	
EP			1,000 ^w
Média±DP	12,9±7,9	14,3±10,5 ^a	
Mediana (q25-q75)	11,0 (9,0-16,0)	10,0 (7,0-16,0) ^a	
RP			0,649 ^w
Média±DP	15,6±10,7	16,9±14,4 ^a	
Mediana (q25-q75)	14,0 (10,0-20,0)	10,0 (8,0-18,0) ^a	
PS			0,634 ^w
Média±DP	0,6±0,7	0,7±0,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0) ^a	
Stroop			
1- Tempo			0,939 ^w
Média±DP	16,4±5,3	16,5±4,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	15,0 (13,0-17,0)	15,0 (12,0-22,0) ^a	
2- Tempo			0,495 ^w
Média±DP	22,1±8,0	21,7±9,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	20,0 (17,0-22,0)	17,0 (14,0-30,0) ^a	
3- Tempo			0,212 ^w
Média±DP	35,8±12,3	31,1±11,2 ^a	
Mediana (q25-q75)	35,0 (26,0-40,0)	29,0 (22,0-37,0) ^a	
3- Erros			0,438 ^w
Média±DP	2,1±3,1	2,0±1,7 ^a	
Mediana (q25-q75)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-3,0) ^a	
Continuação			

	Obesas pré-cirurgia (N=17)	Mulheres eutróficas (N=16)	P
IGT			
Bloco 1			0,909 ^w
Média±DP	-1,9±3,6	-2,4±5,5 ^a	
Mediana (q25-q75)	-2,0 (-4,0-0,0)	0,0 (-8,0-2,0) ^a	
Bloco 2			0,939 ^w
Média±DP	-1,3±4,7	-2,8±7,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	-2,0 (-4,0-2,0)	-2,0 (-6,0-4,0) ^a	
Bloco 3			0,346 ^w
Média±DP	-0,2±4,8	-3,1±6,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-2,0)	-2,0 (-8,0-2,0) ^a	
Bloco 4			0,778 ^A
Média±DP	0,6±4,2	1,1±5,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-2,0)	2,0 (-4,0-4,0) ^a	
Bloco 5			0,417 ^A
Média±DP	0,5±5,6	-1,1±4,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-4,0)	0,0 (-2,0-2,0) ^a	
Tendência Geral			0,368 ^A
Média±DP	-2,4±16,5	-8,3±20,1 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (-10,0-10,0)	0,0 (-20,0-2,0) ^a	
RAVLT			0,594 ^A
Total			
Média±DP	44,4±8,1	42,8±8,8 ^a	
Mediana(q25-q75)	45 (39,0-49,0)	43,0 (35,0-49,0) ^a	
Aprendizagem			0,503 ^w
Média±DP	11,4±2,3	10,9±2,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	12,0 (11,0-12,0)	11,0 (9,0-13,0) ^a	
Após interferência			0,749 ^A
Média±DP	8,9±2,0	8,6±2,9 ^a	
Mediana (q25-q75)	9,0 (8,0-10,0)	8,0 (7,0-11,0) ^a	
Após 30'			0,702 ^w
Média±DP	8,8±2,4	9,1±2,7 ^a	
Mediana (q25-q75)	9,0 (7,0-10,0)	8,0 (8,0-12,0) ^a	
Reconhecimento			0,416 ^w
Média±DP	5,4±1,5	4,9±1,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	6,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0) ^a	
REY			0,264 ^w
Planejamento 1			
Média±DP	2,2±2,0	3,3±2,4 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-6,0) ^a	
Planejamento 2			0,494 ^w
Média±DP	2,1±2,1	2,6±2,2 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (0,0-3,0)	3,0 (1,0-5,0) ^a	
Praxia 1			0,405 ^w
Média±DP	25,8±10,1	29,9±6,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	28,0 (17,0-35,0)	32,0 (26,5-34,0) ^a	
Praxia 2			0,953 ^w
Média±DP	11,8±7,8	11,8±5,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	11,8 (5,5-15,3)	11,0 (7,0-16,5) ^a	

Continuação

	Obesas pré-cirurgia (N=17)	Mulheres eutróficas (N=16)	P
Trail Making			
A-Tempo			0,356 ^A
Média±DP	48,2±12,2	43,3±17,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	48,0 (38,0-58,0)	40,0 (25,0-62,0) ^a	
B-Tempo			0,895 ^w
Média±DP	147,8±112,8	123,1±60,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	118,0 (70,0-184,0)	116,0 (60,0-191,0) ^a	
B-Erros			0,423 ^w
Média±DP	1,9±2,2	1,3±1,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0) ^a	

QI: quociente de inteligência; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; WCST (EP): *Wisconsin Card Test* (Erros Perseverativos); WCST (RP): *Wisconsin Card Test* (Respostas Perseverativas); WCST (PS): *Wisconsin Card Sorting Test* (Perda de Set); Stroop: *Stroop Color Test*; IGT: *Iowa Gambling Test*; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey. REY: Figura Complexa de Rey. ^aN=15. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de Student. W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

Após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, as operadas e as pacientes eutróficas permaneceram semelhantes no desempenho dos testes, com exceção do teste Figura Complexa de Rey: neste na etapa Planejamento 1, as mulheres operadas tiveram desempenho pouco melhor que as magras (**Tabela 6**).

Tabela 6. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pós-cirurgia vs. eutróficas

	Obesas pós-cirurgia (N=16)	Mulheres eutróficas (N=16)	P
QI estimado			0,890 ^A
Média±DP	97,7±9,9	98,2±10,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	98,5 (91,0-103,5)	100,0 (88,0-108,0) ^a	
WCST			0,839 ^W
Categorias	2,4±1,4	2,3±1,1 ^a	
Média±DP	2,0 (1,5-3,5)	3,0 (1,0-3,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,827 ^W
EP	12,9±9,5	14,3±10,5 ^a	
Média±DP	10,5 (7,0-17,5)	10,0 (7,0-16,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,874 ^W
RP	14,6±11,9	16,9±14,4 ^a	
Média±DP	12,0 (7,0-18,0)	10,0 (8,0-18,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,557 ^W
PS	0,6±0,7	0,7±0,8 ^a	
Média±DP	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			
Stroop			1,000 ^W
1-Tempo	16,7±6,1	16,5±4,8 ^a	
Média±DP	16,0 (13,0-18,0)	15,0 (12,0-22,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,937 ^W
2-Tempo	20,2±6,3	21,7±9,3 ^a	
Média±DP	19,0 (15,0-21,5)	17,0 (14,0-30,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,527 ^W
3-Tempo	35,7±16,2	31,1±11,2 ^a	
Média±DP	29,0 (23,0-42,5)	29,0 (22,0-37,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			0,252 ^W
3- Erros	1,9±3,1	2,0±1,7 ^a	
Média±DP	1,0 (0,0-2,5)	1,0 (1,0-3,0) ^a	
Mediana (q25-q75)			
IGT			
Bloco 1			0,544 ^W
Média±DP	-1,2±5,4	-2,4±5,5 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-6,0-4,0)	0,0 (-8,0-2,0) ^a	
Bloco 2			0,180 ^W
Média±DP	1,4±4,1	-2,8±7,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (-1,0-4,0)	-2,0 (-6,0-4,0) ^a	
Bloco 3			0,213 ^W
Média±DP	1,4±5,9	-3,1±6,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-2,0)	-2,0 (-8,0-2,0) ^a	
Bloco 4			0,273 ^A
Média±DP	-1,0±5,0	1,1±5,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (-4,0-2,0)	2,0 (-4,0-4,0) ^a	
Bloco 5			0,868 ^A
Média±DP	-0,8±5,7	-1,1±4,8	
Mediana (q25-q75)	1,0 (-6,0-2,0)	0,0 (-2,0-2,0)	
Tendência Geral			0,203 ^A
Média±DP	0,0±15,1	-8,3±20,1 ^a	
Mediana (q25-q75)	2,0 (-8,0-11,0)	0,0 (-20,0-2,0) ^a	

Continuação

	Obesas pós-cirurgia (N=16)	Mulheres eutróficas (N=16)	P
RAVLT			
Total			0,151 ^A
Média±DP	46,9±6,8	42,8±8,8 ^a	
Mediana(q25-q75)	49,0 (43,0-51,5)	43,0 (35,0-49,0) ^a	
Aprendizagem			0,472 ^W
Média±DP	11,3±1,7	10,9±2,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	12,0 (10,0-12,5)	11,0 (9,0-13,0) ^a	
Após interferência			0,396 ^A
Média±DP	9,4±2,0	8,6±2,9 ^a	
Mediana (q25-q75)	9,0 (8,0-10,5)	8,0 (7,0-11,0) ^a	
Após 30'			0,718 ^W
Média±DP	9,6±2,3	9,1±2,7 ^a	
Mediana (q25-q75)	9,5 (8,0-11,5)	8,0 (8,0-12,0) ^a	
Reconhecimento			0,132 ^W
Média±DP	5,9±1,8	4,9±1,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0) ^a	
REY			
Planejamento 1			0,043 ^W
Média±DP	1,6±1,5	3,3±2,4 ^a	
Mediana (q25-q75)	1,0 (0,5-2,0)	2,0 (1,0-6,0) ^a	
Planejamento 2			0,445 ^W
Média±DP	2,0±2,0	2,6±2,2 ^a	
Mediana (q25-q75)	1,5 (0,0-3,5)	3,0 (1,0-5,0) ^a	
Praxia 1			0,078 ^W
Média±DP	24,5±8,9	29,9±6,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	27,3 (16,8-31,3)	32,0 (26,5-34,0) ^a	
Praxia 2			0,580 ^W
Média±DP	10,5±6,6	11,8±5,3 ^a	
Mediana (q25-q75)	11,3 (4,5-17,3)	11,0 (7,0-16,5) ^a	
Trail Making			
A-Tempo			0,459 ^A
Média±DP	39,0±13,9	43,3±17,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	36,5 (32,5-45,0)	40,0 (25,0-62,0) ^a	
B-Tempo			0,260 ^W
Média±DP	96,9±48,6	123,1±60,8 ^a	
Mediana (q25-q75)	86,0 (59,0-122,0)	116,0 (60,0-191,0) ^a	
B-Erros			0,573 ^W
Média±DP	1,0±1,3	1,3±1,6 ^a	
Mediana (q25-q75)	0,5 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0) ^a	

QI: quociente de inteligência; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; WCST (EP): *Wisconsin Card Test* (Erros Perseverativos); WCST (RP): *Wisconsin Card Test* (Respostas Perseverativas); WCST (PS): *Wisconsin Card Sorting Test* (Perda de Set); *Stroop*: *Stroop Color Test*; IGT: *Iowa Gambling Test*; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey. REY: Figura Complexa de Rey. ^aN=15. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de *Student*. W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

Analizando o desempenho das pacientes operadas nos testes neuropsicológicos, antes e após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, percebemos melhora da função executiva através do teste *Trail Making Test*, conforme (**Tabela 7**)

Tabela 7. Desempenho nos testes neuropsicológicos das obesas pré vs. pós-cirurgia

	Obesas Pré-Cirurgia (N=16) ^a	Obesas Pós-Cirurgia (N=16) ^a	P
QI estimado			0,141 ^A
Mean±SD	100±11,8	97,7±9,8	
Mediana (q25-q75)	98,5 (91,0-109,0)	98,5 (91,0-103,5)	
WCST			
Categorias			0,411 ^A
Média±DP	2,7±1,19	2,4±1,4	
Mediana (q25-q75)	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (1,5-3,5)	
EP			0,909 ^A
Média±DP	13,1±8,08	12,9±9,5	
Mediana (q25-q75)	11,5 (9,0-16,5)	10,5 (7,0-17,5)	
RP			0,645 ^A
Média±DP	16,0±10,90	14,6±11,9	
Mediana (q25-q75)	14,0 (11,0-20,0)	12,0 (7,0-18,0)	
PS			0,817 ^A
Média±DP	0,6±0,7	0,6±0,7	
Mediana (q25-q75)	0,5 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	
Stroop			
1-Tempo			0,853 ^A
Média±DP	16,4±5,5	16,7±6,1	
Mediana (q25-q75)	14,5 (12,5-18,0)	16,0 (13,0-18,0)	
2-Tempo			0,111 ^A
Média±DP	22,2±8,2	20,2±6,3	
Mediana (q25-q75)	19,5 (17,0-25,5)	19,0 (17,0-25,5)	
3-Tempo			0,889 ^A
Média±DP	36±12,7	35,7±16,2	
Mediana (q25-q75)	36,0 (26,0-40,5)	29,0 (23,0-42,5)	
3- Erros			0,642 ^W
Média±DP	2,2±3,2	1,9±3,1	
Mediana (q25-q75)	1,0 (0,0-2,5)	1,0 (0,0-2,5)	
Continuação			

	Obesas Pré-Cirurgia (N=16) ^a	Obesas Pós-Cirurgia (N=16) ^a	P
IGT			
Bloco 1			0,674 ^A
Média±DP	-1,7±3,7 ^b	-1,2±5,4 ^b	
Mediana (q25-q75)	-2,0 (-4,0-0,0) ^b	0,0 (-6,0-4,0) ^b	
Bloco 2			0,092 ^A
Média±DP	-1,5±4,8	1,4±4,1	
Mediana (q25-q75)	-3,0 (-4,0-2,0)	2,0 (-1,0-4,0)	
Bloco 3			0,302 ^A
Média±DP	-0,6±4,7	1,4±5,9	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-2,0)	0,0 (-2,0-2,0)	
Bloco 4			0,629 ^w
Média±DP	0,2±4,1	-1,0±5,0	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-2,0)	0,0 (-4,0-2,0)	
Bloco 5			0,541 ^A
Média±DP	0,4±5,8	-0,8±5,6	
Mediana (q25-q75)	0,0 (-2,0-4,0)	1,0 (-6,0-2,0)	
Tendência Geral			0,112 ^w
Média±DP	-3,5±16,3	0±15,1	
Mediana (q25-q75)	1,0 (-11,0-8,0)	2,0 (-8,0-11,0)	
RAVLT			
Total			0,072 ^A
Média±DP	43,4±7,2	46,9±6,8	
Mediana (q25-q75)	44,5 (39,9-49,0)	49,0 (43,0-51,5)	
Aprendizagem			0,858 ^A
Média±DP	11,2±2,2	11,3±1,7	
Mediana (q25-q75)	12,0 (9,5-12,0)	12,0 (10,0-12,5)	
Após interferência			0,119 ^A
Média±DP	8,7±1,9	9,4±2,0	
Mediana (q25-q75)	9,0 (7,5-10,0)	9,0 (8,0-10,5)	
Após 30'			0,089 ^A
Média±DP	8,5±2,1	9,6±2,3	
Mediana (q25-q75)	8,5 (7,0-10,0)	9,5 (8,0-11,5)	
Reconhecimento			0,151 ^A
Média±DP	5,2±1,5	5,9±1,8	
Mediana (q25-q75)	6,0 (4,5-6,0)	6,0 (5,0-7,0)	
REY			
Planejamento 1			0,138 ^A
Média±DP	2,3±2,0	1,6±1,5	
Mediana(q25-q75)	2,0 (0,5-3,5)	1,0 (0,5-2,0)	
Planejamento 2			0,843 ^A
Média±DP	2,2±2,1 ^b	2,1±2,0 ^b	
Mediana (q25-q75)	2,0 (0,0-3,0) ^b	2,0 (0,0-4,0) ^b	
Praxia 1			0,451 ^A
Média±DP	26,3±10,1	24,5±9,0	
Mediana (q25-q75)	28,75 (18,25-35,0)	27,25 (16,75-31,25)	
Praxia 2			0,465 ^A
Média±DP	12,3±7,7 ^b	11,2±6,3 ^b	
Mediana (q25-q75)	12,5 (7,5-16,5) ^b	11,5 (4,5-17,5) ^b	
Continuação			

	Obesas Pré-Cirurgia (N=16) ^a	Obesas Pós-Cirurgia (N=16) ^a	P
Trail Making			
A-Tempo			0,014 ^A
Média±DP	48,6±12,5	39±13,9	
Mediana (q25-q75)	50,0 (37,5-58,5)	36,5 (32,5-45,0)	
B-Tempo			<0,001 ^w
Média±DP	149,1±116,3	96,9±48,6	
Mediana (q25-q75)	111,0 (64,5-185,5)	111,0 (64,5-185,5)	
B-Erros			0,038 ^A
Média±DP	1,9±2,2	1±1,3	
Mediana (q25-q75)	1, (0,0-3,0)	0,5 (0,0-2,0)	

^aHouve perda de seguimento de uma paciente para realização dos testes neuropsicológicos após a cirurgia, e optou-se por fazer análise pareada, dependente. QI: quociente de inteligência; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; WCST (EP): *Wisconsin Card Test* (Erros Perseverativos); WCST (RP): *Wisconsin Card Test* (Respostas Perseverativas); WCST (PS): *Wisconsin Card Sorting Test* (Perda de Set); Stroop: *Stroop Color Test*; IGT: *Iowa Gambling Test*; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey. REY: Figura Complexa de Rey. A: Valor de p obtido de teste paramétrico: teste t de *Student*. W: valor de p obtido de teste não paramétrico: teste da soma dos pontos de Wilcoxon. As variáveis são expressas em média±desvio-padrão (DP) e em mediana e intervalo inter-quartis (q25-q75).

5.4 Dados de imagem

Foi encontrada maior atividade neuronal em algumas regiões cerebrais nas obesas antes da cirurgia bariátrica quando comparadas às eutróficas, após análise quantitativa corrigida para as variáveis idade e escolaridade: giro cingulado posterior direito e lobo posterior do cerebelo direito (**Figura 5.1, Figura 5.2, Figura 5.3, Tabela 8, Apêndice 3**). Não foi encontrada área com metabolismo cerebral significativamente menor nas obesas em relação às magras (**Figura 6, Apêndice 4**)

Figura 5.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas de maior atividade cerebral (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas

Figura 5.2. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas

Figura 5.3. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas, nos planos sagital (superior esquerda), coronal (superior direita) e transversal (inferior).

Tabela 8. Áreas com maior atividade cerebral nas obesas antes da cirurgia bariátrica em relação às eutróficas^a

Tamanho do Cluster	Coordenadas	Valor Z	Área Funcional	Área de Brodmann	pFWE
1208	20, -45, 26	5,23	Giro cingulado posterior direito	31	0,004
	20, -45, 39	4,77	Giro cingulado posterior direito	31	0,030
790	53, -52, -21	4,65	Lobo posterior cerebello direito		0,047

^aDescrição das áreas estatisticamente diferentes considerando o valor de p corrigido para comparações múltiplas (pFWE -*Family-wise error rate*) < 0,05

Figura 6. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas cerebrais menos metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas <0,05

Na reavaliação do metabolismo cerebral após seis meses da cirurgia, não foi mais notada diferença significativa de atividade cerebral (nem para mais, **Figura 7.1**, **Apêndice 5**; nem para menos, **Figura 7.2**; **Apêndice 6**) nas obesas em relação às pacientes eutróficas, considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$. Portanto a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica foi acompanhada de redução da atividade metabólica cerebral presente no estado de obesidade severa.

Figura 7.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas cerebrais mais metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após a cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$.

Figura 7.2. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas cerebrais menos metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após a cirurgia em relação às eutróficas. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas $<0,05$.

Comparando as obesas antes e após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, observamos a presença de maior atividade cerebral em algumas áreas antes do procedimento (**Figura 8.1, Figura 8.2, Figura 8.3, Tabela 9, Apêndice 7**). Isso significa que o metabolismo cerebral ficou menor em algumas áreas após a perda de peso. Não houve aumento significativo do metabolismo cerebral em nenhuma região (**Figura 9, Apêndice 8**).

Figura 8.1. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas de maior atividade cerebral (em tons de cinza e preto) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia

Figura 8.2. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia

Figura 8.3. Representação das áreas de maior atividade cerebral (áreas coloridas) nas obesas antes da cirurgia em relação às mesmas após a cirurgia, nos planos sagital (superior esquerda), coronal (superior direita) e transversal (inferior)

Tabela 9. Áreas com maior atividade cerebral nas obesas antes da cirurgia bariátrica em relação às mesmas após a cirurgia^a

Tamanho do Cluster	Coordenadas	Valor Z	Área Funcional	Área de Brodmann	pFWE*
11135	-18, -26, -21	5,40	Lobo anterior cerebelo direito		0,003
	22, -26, -22	5,10	Lobo anterior do cerebelo direito		0,011
	8,-20, 27	4,92	Giro cingulado posterior direito	23	0,023
	28, 2, -32	5,11	Uncus direito	36	0,011
2766			Giro frontal inferior direito	47	0,044
481	-53, -61, 14	4,80	Giro temporal medial esquerdo	19	0,037

^aDescrição das áreas estatisticamente diferentes considerando o valor de p corrigido para comparações múltiplas (pFWE -*Family-wise error rate*) < 0,05

Figura 9. Mapa estatístico gerado pelo SPM mostrando áreas cerebrais mais metabolicamente ativas (em tons de cinza e preto) nas obesas após a cirurgia em relação às mesmas antes da cirurgia. Nenhuma área foi significativamente diferente considerando valor de p corrigido para comparações múltiplas <0,05.

Pela primeira vez, a atividade metabólica cerebral de mulheres severamente obesas foi avaliada em estudo longitudinal antes e após cirurgia bariátrica, em relação a mulheres de peso normal, eutróficas. Nossos achados demonstram que, apesar de não apresentarem diferença significativa na função cognitiva em relação às eutróficas, as mulheres obesas tinham comparativamente aumento da atividade metabólica cerebral em algumas regiões (sendo o giro cingulado posterior a área mais ativa). O aumento do metabolismo cerebral nas obesas foi revertido com a perda de peso induzida por cirurgia bariátrica e, aparentemente, isso não conferia aumento ao rendimento cognitivo, mas era suficiente para igualá-las às mulheres eutróficas.

É natural, na doença de Alzheimer, que seu acometimento patogênico inicie muito tempo antes de ela ser detectada clinicamente, e que este evolua até a presença de quadro clínico demencial. Entre a normalidade e o outro extremo da doença, acredita-se na existência de um estágio intermediário, no qual há lesão neuronal e diminuição da conectividade estrutural (com destruição das sinapses inibitórias), mas também aumento da atividade celular e aumento da conectividade funcional, além da reserva intelectual e do efeito compensatório, resultando em desempenho cognitivo normal. **(Figura 10).**⁽¹³⁴⁾ Quando pacientes com doença de Alzheimer já diagnosticada, e numa fase muito precoce são examinados individualmente, a redução do metabolismo cerebral acontece mais intensamente e primeiramente no giro cingulado posterior⁽⁷⁰⁾.

Fonte: Modificado pelo autor⁽¹³⁴⁾

Figura 10. Relação entre conectividade estrutural e funcional em diferentes estágio do comprometimento cognitivo

6.1 Características socio-demográficas

Desde o advento e o aumento do uso de métodos de neuroimagem, várias diferenças estruturais e funcionais tem sido encontradas entre os sexos ⁽¹³⁵⁾. Da mesma forma, sabe-se que obesidade ⁽¹³⁶⁾ e demência ^(137, 138) têm incidência maior no sexo feminino. O fato de todos os sujeitos estudados serem do sexo feminino facilitou a interpretação e valorizou os resultados encontrados.

Os sujeitos tinham, em média, nove anos de educação formal, portanto não possuíam uma reserva cognitiva grande (entre 10 e 18 anos de escolaridade ⁽¹³⁹⁾), sob esse aspecto, para protegê-los de um possível comprometimento cognitivo relacionado à obesidade. Sabe-se que quanto mais alto o nível educacional, maior a reserva cognitiva do indivíduo, ou seja, terá que ocorrer um declínio acentuado para atingir um grau de comprometimento clinicamente evidente. ⁽¹⁴⁰⁾

O tempo médio de obesidade foi de 15,4 anos. Lembrando que a idade média dos pacientes operados foi de 40,8 anos, isso significa que essas mulheres chegariam aos 65 anos tendo convivido a maior parte da vida com a obesidade, se não tivessem realizado cirurgia bariátrica. Mulheres que alcançam essa faixa etária, tendo permanecido em obesidade a maior parte do tempo vivido, têm expectativa de vida reduzida em três anos. ⁽¹⁴¹⁾ Além disso, o impacto da obesidade na função cognitiva pode ter um efeito cumulativo, ou seja, pessoas que são muito obesas na meia-idade têm maior risco de disfunção cognitiva com o avançar da idade. ^(142, 143)

6.2 Variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais

Os indivíduos obesos que participaram da pesquisa tinham IMC médio > 50 kg/m² sendo classificados como super-obesos. ⁽¹⁴⁴⁾ Quando avaliados após seis meses da cirurgia bariátrica passaram de IMC médio de 51,1 kg/m² para 37,2 kg/m², ou seja, de grau III para grau II de obesidade. O tempo de seguimento do estudo não foi suficiente para avaliar por completo o resultado na perda de peso, pois indivíduos super-obesos são considerados bem-sucedidos no tratamento cirúrgico da obesidade quando permanecem com IMC abaixo de 40kg/m² cinco anos após o procedimento. ⁽¹⁴⁵⁾ No entanto, com seis meses após a cirurgia já percebemos benefícios evidentes da perda de peso induzida por cirurgia, como por exemplo, obtiveram melhora importante do metabolismo glicêmico, com queda significativa da glicemia, da insulina e do índice utilizado para avaliação da resistência insulínica (HOMA-IR).

A resistência insulínica tem papel importante na progressão de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. A insulina atravessa a barreira hematoencefálica normaliza e mantém a função cognitiva por regular processos como: sobrevivência e longevidade neuronal, aprendizado e memória. ⁽¹⁴⁶⁾ Desse modo, melhorando o equilíbrio entre glicose e insulina os pacientes operados talvez tenham menor risco de comprometimento cognitivo com a diminuição do grau de obesidade.

Neste estudo, além de melhorar a resistência insulínica, a perda de peso promoveu diminuição de marcadores inflamatórios (IL-6 e PCRus), que poderiam estar atuando negativamente sobre o metabolismo cerebral ^(82, 106). Além disso, a restrição calórica por si só é capaz de reduzir o risco de doença de Alzheimer ⁽¹⁴⁷⁾, principalmente por promover a liberação de proteínas chamadas chaperonas e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que protegem o neurônio de estresse celular, danos

oxidativos e metabólicos. ⁽¹⁴⁸⁾ No entanto, há evidência de que a restrição calórica pode causar disfunção cognitiva global, principalmente da função executiva e nas mulheres que relatam mais intensamente pensamentos relacionados a alimentos e mais fome, que determinam maior distração. ⁽¹⁴⁹⁾ Aspectos relacionados à fome não foram pesquisados neste estudo, mas sabemos que após a cirurgia bariátrica ocorrem alterações nos níveis de hormônios intestinais (*glucagon-like-peptide* – GLP-1, oxintomodulina, peptídeo YY, polipeptídeo pancreático e grelina), que são fatores sacietógenos e contribuem para a supressão do apetite. ⁽¹⁵⁰⁾ Talvez, a diminuição da fome seja mais um fator que colabore com a melhora da função executiva após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica que encontramos nas pacientes avaliadas.

O GLP-1, que aumenta após a gastroplastia redutora em Y de Roux, é um peptídeo insulínico secretado pelas células L do intestino delgado. ⁽¹⁵¹⁾ Ele é capaz de diminuir o nível de beta-amilóide no cérebro, e em estudos em animais, a injeção intraventricular de GLP-1 reduziu a produção e protegeu os neurônios dos efeitos tóxicos do beta-amilóide. ⁽¹⁵²⁾ Da mesma forma, o uso de análogo do GLP-1 (liraglutide) tem mostrado em estudos experimentais efeito benéfico no cérebro, pois induz diminuição do número de placas de beta-amilóide e redução da inflamação no tecido neuronal. ⁽¹⁵³⁾

6.3 Variáveis neuropsicológicas

Nos testes neuropsicológicos, o grupo das obesas teve desempenho semelhante ao das mulheres eutróficas, tanto antes quanto após a cirurgia bariátrica. Enquanto Gunstad *et al* ⁽¹¹⁷⁾ observaram melhora da memória nos indivíduos que perderam peso após cirurgia bariátrica (avaliados 12 semanas após o procedimento), observamos melhora na função executiva ligada à flexibilidade cognitiva (*Trail Making Test* ou Teste das Trilhas). Esta implica a capacidade de alternar o curso das ações ou dos pensamentos de acordo com as exigências do ambiente, utilizando para isso: percepção, atenção e rastreamento visual, velocidade e rastreamento visuomotor, atenção sustentada e velocidade de processamento. ⁽¹⁵⁴⁾ Indivíduos com função executiva melhor obtêm mais sucesso na manutenção de um peso saudável. ⁽¹⁵⁵⁾ Então, talvez a melhora da função executiva evidenciada nos indivíduos estudados colabore para o emagrecimento duradouro, ou seja, evite o “reganho de peso”.

6.4 Dados de Imagem

No presente estudo, os achados de metabolismo cerebral mostraram diferenças entre obesos e indivíduos de peso normal antes da perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica. Todas as diferenças encontradas revelaram algumas regiões cerebrais mais ativadas nas mulheres obesas do que nas mulheres eutróficas. Não foi encontrado hipometabolismo cerebral nas obesas em relação às eutróficas.

Na comparação das 17 obesas antes da cirurgia com as 16 mulheres eutróficas, o giro cingulado posterior apareceu como uma área com maior metabolismo glicolítico

nas obesas. O giro cingulado posterior também foi encontrado metabolicamente mais ativo quando 18 indivíduos obesos foram comparados com 24 magros através de ressonância nuclear magnética funcional com estímulo visual de figuras relacionadas, ou não, à comida. ⁽¹⁵⁶⁾ Os pesquisadores correlacionaram a atividade cerebral com o apetite. O giro cingulado posterior compõe a área de associação límbica, que é responsável por padrões de comportamento, emoção e motivação, envolvidos na patogênese da obesidade ⁽¹⁵⁷⁾. Além disso, notou-se a redução de volume do giro cingulado posterior em ressonância magnética de 14 mulheres com anorexia nervosa. ⁽¹⁵⁸⁾ Apesar de o apetite não ter sido avaliado no presente estudo, é possível inferir que ele seja maior nos obesos, corroborando com maior atividade cerebral na região do cingulado posterior.

Entretanto, a presença de atividade metabólica aumentada nestas regiões, pode ser interpretada como mecanismo de compensação funcional ⁽¹⁵⁹⁾ O efeito compensatório pode ser observado através de PET-¹⁸FDG quando comparamos pacientes cognitivamente saudáveis com maior e menor reserva cognitiva, acometidos pela doença de Alzheimer em estágio pré-clínico. Os pacientes com maior reserva cognitiva apresentam menor metabolismo cerebral, diferença observada principalmente no giro cingulado posterior. ⁽¹⁶⁰⁾ Os estudos que relacionam a neuroimagem com testes neuropsicológicos têm dificuldade de mostrar uma correlação clara entre os dois métodos diagnósticos pois os achados são muito heterogêneos. As evidências têm mostrado a existência de reserva cognitiva na forma de compensação neural, o que pode explicar achados divergentes. ⁽¹⁶¹⁾ A teoria da reserva explica por que indivíduos continuam clinicamente funcionais apesar de uma doença cerebral ⁽¹⁶²⁾. A reserva cognitiva, com compensação neural, poderia explicar a semelhança de desempenho nos testes neuropsicológicos entre o grupo de obesas e eutróficas, com evidência de maior atividade cerebral nas obesas. O maior metabolismo pode refletir também uma atividade sináptica exacerbada após a diminuição

do controle inibitório.⁽¹⁶³⁾ Na fase inicial da neurodegeneração as sinapses inibitórias são as primeiras a serem destruídas, prevalecendo as sinapses excitatórias, aumentando ainda mais o metabolismo celular e determinando mais deposição de beta-amilóide no sistema nervoso central.⁽¹³⁴⁾

Como já foi mencionado anteriormente, a hiperatividade de áreas cerebrais pode ser observada em indivíduos portadores do alelo ApoE ϵ 4, que confere risco para a doença de Alzheimer⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾. Estudo recente em humanos sugere que o aumento da atividade cerebral é prejudicial, pois reflete dano estrutural, cuja compensação pode contribuir para o avanço da doença de Alzheimer⁽¹⁶⁴⁾. A partir dos nossos achados apresentamos a hipótese de que na obesidade fatores metabólicos e inflamatórios podem favorecer o acúmulo precoce de beta-amilóide, particularmente onde há mais atividade neuronal, danificando as sinapses inibitórias e gerando aumento do metabolismo glicolítico cerebral regional numa fase inicial. É possível que, com a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica e melhora da sensibilidade insulínica, redução da inflamação e prováveis redução da resistência a ação da leptina e aumento do GLP-1, tenha ocorrido a depuração do beta-amilóide no cérebro com melhora da homeostase neuronal evidenciada pela diminuição da atividade celular. Ao que tudo indica, diminuir a hiperatividade neuronal pode lentificar a progressão para doença de Alzheimer. Isso foi evidenciado em estudo com indivíduos com disfunção cognitiva leve, nos quais o tratamento com levetiracetam reduziu significativamente a maior atividade celular hipocampal que apresentavam em relação aos indivíduos controles normais, acompanhando melhora da função cognitiva⁽¹⁶⁵⁾.

7 Conclusão

Neste estudo, a perda de peso induzida por cirurgia bariátrica foi acompanhada por diminuição do metabolismo cerebral quando se comparou as obesas antes e depois do procedimento. Além disso, após a cirurgia o metabolismo das obesas igualou-se ao metabolismo cerebral das mulheres de peso normal, eutróficas. Quanto ao efeito na função cognitiva, foi observada melhora da função executiva.

As mudanças ocorridas no metabolismo cerebral e na função cognitiva foram acompanhadas por melhora dos parâmetros metabólicos relacionados ao equilíbrio glicemia-insulina e diminuição dos marcadores inflamatórios.

8 Referências

1. Association As. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2012;8(2):131-68.
2. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology.* 2004;63(10):1876-81.
3. Thies W, Bleiler L, Association As. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011;7(2):208-44.
4. Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 16. United States2008. p. 1809-15.
5. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology.* 67. United States2006. p. 1208-14.
6. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol.* 2005;5:23.
7. Boeka AG, Lokken KL. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol.* 23. United States2008. p. 467-74.
8. Obesity: The Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2006 Dec.
9. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
10. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:139239.
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
12. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):875-92.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama.* 2002;288(21):2709-16.
14. Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev.* 2006;27(7):779-93.
15. Sowemimo OA, Yood SM, Courtney J, Moore J, Huang M, Ross R, et al. Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surg Obes Relat Dis.* 3. United States2007. p. 73-7; discussion 7.

16. Buchwald H, Panel CC. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(3):371-81.
17. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Sugarman HJ, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):547-59.
18. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (2):Cd003641.
19. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7(5):477-84.
20. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S93-7.
21. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):653-62.
22. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular Events After Bariatric Surgery in Obese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Aug.
23. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014 Jan 4.
24. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-7.
25. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Boustani M, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:213-31. P
26. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80(19):1778-83.
27. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* 62014. p. 37-48.
28. El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:22.
29. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW, Jr. Does this patient have dementia? *Jama.* 2007;297(21):2391-404.
30. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-3.

31. Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, et al. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *Bmj*. 1994;309(6955):636-8.
32. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):505-12.
33. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*. 2003;226(2):315-36.
34. Price DL, Sisodia SS. Cellular and molecular biology of Alzheimer's disease and animal models. *Annu Rev Med*. 1994;45:435-46.
35. Checler F. Processing of the beta-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 1995 Oct;65(4):1431-44.
36. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the beta-amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(6):712-28.
37. Jakob-Roetne R, Jacobsen H. Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2009;48(17):3030-59.
38. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):4162-7.
39. Emmerling MR, Spiegel K, Watson MD. Inhibiting the formation of classical C3-convertase on the Alzheimer's beta-amyloid peptide. *Immunopharmacology*. 1997;38(1-2):101-9.
40. Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstien B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*. 2004;3(4):169-76.
41. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2014 Feb 19.
42. Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1438):1669-77.
43. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004 Jul 1;351(1):56-67.
44. McGhee DJ, Ritchie CW, Thompson PA, Wright DE, Zajicek JP, Counsell CE. A systematic review of biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e88854.
45. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2008;4(1):38-48.
46. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National

- Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
47. Geyer S, Weiss M, Reimann K, Lohmann G, Turner R. Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Front Hum Neurosci*. 2011;5:19.
 48. Coppel DB. Use of neuropsychological evaluations. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22(4):653-64, viii.
 49. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2007;8(5):409-18.
 50. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
 51. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 6. United States: 2010 The Alzheimer's Association. Published by Elsevier Inc; 2010. p. 158-94.
 52. Mäder-Joaquim MJ. O neuropsicólogo e seu paciente: introdução aos princípios da avaliação neuropsicológica. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação neuropsicológica*. 01 ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 46-55.
 53. Reinert KR, Po'e EK, Barkin SL. The relationship between executive function and obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *J Obes*. 2013;2013:820956.
 54. Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, Cole GM, Huang SC, Kepe V, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol*. 7. England 2008. p. 161-72.
 55. Perani D. Functional neuroimaging of cognition 2008. 61-111 p.
 56. Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1597-612.
 57. Waxman AD, Herholz K, Lewis DH, Herscovitch P, Minoshima S, Ichise M, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging. 1 ed. USA: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 2009.
 58. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology*. 2013;266(2):583-91.
 59. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002;17(1):302-16.
 60. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:81-92.

61. Carter SF, Embleton KV, Anton-Rodriguez JM, Burns A, Ralph MA, Herholz K. Regional Neuronal Network Failure and Cognition in Late-Onset Sporadic Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Feb 27.
62. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*. 25. England 2002. p. 621-5.
63. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Nagren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2103-10.
64. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med*. 2003;17(2):79-89.
65. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(17):7209-14.
66. Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JB, Chen K, Buxton RB. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage*. 2009;47(4):1678-90.
67. Dennis NA, Browndyke JN, Stokes J, Need A, Burke JR, Welsh-Bohmer KA, et al. Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE epsilon4 carriers. *Alzheimers Dement*. 2010;6(4):303-11.
68. Westlye ET, Lundervold A, Rootwelt H, Lundervold AJ, Westlye LT. Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE epsilon4 carriers: relationships with memory performance. *J Neurosci*. 2011;31(21):7775-83.
69. Langbaum JB, Chen K, Caselli RJ, Lee W, Reschke C, Bandy D, et al. Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Arch Neurol*. 67. United States 2010. p. 462-8.
70. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;42(1):85-94.
71. Vogt BA. Cingulate neurobiology and disease. New York, USA: Oxford University Press; 2009. 720 p.
72. Dahl AK, Hassing LB. Obesity and Cognitive Aging. *Epidemiol Rev*. 2012 Dec 19.
73. Freidl EK, Sysko R, Devlin MJ, Zitsman JL, Kaplan SC, Walsh BT. School and cognitive functioning problems in adolescent bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(6):991-6.
74. Davis C, Levitan RD, Muglia P, Bewell C, Kennedy JL. Decision-making deficits and overeating: a risk model for obesity. *Obes Res*. 2004;12(6):929-35.
75. Waldstein SR, Katzel LI. Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(1):201-7.

-
76. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 292. United States 2004. p. 2237-42.
 77. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc*. 55. United States 2007. p. 758-62.
 78. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*. 30. United States 2007. p. 2655-60.
 79. van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*. 2007;69(10):979-85.
 80. Driscoll I, Espeland MA, Wassertheil-Smoller S, Gaussoin SA, Ding J, Granek IA, et al. Weight change and cognitive function: findings from the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging. *Obesity (Silver Spring)*. 19. United States 2011. p. 1595-600.
 81. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Goldstein RZ, Alia-Klein N, et al. Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)*. 17. United States 2009. p. 60-5.
 82. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):167-71.
 83. Haltia LT, Viljanen A, Parkkola R, Kemppainen N, Rinne JO, Nuutila P, et al. Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting. *J Clin Endocrinol Metab*. 92. United States 2007. p. 3278-84.
 84. Shie FS, Jin LW, Cook DG, Leverenz JB, LeBoeuf RC. Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice. *Neuroreport*. 2002 Mar 25;13(4):455-9.
 85. Sharma S, Prasanthi RPJ, Schommer E, Feist G, Ghribi O. Hypercholesterolemia-induced A beta accumulation in rabbit brain is associated with alteration in IGF-1 signaling. *Neurobiol Dis*. 2008;32(3):426-32.
 86. Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? *Neurobiol Aging*. 2008;29(6):795-811.
 87. Gustaw-Rothenberg K. Dietary patterns associated with Alzheimer's disease: population based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(4):1335-40.
 88. Perez-Escamilla R, Obbagy JE, Altman JM, Essery EV, McGrane MM, Wong YP, et al. Dietary energy density and body weight in adults and children: a systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):671-84.
 89. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479-89.

90. Angevaren M, Vanhees L, Wendel-Vos W, Verhaar HJ, Aufdemkampe G, Aleman A, et al. Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 14. England2007. p. 825-30.
91. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
92. Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Watson GS, Reger MA, Baker LD, et al. Differential modulation of plasma beta-amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 66. United States2006. p. 1506-10.
93. Werner H, Leroith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: Physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Jan 31.
94. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MR, Porte D, Jr. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides*. 1990;11(3):467-72.
95. Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):973-84.
96. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease- associated Abeta oligomers. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1339-53.
97. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur J Pharmacol*. 2013;719(1-3):170-9.
98. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*. 2005;26 Suppl 1:65-9.
99. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol*. 2006;5(8):713-20.
100. Myers MG, Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(11):643-51.
101. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 113. United States2002. p. 607-15.
102. Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Delibasi T, Esposito K, Erol HK, et al. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One*. 2008;3(8):e3098.
103. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta. *FASEB J*. 18. United States2004. p. 1870-8.
104. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 420. England2002. p. 853-9.
105. Cacquevel M, Lebourrier N, Cheenne S, Vivien D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets*. 2004;5(6):529-34.
106. Heyser CJ, Masliah E, Samimi A, Campbell IL, Gold LH. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(4):1500-5.

107. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology*. 2002;59(3):371-8.
108. Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, Garcia-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2007;28(4):533-6.
109. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frolich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708-16.
110. Romanholi DJ, Salgado LR. [Pseudo-Cushing states]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1303-13.
111. Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1545-8.
112. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppalainen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med*. 1991;230(2):125-9.
113. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1381-7.
114. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*. 2011;54(2):787-93.
115. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106. United States 2009. p. 1255-60.
116. Kretsch MJ, Green MW, Fong AK, Elliman NA, Johnson HL. Cognitive effects of a long-term weight reducing diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(1):14-21.
117. Gunstad J, Strain G, Devlin MJ, Wing R, Cohen RA, Paul RH, et al. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 7. United States: 2011 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Published by Elsevier Inc; 2011. p. 465-72.
118. Alosco ML, Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, et al. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*. 2013 Oct 10.
119. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. 1st Edition ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 1988.
120. Friston KJ. *Statistical Parametric Mapping and Other Analysis of Functional Imaging Data. Brain Mapping: The Methods*. USA: Academic Press; 1996. p. 363-85.
121. Rey A. *Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: Manual*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.

-
122. Fuentes D, D'Alcante CC, Savage C. Planejamento cognitivo da ação através de Figura Complexa de Rey. In: Malloy-Diniz LF, editor. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010.
 123. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual - Revised and Expanded. New York: Psychological Assessment Resources; 1993.
 124. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test - administration, norms and commentary. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1998.
 125. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 29. Brazil2007. p. 324-9.
 126. Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Cosenza RM. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed; 2008.
 127. Rodrigues CL, Rocca CCdA, Fuentes D. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010.
 128. Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). New York: The Psychological Corporation; 1999.
 129. Lezak MD, Howieson D, Loring D. Neuropsychological Assessment. Oxford: Oxford University Press; 2004.
 130. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III). New York: The Psychological Corporation; 1997.
 131. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E15-26..
 132. Virji A, Murr MM. Caring for patients after bariatric surgery. *Am Fam Physician.* 2006;73(8):1403-8.
 133. Walker GA, Shostak J. Common Statistical Methods for Clinical Research with SAS Examples Third Edition ed. North Carolina, USA: SAS Institute; 2010. 536 p.
 134. de Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(8):e1002582.
 135. Diekhof EK, Keil M, Obst KU, Henseler I, Dechent P, Falkai P, et al. A functional neuroimaging study assessing gender differences in the neural mechanisms underlying the ability to resist impulsive desires. *Brain Res.* 1473. Netherlands: 2012 Elsevier B.V; 2012. p. 63-77.
 136. Kimokoti RW, Newby P, Gona P, Zhu L, McKeon-O'Malley C, Guzman JP, et al. Patterns of weight change and progression to overweight and obesity differ in men and women: implications for research and interventions. *Public Health Nutr*2012. p. 1-13.
 137. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology.* 1998;51(3):728-33.

138. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 22. United States 2001. p. 575-80.
139. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton M, Sletvold O, Saltvedt I, et al. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1156-62.
140. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimaki M, Dugravot A. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011;70(2):296-304.
141. Murtaugh CM, Spillman BC, Wang XD. Lifetime risk and duration of chronic disease and disability. *J Aging Health*. 23. United States 2011. p. 554-77.
142. Hassing LB, Dahl AK, Pedersen NL, Johansson B. Overweight in midlife is related to lower cognitive function 30 years later: a prospective study with longitudinal assessments. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 29. Switzerland: 2010 S. Karger AG, Basel.; 2010. p. 543-52.
143. Dahl AK, Hassing LB, Fransson EI, Gatz M, Reynolds CA, Pedersen NL. Body mass index across midlife and cognitive change in late life. *Int J Obes (Lond)* 2012.
144. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg*. 2012;22(1):70-89.
145. Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 244. United States 2006. p. 734-40.
146. Ahmad W. Overlapped Metabolic and Therapeutic Links between Alzheimer and Diabetes. *Mol Neurobiol*. 2012 Sep 26.
147. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002;59(8):1258-63.
148. Ashrafian H, Harling L, Darzi A, Athanasiou T. Neurodegenerative disease and obesity: what is the role of weight loss and bariatric interventions? *Metab Brain Dis*. 2013;28(3):341-53.
149. Kemps E, Tiggemann M, Marshall K. Relationship between dieting to lose weight and the functioning of the central executive. *Appetite*. 2005;45(3):287-94.
150. Stimac D, Klobucar Majanovic S, Franjic N. Stomach - key player in the regulation of metabolism. *Dig Dis*. 2014;32(3):192-201.
151. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1709-16.
152. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and iron. *J Neurosci Res*. 2003;72(5):603-12.

-
153. Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, Coakley MF, O'Halloran DJ, Holscher C, et al. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid- β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):102-14.
 154. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2004. 1200 p.
 155. Osika W, Montgomery SM, Study LBC. Physical control and coordination in childhood and adult obesity: Longitudinal Birth Cohort Study. *BMJ.* 2008;337:a699.
 156. Tregellas JR, Wylie KP, Rojas DC, Tanabe J, Martin J, Kronberg E, et al. Altered default network activity in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 19. United States 2011. p. 2316-21.
 157. Martin J. *NEUROANATOMY TEXT & ATLAS*. 4 edition ed. USA: McGraw-Hill Medical; 2012.
 158. Brooks SJ, Barker GJ, O'Daly OG, Brammer M, Williams SC, Benedict C, et al. Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry*. 11. England 2011. p. 179.
 159. Wang J, Zuo X, Dai Z, Xia M, Zhao Z, Zhao X, et al. Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2013;73(5):472-81.
 160. Ewers M, Insel PS, Stern Y, Weiner MW. Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(13):1194-201.
 161. Bastin C, Yakushev I, Bahri MA, Fellgiebel A, Eustache F, Landeau B, et al. Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *Neuroimage*. 2012;63(2):713-22.
 162. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta*. 1822. Netherlands: 2011 Elsevier B.V; 2012. p. 467-73.
 163. Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*. 1995;2(2):148-56.
 164. Putcha D, Brickhouse M, O'Keefe K, Sullivan C, Rentz D, Marshall G, et al. Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. *J Neurosci*. 2011;31(48):17680-8.
 165. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*. 2012;74(3):467-74.

Apêndice 1. Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/09/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0352/10**, intitulado: **"OBESIDADE E FUNÇÃO COGNITIVA: EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA"** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Alfredo Halpern**

Pesquisador (a) Executante: **Emerson Leonildo Marques**

CAPPesq, 09 de Setembro de 2010

Professora Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Em Endocrinologia

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0352/10

Título: OBESIDADE E FUNÇÃO COGNITIVA; EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Pesquisador Responsável: Cintia Cercato

Pesquisador Executante: Emerson Leonildo Marques

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 19/10/2011, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 15/09/11 - Mudança de pesquisador responsável de Dr. Alfredo Halpern, para Dra. Cintia Cercato.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

Professora Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Em Endocrinologia

CAPPesq, 20 de Outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Apêndice 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

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 (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Obesidade e Função Cognitiva: Efeito da Cirurgia Bariátrica.**2. PESQUISADORES : **Cintia cercato, Alfredo Halpern**CARGO/FUNÇÃO: **Membros do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia - HC FMUSP**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: **84722 e 12535, respectivamente.**UNIDADE DO HCFMUSP: **Clínica Médica I - Serviço de Endocrinologia e Metabologia**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☒RISCO MAIOR ☐4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **12 meses**

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre efeito da cirurgia bariátrica na função cognitiva dos indivíduos obesos. Evidências recentes têm mostrado um efeito deletério da obesidade sobre o desempenho nos testes que avaliam a função cognitiva, com uma ocorrência maior de demência. No entanto, ainda não se sabe o que acontece com o obeso que perde peso após a cirurgia bariátrica.

Estamos convidando pessoas que estão na fila de espera para a realização da cirurgia bariátrica. Para você participar deste estudo deverá colaborar com a realização dos seguintes procedimentos: realização de testes neuropsicológicos (início, 6 meses após), exames de imagem (PET) (início e 6 meses), coleta de exames laboratoriais para dosagem de marcadores inflamatórios e (início e 6 meses após), além dos exames rotineiramente empregados na avaliação pré-operatória. São procedimentos rotineiramente empregados na prática diária.

Também estamos convidando pessoas com peso normal, para podermos comparar com os indivíduos obesos que serão submetidos a cirurgia bariátrica. As pessoas de peso normal deverão colaborar com a realização dos seguintes procedimentos: realização de testes neuropsicológicos e exames de imagem (PET), coleta de exames laboratoriais para dosagem de marcadores inflamatórios além dos exames rotineiramente empregados na avaliação clínica geral. São procedimentos rotineiramente empregados na prática diária.

Os testes neuropsicológicos serão realizados por uma equipe de psicólogos do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, através de que questionários e testes utilizando um computador. O PET é um exame de imagem que avaliam o metabolismo cerebral, respectivamente. É exame da medicina nuclear e se caracteriza por ser inócuo e não trazer riscos ao paciente. A realização deste procedimento emprega a administração endovenosa de um composto radioativo, que por sua vez não provoca qualquer reação adversa ou colateral e não produz alergia ou desconforto ao paciente. A exposição à radiação é mínima, sendo por vezes inferior à de outros procedimentos radiológicos convencionais. Os compostos utilizados permanecem por tempo limitado no organismo e são excretados pela urina. Em relação ao desconforto o que se tem a destacar é o tempo de exame, sendo que a aquisição das imagens tem uma duração de aproximadamente 15 minutos cada estudo. A coleta de sangue para os exames laboratoriais será realizada por punção periférica de veia do antebraço.

Não haverá benefício direto para o participante do estudo. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Se encontrarmos alguma tendência para futuros problemas relacionados a ocorrência de demência, acreditamos que o participante poderá se beneficiar de um acompanhamento médico especializado e poderemos encaminhá-lo para tal.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores principais são a Dra Cintia Cercato e o Dr. Alfredo Halpern, e o seu aluno de pós-graduação é o Dr. Emerson Leonildo Marques, que poderão ser encontrados no endereço: **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 4º andar - Bloco 15. São Paulo – SP, CEP 05403-000. Brasil**, tel.: (11) 3069-7516 / 3069-7845. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a

identificação de nenhum paciente. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Temos o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Obesidade e Função Cognitiva: Os Efeitos da Cirurgia Bariátrica**”.

Eu discuti com a **Dra Cintia Cercato, com o Dr. Alfredo Halpern e com o Dr. Emerson Leonildo Marques** sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

- Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Apêndice 3. Mapa estatístico: metabolismo cerebral aumentado nas obesas pré-cirurgia em relação às eutróficas

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>C</i>	<i>P</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>P</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	<i>(Z)</i> _z	<i>p</i> _{uncorr}			
0.000	53	0.000	0.001	1208	0.000	0.004	0.055	6.83	5.23	0.000	20	-48	26
						0.030	0.124	5.95	4.77	0.000	20	-48	40
						0.119	0.287	5.31	4.40	0.000	40	-48	28
		0.001	0.005	790	0.000	0.047	0.132	5.74	4.65	0.000	34	-52	-28
						0.507	0.642	4.53	3.91	0.000	24	-94	-22
						0.774	0.691	4.18	3.67	0.000	10	-96	-18
		0.048	0.127	339	0.007	0.240	0.466	4.97	4.19	0.000	-10	-52	-30
		0.264	0.297	169	0.045	0.375	0.581	4.72	4.03	0.000	44	46	14
						0.395	0.581	4.69	4.01	0.000	40	40	26
		0.401	0.508	111	0.096	0.401	0.581	4.68	4.01	0.000	-20	-34	-20
		0.137	0.297	219	0.025	0.462	0.602	4.59	3.95	0.000	-32	-34	-28
						0.848	0.763	4.07	3.59	0.000	-46	-70	-12
		0.393	0.429	131	0.073	0.575	0.662	4.44	3.85	0.000	-16	-46	8
		0.248	0.297	175	0.042	0.655	0.662	4.34	3.78	0.000	32	-74	4
						0.722	0.691	4.25	3.72	0.000	32	-88	8
		0.236	0.297	172	0.043	0.777	0.691	4.18	3.67	0.000	12	48	30
						0.969	0.919	3.76	3.36	0.000	26	54	32
		0.185	0.297	203	0.030	0.781	0.691	4.17	3.66	0.000	14	-44	-34
		0.776	0.903	58	0.218	0.852	0.763	4.06	3.58	0.000	26	-22	-26
		0.822	0.903	50	0.252	0.861	0.765	4.04	3.57	0.000	-18	-54	62
						0.969	0.919	3.76	3.36	0.000	-20	-44	54
		0.865	0.903	42	0.293	0.870	0.771	4.03	3.56	0.000	16	32	-10
		0.964	0.903	19	0.485	0.880	0.779	4.01	3.55	0.000	20	20	32
		0.943	0.903	25	0.420	0.901	0.824	3.96	3.31	0.000	22	-68	38

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.40$, $p = 0.001$ [0.999]
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ [0.999]
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 41.082$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 6.84$
FWEp: 5.715, FDRp: Inf, FWEc: 339, FDRc: 790

Degrees of freedom = [1.0, 29.0]
FWHM = 14.6 15.4 16.0 mm mm mm; 7.3 7.7 8.0 (voxels)
Volume: 1811352 = 226419 voxels = 462.0 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 448.28 voxels)
Page 1

Apêndice 4. Mapa estatístico: metabolismo cerebral diminuído nas obesas pré-cirurgia em relação às eutróficas

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level					peak-level					mm mm mm		
p	C	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _z)	p _{uncorr}				
0.967	3	0.990	0.743	8	0.666	0.958	0.486	3.80	3.40	0.000	-54	36	12	
		0.958	0.743	21	0.462	0.960	0.486	3.80	3.39	0.000	-46	-78	36	
		0.994	0.743	5	0.743	0.964	0.486	3.78	3.38	0.000	10	-10	64	

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: T = 3.40, p = 0.001 [0.999]	Degrees of freedom = [1.0, 29.0]
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 [0.999]	FWHM = 14.6 15.4 16.0 mm mm mm; 7.3 7.7 8.0 (voxels)
Expected voxels per cluster, <k> = 41.082	Volume: 1811352 = 226419 voxels = 462.0 resels
Expected number of clusters, <cc> = 6.84	Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 448.28 voxels)
FWEp: 5.715, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf	

Apêndice 5. Mapa estatístico: metabolismo cerebral aumentado nas obesas pós-cirurgia em relação às eutróficas (A: $p < 0,001$ / B: $p < 0,05$)

A:

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level					peak-level					mm mm mm		
p	C	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	K_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_e)	p_{uncorr}				
0.000	19	0.780	0.767	57	0.226	0.310	0.402	4.02	4.10	0.000	30	-32	66	
		0.803	0.767	53	0.242	0.418	0.402	4.65	3.98	0.000	32	24	62	
		0.160	0.493	219	0.026	0.439	0.402	4.62	3.96	0.000	34	-34	-28	
						0.984	0.881	3.66	3.29	0.001	56	-66	-22	
		0.420	0.604	125	0.081	0.463	0.402	4.58	3.94	0.000	36	-4	34	
						0.950	0.869	3.82	3.41	0.000	52	-18	28	
		0.899	0.900	35	0.341	0.506	0.402	4.53	3.90	0.000	48	16	54	
		0.473	0.604	113	0.095	0.520	0.402	4.51	3.89	0.000	40	-48	20	
						0.973	0.881	3.73	3.34	0.000	50	-38	34	
		0.646	0.735	80	0.155	0.588	0.402	4.42	3.83	0.000	40	40	26	
						0.769	0.537	4.18	3.67	0.000	44	46	16	
		0.930	0.900	28	0.396	0.593	0.402	4.41	3.83	0.000	-6	10	74	
		0.956	0.900	21	0.465	0.701	0.486	4.27	3.73	0.000	-8	50	50	
		0.974	0.900	15	0.543	0.909	0.804	3.94	3.49	0.000	-36	8	64	
		0.981	0.900	12	0.590	0.981	0.881	3.68	3.30	0.000	28	54	34	
		0.990	0.900	7	0.692	0.986	0.881	3.64	3.28	0.001	24	-32	30	
		0.990	0.900	7	0.692	0.991	0.904	3.59	3.24	0.001	36	4	18	
		0.987	0.900	9	0.647	0.996	0.906	3.51	3.17	0.001	4	-100	16	
		0.997	0.900	2	0.853	0.996	0.906	3.50	3.17	0.001	22	-82	54	
		0.995	0.900	4	0.776	0.997	0.906	3.48	3.16	0.001	-56	-56	-28	
		0.998	0.904	1	0.904	0.997	0.906	3.47	3.15	0.001	22	-46	36	
		0.997	0.900	2	0.853	0.997	0.906	3.46	3.14	0.001	24	-94	-24	
		0.993	0.900	5	0.745	0.998	0.906	3.45	3.13	0.001	-14	-48	6	

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 3.40$, $p = 0.001$ [0.999]
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ [0.999]
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 41.711$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 6.71$
FWEp: 5.705, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 29.0]
FWHM = 14.7 15.4 16.1 mm mm mm; 7.3 7.7 8.0 (voxels)
Volume: 1792664 = 224083 voxels = 449.3 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 455.14 voxels)

B:

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z)	p_{uncorr}			
0.006	43	1.000	0.966	432	0.276	0.310	0.331	4.02	4.10	0.000	30	-32	66
						1.000	0.826	2.96	2.74	0.003	42	-24	72
						1.000	0.992	1.98	1.91	0.028	30	-18	78
		0.001	0.001	10557	0.000	0.418	0.331	4.65	3.98	0.000	32	24	62
						0.463	0.331	4.58	3.94	0.000	36	-4	34
						0.506	0.331	4.53	3.90	0.000	48	16	54
		0.335	0.172	3283	0.000	0.439	0.331	4.62	3.96	0.000	54	-54	-28
						0.984	0.725	3.66	3.29	0.001	56	-66	-22
						0.996	0.746	3.51	3.17	0.001	4	-100	16
		1.000	0.966	268	0.403	0.593	0.331	4.41	3.83	0.000	-6	10	74
						1.000	0.844	2.82	2.63	0.004	-6	-2	78
						1.000	0.975	2.31	2.19	0.014	12	4	78
		1.000	0.966	215	0.456	0.909	0.662	3.94	3.49	0.000	-36	8	64
		1.000	0.966	504	0.250	0.996	0.746	3.50	3.17	0.001	22	-82	54
						1.000	0.819	3.00	2.78	0.003	20	-50	82
						1.000	0.826	2.93	2.72	0.003	40	-68	60
		1.000	0.966	316	0.340	0.997	0.746	3.48	3.16	0.001	-36	-36	-28
		1.000	0.966	794	0.153	0.998	0.746	3.45	3.13	0.001	-14	-48	6
						1.000	0.819	3.05	2.82	0.002	-24	-94	10
						1.000	0.855	2.77	2.59	0.005	-26	-66	6
		0.510	0.200	2729	0.014	0.999	0.819	3.35	3.06	0.001	-6	-50	-34
						1.000	0.826	2.93	2.72	0.003	12	-48	-32
						1.000	0.826	2.90	2.70	0.003	10	-56	-30
		0.964	0.703	1393	0.065	1.000	0.819	3.32	3.03	0.001	-52	0	18
						1.000	0.819	3.23	2.96	0.002	-28	8	18
						1.000	0.819	3.08	2.84	0.002	-34	-50	26

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart.

Height threshold: $T = 1.70$, $p = 0.049$ (1.000)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (1.000)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 411.087$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 51.03$
FWEp: 5.705, FDRp: Inf, FWEc: 10557, FDRc: 10557

Degrees of freedom = [1.0, 29.0]
FWHM = 14.7 15.4 16.1 mm mm mm; 7.3 7.7 8.0 (voxels)
Volume: 1792664 = 224083 voxels = 449.3 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 455.14 voxels)
Page 1

Apêndice 6. Mapa estatístico: metabolismo cerebral diminuído nas obesas pós-cirurgia em relação às eutróficas

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	C	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _z)	p _{uncorr}			
0.902	4	0.879	0.811	39	0.315	0.876	0.665	4.00	3.54	0.000	-48	-78	26
		0.976	0.811	14	0.558	0.893	0.665	3.97	3.52	0.000	10	-10	64
		0.992	0.811	6	0.718	0.987	0.865	3.63	3.27	0.001	-46	-48	-18
		0.996	0.811	3	0.811	0.997	0.884	3.46	3.14	0.001	-42	22	0

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar.

Height threshold: T = 3.40, p = 0.001 [0.999]
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 [0.999]
Expected voxels per cluster, <k> = 41.711
Expected number of clusters, <c> = 6.71
FWEp: 5.705, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 29.0]
FWHM = 14.7 15.4 16.1 mm mm mm; 7.3 7.7 8.0 (voxels)
Volume: 1792664 = 224083 voxels = 449.3 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; [resel = 455.14 voxels]

Apêndice 7. Mapa estatístico: metabolismo cerebral aumentado nas obesas pré-cirurgia em relação às obesas pós-cirurgia

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	(Z_p)	p_{uncorr}			
0.000	29	0.000	0.000	11135	0.000	0.003	0.056	9.39	5.40	0.000	-18	-26	-26
						0.011	0.068	8.30	5.10	0.000	22	-26	-28
						0.023	0.077	7.73	4.92	0.000	8	-22	28
		0.000	0.000	2766	0.000	0.011	0.068	8.33	5.11	0.000	28	4	-38
						0.044	0.077	7.23	4.75	0.000	22	22	-22
						0.054	0.077	7.09	4.70	0.000	34	-2	-36
		0.014	0.020	481	0.002	0.037	0.077	7.38	4.80	0.000	-34	-64	12
						0.086	0.341	4.93	3.79	0.000	-50	-72	0
		0.066	0.072	308	0.010	0.199	0.164	6.08	4.31	0.000	-40	6	4
						0.296	0.199	5.76	4.18	0.000	-46	10	0
		0.490	0.407	110	0.098	0.426	0.240	5.44	4.03	0.000	4	4	-2
		0.232	0.186	183	0.039	0.585	0.302	5.12	3.88	0.000	-24	2	-40
						0.723	0.360	4.86	3.75	0.000	-36	2	-44
						0.982	0.672	4.07	3.33	0.000	-26	-6	-48
		0.100	0.089	266	0.015	0.631	0.321	5.00	3.82	0.000	2	38	44
						0.956	0.588	4.25	3.42	0.000	8	26	48
						0.993	0.778	3.92	3.24	0.001	12	28	38
		0.577	0.417	93	0.126	0.766	0.389	4.78	3.71	0.000	-42	-44	8
		0.808	0.745	38	0.319	0.797	0.413	4.71	3.68	0.000	-4	-80	-50
						0.977	0.657	4.11	3.35	0.000	8	-78	-50
		0.888	0.745	38	0.319	0.870	0.480	4.54	3.59	0.000	-28	-44	-42
		0.588	0.417	91	0.130	0.886	0.482	4.50	3.56	0.000	-10	42	0
		0.961	0.800	20	0.475	0.909	0.505	4.43	3.53	0.000	-50	-20	-36
		0.982	0.800	12	0.589	0.914	0.511	4.41	3.52	0.000	18	-22	20

table shows 3 local maxima more than 8 mm apart.

Height threshold: $T = 3.69$, $p = 0.001$ (0.999)
Extent threshold: $k = 0$ voxels, $p = 1.000$ (0.999)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 41.399$
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 6.85$
FWEp: 7.144, FDRp: Inf, FWEc: 481, FDRc: 481

Degrees of freedom = [1.0, 16.0]
FWHM = 15.8 16.4 17.5 mm mm mm; 7.9 8.2 8.7 (voxels)
Volume: 1830424 = 228803 voxels = 371.1 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 565.12 voxels)
Page 7

Apêndice 8. Mapa estatístico: metabolismo cerebral diminuído nas obesas pré-cirurgia em relação às obesas pós-cirurgia

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level						mm mm mm		
p	C	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	(Z _p)	p _{uncorr}				
0.379	8	0.095	0.116	271	0.015	0.051	0.044	7.12	4.72	0.000	-38	-18	66	
		0.714	0.487	69	0.183	0.033	0.044	7.10	4.71	0.000	28	-102	10	
						0.875	0.478	4.53	3.58	0.000	38	-98	-4	
		0.351	0.253	143	0.063	0.421	0.293	5.45	4.04	0.000	30	-24	68	
						0.589	0.314	5.11	3.88	0.000	44	-16	70	
		0.933	0.780	20	0.394	0.624	0.314	5.05	3.85	0.000	-30	6	36	
		0.994	0.851	5	0.744	0.980	0.707	4.09	3.33	0.000	44	20	52	
		0.988	0.851	9	0.646	0.992	0.851	3.93	3.24	0.001	-36	-2	48	
		0.994	0.851	5	0.744	0.996	0.851	3.85	3.19	0.001	42	40	42	
		0.997	0.852	2	0.852	0.997	0.851	3.80	3.16	0.001	-44	12	56	

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apar.

Height threshold: T = 3.69, p = 0.001 [0.999]
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 [0.999]
Expected voxels per cluster, <k> = 41.399
Expected number of clusters, <c> = 6.85
FWEp: 7.144, FDRp: 7.095, FWEc: Inf, FDRc: Inf

Degrees of freedom = [1.0, 16.0]
FWHM = 15.8 16.4 17.5 mm mm mm; 7.9 8.2 8.7 (voxels)
Volume: 1830424 = 228803 voxels = 371.1 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 565.12 voxels)

Apêndice 9. Tabela de dados demográficos e laboratoriais individuais

Participantes	Idade	Escolaridade	TemObes	IMC	Glicemia	Insulina	HOMA	PCRus	IL-6	TNF-alfa	COLTT	TG
Obesas pré-cirurgia												
1	50,00	7,00	18,00	45,2	93,00	8,30	1,90	7,10	0,804	0,858	233,00	152,00
2	32,00	11,00	12,00	47,4	89,00	8,60	1,88		4,573	2,977	188,00	107,00
3	59,00	8,00	6,00	51,6	85,00	5,30	1,11	6,60	0,492	1,045	221,00	82,00
4	55,00	6,00	35,00	52,0	102,00	32,70	8,22		2,955	1,091	195,00	115,00
5	27,00	11,00	9,00	53,4	111,00	20,70	5,66	15,90	2,155	0,742	175,00	111,00
6	31,00	11,00	11,00	60,0	106,00	46,80	12,23	5,10	1,135	1,673	208,00	284,00
7	52,00	11,00	30,00	54,2	113,00	20,80	5,79	5,30	2,734	0,5	196,00	83,00
8	35,00	11,00	17,00	48,7	89,00	23,30	5,11	10,60	2,266	1,068	157,00	114,00
9	42,00	7,00	20,00	59,6	108,00	34,90	9,29	7,50	1,31	0,858	186,00	120,00
10	36,00	7,00	14,00	44,8	107,00	21,30	5,62	20,40	2,22	0,579	180,00	117,00
11	48,00	6,00	10,00	51,7	112,00	18,60	5,13	7,00	1,245	10,615	200,00	162,00
12	33,00	8,00	25,00	47,8	114,00	24,60	6,91	8,70	1,944	0,5	207,00	93,00
13	31,00	11,00	11,00	46,6	76,00	23,40	4,38	3,00	1,291	0,5	150,00	60,00
14	48,00	10,00	14,00	45,0	94,00	13,60	3,15	1,90	1,19	4,77	210,00	62,00
15	40,00	11,00	24,00	45,9	93,00	9,80	2,24	12,10	2,229	0,5	184,00	54,00
16	43,00	11,00	14,00	47,5	84,00	10,20	2,11	11,80	1,953	6,167	166,00	65,00
17	27,00	11,00	13,00	50,3	72,00	17,60	3,12	17,60	2,229	0,5	141,00	117,00
Obesas pós-cirurgia												
1				34,7	83,00	3,40	0,69	2,80	0,731	0,649	176,00	113,00
2				35,3	73,00	6,50	1,17	6,20	1,898	0,649	159,00	94,00
3				35,5	82,00	7,90	1,59	3,60	0,666	1,254	203,00	79,00
4				37,6	85,00	6,10	1,27	2,10	2,073	1,417	168,00	89,00
5				39,6	82,00	7,90	1,59	0,70	1,365	0,672	152,00	59,00
6				39,8	75,00	6,70	1,23	0,30	0,262	0,602	143,00	149,00
7				37,1	94,00	8,10	1,87	1,90	2,017	4,375	258,00	103,00
8				37,2	87,00	32,30	6,93	7,40	0,437	1,138	154,00	69,00
9				37,1	74,00	4,30	0,79	3,30	1,347	0,5	172,00	74,00
10				49,5	99,00	12,00	2,93	7,90	2,027	0,5	163,00	95,00
11				34,2	91,00	3,60	0,81	0,50	0,997	0,765	126,00	76,00
12				32,9	88,00	7,10	1,54	1,90	0,593	9,381	160,00	60,00
13				31,4	71,00	19,00	3,33	2,60	1,108	0,509	120,00	60,00
14				38,2	93,00	8,10	1,86	0,60	0,532	0,532	176,00	70,00
15				38,6	89,00	5,70	1,25	5,00	0,924	6,237	187,00	48,00
16				41,1	94,00	5,00	1,16	2,20			175,00	101,00
17				32,8	78,00	7,60	1,46	9,50	1,668	0,5	172,00	112,00
Eutróficas												
1	48,00	6,00		21,4	83,00	2,50	0,51	1,00	0,15	0,5	227,00	65,00
2	33,00	11,00		24,4					0,63	0,5		
3	57,00	11,00		23,1	90,00	6,00	1,33	0,50	0,152	3,373	257,00	122,00
4	54,00	6,00		19,9	104,00				1,255	0,952	172,00	163,00
5	29,00	11,00		22,7	75,00	11,80	2,18	0,80	0,216	0,5	143,00	37,00
6	33,00	11,00		21,3	86,00	5,80	1,23	0,30	0,15	0,5	156,00	52,00
7	52,00	11,00		24,9	99,00	7,90	1,92	1,60	0,15	0,812	134,00	70,00
8	35,00	13,00		18,7	76,00	4,00	0,73	0,20	0,15	1,068	180,00	45,00
9	39,00	7,00		22,9	88,00			1,80	0,685	1,743	159,00	178,00
10	37,00	8,00		22,4	83,00			0,60	0,161	4,933	137,00	102,00
11	47,00	6,00		23,0	62,00	5,50	0,84	0,20	0,15	0,5	171,00	50,00
12	36,00	11,00		18,7	83,00			0,50	0,161	0,5	140,00	132,00
13	31,00	11,00		20,3	95,00	7,00	1,64	1,00	0,15	0,5	206,00	82,00
14	49,00	13,00		24,7	85,00	11,00	2,30	1,10	0,262	0,5	233,00	174,00
15	40,00	11,00		22,7	64,00	8,10	1,27	0,40	0,28	3,769	120,00	54,00
16	42,00	11,00		24,2	85,00	5,30	1,11	0,20	0,15	5,632	210,00	55,00

Apêndice 10. Tabela dos dados neuropsicológicos individuais

Participantes	RAV1Tot	RAV15RAV16RAV17	REV1plan	REV2plan	REV1praxis	REV2praxis	QI	DDI	STROOP 1	STROOP 2	STROOP 3	3ERROS	WISC Cat	WISC Resp Pers	WISC Erros Pers	WISC Perds Set	MMFT	MMFT Erros	IGT 1	IGT 2	IGT 3	IGT 4	IGT 5	IGT Net Score	TRAIL A	TRAIL B	Trail B Erros				
Obesos pré-cirurgia																															
1	7	50	11	7	7	0	28	94	5	2	14	19	39	0	1	21	16	1	12	439	-4	-4	-2	-4	-6	-20	58	132	1		
2	6	51	15	8	9	3	36	18	105	5	3	17	22	34	1	4	14	12	0	14	404	-2	-2	-4	0	-2	-10	38	187	2	
3	3	39	11	9	11	0	12.5	1	91	3	19	32	45	12	2	31	24	2	28	435	8	-4	-2	0	4	6	58	227	3		
4	2	28	8	9	6	0	3.5	1.5	81	3	17	29	66	1	2	20	17	0	32	372	-2	0	2	0	0	0	65	383	4		
5	6	43	11	6	6	6	36	23	110	7	6	14	16	38	2	3	10	9	0	11	339	-4	2	2	2	2	4	42	48	0	
6	5	45	12	6	7	1	35	10	91	5	4	14	17	19	0	4	12	9	0	17	88	-4	-4	0	2	0	-6	29	59	0	
7	7	49	8	9	8	4	5	35	16.5	119	5	6	12	18	26	1	4	14	10	7	335	2	2	2	-2	6	10	37	59	0	
8	6	49	12	10	10	1	2	21	12.5	97	4	4	16	17	37	4	4	13	11	1	10	253	0	6	2	-2	4	10	35	56	0
9	3	44	12	12	11	0	2	15	13.5	105	4	12	21	26	0	2	4	4	2	16	317	-2	-2	8	8	0	12	59	104	0	
10	6	39	12	8	7	4	3	32	11	91	6	3	20	36	41	2	2	14	12	0	21	329	-6	-4	-2	0	2	-10	61	184	5
11	6	34	8	6	4	2	1	26.5	7.5	83	7	25	42	57	7	0	47	35	1	42	309	0	-4	4	4	0	4	63	441	8	
12	7	61	15	12	14	1	0	17	3.5	94	5	6	15	20	33	1	4	10	9	0	12	231	0	2	6	6	2	16	43	127	2
13	5	50	12	12	12	3	0	24.5	3.5	110	8	5	11	12	21	3	3	1	11	257	-8	-6	-8	-10	-12	-44	52	85	1		
14	6	49	14	10	10	3	3	35	10.5	121	7	13	17	23	0	3	16	14	0	6	236	-2	-10	-12	0	12	-12	27	75	1	
15	6	49	13	9	8	2	0	15.5	12.5	94	8	32	22	29	0	3	13	11	0	20	154	0	8	2	6	6	22	58	158	3	
16	4	43	12	10	9	6	6	36	30	100	5	3	12	16	35	3	4	4	1	8	338	-2	4	0	-2	2	2	48	70	2	
17	6	32	8	8	9	2	2	29.5	14	108	6	4	15	20	40	2	2	20	19	1	11	261	-6	-6	-2	-2	-8	-24	47	118	1
Obesos pós-cirurgia																															
1	9	52	9	8	8	0	0	24	0.5	94	8	3	15	19	39	1	1	3	3	3	388	-14	-6	-2	-8	2	-28	45	95	0	
2	4	39	9	9	8	1	3	18	15	102	7	5	18	19	40	1	2	16	14	2	24	267	0	-6	2	2	2	0	37	126	2
3	2	32	8	9	6	4	2	15.5	4.5	86	2	1	18	34	45	2	0	52	41	0	20	478	4	4	0	6	4	18	80	150	0
4	5	42	12	8	7	0	0	12	7	81	5	4	20	23	62	12	3	18	16	0	31	311	-8	-4	-2	0	0	-6	36	155	2
5	6	44	10	7	8	5	6	36	20	100	11	8	15	21	26	1	4	7	7	1	9	425	2	-2	2	-4	0	32	50	0	
6	9	44	11	8	8	2	0	30.5	3.5	97	6	5	17	15	24	0	3	10	8	1	26	174	-6	0	0	10	4	45	67	0	
7	6	52	13	13	13	1	4	34	13.5	113	5	6	11	15	22	0	4	9	7	1	15	148	2	8	4	4	2	20	33	56	0
8	7	58	14	9	13	2	1	27	5.5	105	6	4	15	14	20	0	4	11	10	0	12	216	6	2	20	-8	-8	12	14	45	0
9	5	51	12	13	13	1	2	30	17.5	97	5	3	11	15	22	0	2	7	2	16	248	0	4	0	2	2	8	39	99	2	
10	6	48	12	9	7	1	5	13.5	17	91	5	3	18	22	52	1	1	21	19	0	37	420	-6	-2	-2	0	2	-12	45	118	1
11	4	37	10	8	9	0	0	8.5	1.5	91	7	3	37	35	75	6	2	18	18	0	28	417	4	8	2	4	-8	10	50	225	4
12																															
13	5	50	13	11	11	1	2	28.5	11	102	9	7	13	15	19	0	1	18	17	0	20	211	-2	0	2	-4	-6	-6	31	54	1
14	6	49	12	10	10	2	1	36	11.5	116	11	6	17	15	27	0	3	13	11	0	9	122	-2	4	2	0	6	10	26	62	0
15	8	51	13	6	11	0	0	18.5	4.5	83	6	4	17	19	30	1	2	2	1	19	242	-2	0	-8	-12	-10	-32	36	99	3	
16	7	53	12	12	12	3	5	32	18	100	4	5	13	21	40	3	5	5	0	6	325	4	-2	6	2	2	12	34	73	0	
17	6	49	11	10	10	2	1	27.5	17.5	105	6	4	12	21	28	3	2	24	21	0	24	165	2	0	-4	-6	-10	41	77	1	
Eutróficos																															
1	6	56	15	11	12	2	1	30	8	97	6	4	20	24	30	0	3	10	10	0	12	248	0	-2	-4	4	2	0	40	77	0
2	8	45	11	9	8	6	4	30.5	10	97	6	4	16	18	35	2	2	18	16	0	22	152	2	0	-2	6	-8	-2	58	116	2
3	7	51	12	11	11	6	6	36	19	112	7	4	11	13	33	4	4	6	7	1	4	751	-6	-8	4	10	0	0	25	57	0
4	3	32	9	8	8	3	1	34	11	86	4	23	30	50	3	2	14	12	2	24	203	-6	-18	-16	-6	0	-46	62	195	1	
5	6	42	9	7	7	1	3	26.5	6.5	102	8	3	12	15	37	1	3	8	7	1	9	225	6	2	-2	-4	0	2	33	50	0
6	4	49	11	11	13	6	5	32	21	110	8	6	13	14	21	1	2	9	9	1	6	352	2	4	2	-2	-4	2	24	55	0
7	1	26	8	4	7	1	0	31	7	88	10	3	25	40	40	1	1	26	20	1	26	306	-2	-4	-8	-4	-2	-20	33	153	1
8	3	47	13	11	12	1	3	32	16.5	110	7	9	12	13	25	2	1	10	10	2	3	308	2	4	2	10	6	24	23	63	1
9	5	33	8	8	8	1	1	16.5	6.5	89	5	6	15	13	17	1	1	49	39	0	22	194	-12	-20	-16	2	2	-44	41	168	5
10	5	38	10	7	8	6	3	33	12	81	4	2	22	36	22	0	3	17	14	0	16	215	0	4	0	2	-2	4	65	191	1
11	4	42	11	5	8	0	0	16	3.5	83	4	2	17	25	26	6	0	51	38	1	31	232	0	-4	2	0	2	0	75	220	1
12	4	35	10	4	3	2	0	25.5	11.5	100	8	5	12	16	29	3	3	12	12	0	32	179	-8	6	-2	2	-14	-16	38	60	0
13																															
14	6	56	15	11	13	6	6	35	18	108	5	2	13	17	21	1	3	6	6	0	11	366	-8	-4	-12	-8	-2	-30	20	113	1
15	7	43	9	8	9	6	5	34	16.5	102	4	4	23	35	57	4	3	8	6	0	10	318	-10	-6	2	2	2	-14	62	196	5
16	4	47	13	14	10	2	1	36	10.5	108	6	4	14	17	24	1	3	10	9	2	14	199	4	4	4	2	2	16	50	132	2