

Carlos Alberto Abujabra Merege Filho

Efeitos do treinamento físico na conectividade funcional e substância cinzenta cerebral em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: um estudo clínico, randomizado e controlado

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

2023

Carlos Alberto Abujabra Merege Filho

Efeitos do treinamento físico na conectividade funcional e substância cinzenta cerebral em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: um estudo clínico, randomizado e controlado

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Merege Filho, Carlos Alberto Abujabra
Efeitos do treinamento físico na conectividade funcional e substância cinzenta cerebral em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica : um estudo clínico, randomizado e controlado / Carlos Alberto Abujabra Merege Filho. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.
Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Neuroimagem 2.Hipotálamo
3.Substância cinzenta 4.Cirurgia bariátrica
5.Exercício físico 6.Obesidade

USP/FM/DBD-417/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755



De acordo com o dispositivo no Regimento da Pós-graduação da Universidade de São Paulo, os Examinadores consideraram o (a) candidato (a): Carlos Alberto Abujábra Merege Filho,

São Paulo, 07 de fevereiro de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA:



 Bruno Gualano – Presidente

1. APR

() REP



 Fabiana Braga Benatti - Titular

2. APR

() REP



 Maria da Graça Moraes Martin - Titular

3. APR

() REP



 Andrea Carnaz Deslandes - Titular

4. () APR

() REP

 Hamilton Augusto Roschel da Silva - Suplente

5. () APR

() REP

 Sônia Maria Dozzi Brucki - Suplente

6. () APR

() REP

 Ricardo Vitor Cohen - Suplente

Eu, Prof. Bruno Gualano, Presidente da Comissão Julgadora, atesto que Fabiana Braga Benatti, Maria da Graça Moraes Martin e Andrea Camaz Deslandes, participaram do Julgamento da Defesa de Doutorado através de videoconferência. De acordo com a Circ.CoPGR 24/2011, assinei acima o resultado por eles (as) expressos e assinei este documento no espaço destinado à Fabiana Braga Benatti, Maria da Graça Moraes Martin e Andrea Camaz Deslandes, examinadores (as) ausentes espacialmente, porém presentes temporalmente.

Assinatura do Presidente da Comissão Examinadora: _____



Bruno Gualano

Dedico esta tese à minha família, em especial a minha esposa (Ana Oliveira) e meu filho (Carlos Coser).

AGRADECIMENTOS

Às pacientes desse projeto, fundamentais para essa realização. Sou eternamente grato!

À minha mãe Rita, meu pai Carlos, meus irmãos Cássia e Daniel, fonte de toda a motivação e determinação para a realização deste objetivo!

Agradeço aos companheiros e amigos Igor Murai, Wagner Dantas, Saulo Gil, que contribuíram na idealização e execução desse projeto, os papos acadêmicos e “não acadêmicos” que fizeram nosso dia-a-dia ficar cada vez melhor, agradeço, em especial, todo empenho de vocês para que eu pudesse alcançar esse objetivo! Muito obrigado!

Agradeço, os amigos do projeto Alisson Padilha e Carolina Nicolletti por terem participado comigo nessa jornada, pela parceria e colaboração no projeto. Obrigado de coração!

As colaboradoras do LACRE do HCFMUSP, em especial a Janice e Ana Paula, fundamentais para esse projeto, assim como pelo companheirismo durante as sessões de coleta de dados

Aos colegas do laboratório de Fisiologia aplicada à Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos colegas do LIM-44 e do Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP, por toda dedicação, colaboração e amizade durante as coletas e análises dos dados. Só foi possível chegar à onde chegamos graças ao empenho de vocês todos! Em especial, agradeço à Mariana Penteadó Nucci e Bruno Pastorello, pela amizade, paciência e colaboração nas análises e interpretação dos resultados desta tese. Agradeço também Bruce Martins pela colaboração!! Meu obrigado para esse time!!!

Agradeço às Doutoradas Claudia da Costa Leite e Maria Concepción García Otaduy do Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP, pela confiança e a oportunidade de realizar este projeto com toda a qualidade! Sou eternamente grato!

Agradecimento especial as Doutoradas Ana Lúcia de Sá-Pinto e Fernanda Rodrigues Lima, pessoas com quem tenho aprendido e conquistado muito nessa trajetória acadêmica e profissional. Sou grato pela confiança durante todo esse período! Meu muito obrigado de coração!

Agradeço aos Professores Hamilton Roschel e meu orientador Prof. Bruno Gualano, responsáveis pela coordenação do projeto. Com certeza foram fundamentais nessa minha trajetória acadêmica a partir dos ensinamentos, conquistas e “puxões de orelha” que me fizeram aprender e superar obstáculos dessa jornada. Meu muito obrigado!

Agradeço os Doutores Marco Aurélio Santo, Roberto Cleve e Alexandre Ganducci, do serviço de cirurgia bariátrica do HCFMUSP, pela confiança na execução desse projeto e também por ter proporcionado toda a estrutura para que esse projeto pudesse ser concluído! Obrigado!

Agradeço aos Professores André dos Santos Costa, Sônia Brucki e Andrea Deslandes, pessoas fundamentais na minha jornada dentro desse mundo acadêmico “maluco”. Aprendi e aprendo muito com vocês! Obrigado por tudo!

Agradeço à Faculdade de Medicina, instituição pela qual pude usufruir de momentos marcantes na minha história ao longo desses 10 anos. Em especial, a Disciplina de Reumatologia coordenada pelas Professoras Eloisa Bonfá e Rosa Pereira (em memória).

Por fim, agradeço a FAPESP pela bolsa de doutorado concedida (sob número: 17/16104-0) e pelo apoio na realização do projeto.

“ O que fazemos em vida, ecoa na eternidade”

O gladiador

RESUMO

MEREGE-FILHO, CARLOS ALBERTO ABUJABRA. **Efeitos do treinamento físico na conectividade funcional e substância cinzenta cerebral em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: um estudo clínico, randomizado e controlado.** 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A obesidade é uma doença multifatorial que pode afetar negativamente o sistema nervoso central (SNC). A cirurgia bariátrica é um efetivo método para o tratamento da obesidade, e os positivos efeitos sobre as condições associadas com esta doença podem ser aprimoradas pelo exercício físico. Embora o treinamento físico seja reconhecido por influenciar positivamente o SNC em pacientes com obesidade, não existem estudos que atestem os efeitos sinérgicos dessas duas intervenções sobre o funcionamento e organização intrínseca cerebral avaliado por meio da análise de conectividade funcional. Além disso, não se sabe se as modificações observadas após a cirurgia bariátrica sobre a substância cinzenta cerebral, principal componente estrutural do SNC, são aprimoradas sem alterações no estilo de vida dos pacientes, tal como a inclusão do treinamento físico. Dessa forma, foram objetivos do presente estudo, investigar os efeitos do exercício físico combinado com a cirurgia bariátrica sobre a conectividade funcional de redes cerebrais que são envolvidas com o controle da ingestão alimentar e a fisiopatologia da obesidade (estudo 1), assim como sobre a substância cinzenta avaliada pela morfometria cerebral em pacientes acometidos pela doença (estudo 2). Trinta mulheres com obesidade elegíveis para cirurgia bariátrica foram randomizadas para participarem de um programa de exercícios físicos de 6 meses (RYGB+TF: $n=15$, idade= $41,9 \pm 7,2$ anos) ou para o tratamento padrão (RYGB: $n=15$, idade= $41,0 \pm 7,3$). No início do estudo, 3 e 9 meses após a cirurgia bariátrica, a conectividade cerebral foi avaliada por meio da ressonância magnética funcional no estado de repouso utilizando sequência de pulso *Echo planar imaging* (EPI) ponderada em T2*, e a morfometria cerebral foi obtida por meio da aquisição volumétrica de alta resolução ponderada em T1 realizada com a técnica tridimensional de *Turbo Field Echo* (3DT1-TFE). O exercício sobreposto à cirurgia bariátrica resultou no aumento da conectividade entre o hipotálamo e as regiões sensoriais (análises *seed-to-voxel* de conectividade hipotalâmica), assim como uma diminuição na conectividade da rede de modo padrão (DMN) e de saliência (análises ROI-to-ROI de conectividade de redes cerebrais) quando comparado com o grupo RYGB. Por sua vez,

aumentos na conectividade da rede dos gânglios da base (GB) foram observados apenas no grupo RYGB+TF (análises intragrupo). Além disso, este estudo demonstrou que o treinamento físico seguido da cirurgia bariátrica não promoveu efeitos adicionais na avaliação morfométrica em regiões subcorticais envolvidas com a fisiopatologia da obesidade. Em conclusão, o treinamento físico é um componente importante no manejo da obesidade em pacientes após a cirurgia bariátrica, e pode melhorar a conectividade hipotalâmica e de redes cerebrais que são envolvidas no controle da ingestão de alimentos e na fisiopatologia desta doença. No entanto, este estudo falhou em mostrar efeitos sinérgicos induzidos pelo exercício na recuperação subcortical em pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico. Ensaios clínicos randomizados com acompanhamento de longo prazo são necessários para responder a essa última questão.

Palavras-chave (descritores): neuroimagem, hipotálamo, substância cinzenta, cirurgia bariátrica, exercício físico, obesidade.

ABSTRACT

MEREGE-FILHO, CARLOS ALBERTO ABUJABRA. **Effects of exercise training on functional connectivity and cerebral gray matter in patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled trial** 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Obesity is a multifactorial disease that may negatively affect central nervous system (CNS). Bariatric surgery is an effective treatment for obesity, and the positive effects on obesity-related conditions may be enhanced by exercise. Although exercise training is recognized to positively influence CNS in patients with obesity, there are no studies investigating the synergistic effects of these two interventions on brain functional organization assessed by connectivity analysis. Furthermore, it is not known if the changes after bariatric surgery on cerebral gray matter, the main structural component of CNS, is enhanced without lifestyle changes of these patients, such as physical exercise training. Therefore, the aims of this study were investigating the effects of exercise training on functional connectivity of brain networks that are involved in the food intake control and obesity pathophysiology (study 1), as well as the effects on the volume of gray matter assessed by morphometry analysis (study 2). Thirty patients eligible for bariatric surgery were randomized to participate in a 6-month exercise training program (RYGB+ET: n = 15, age = 41.9 ± 7.2 years) or standard care (RYGB: n = 15, age = 41.0 ± 7.3 years). At the baseline – 3 and 9 months after bariatric surgery -, the brain connectivity was assessed by resting-state functional magnetic resonance imaging using T2-weighted Echo planar imaging (EPI) pulse sequence, and brain morphometry was obtained by the high resolution T1-weighted volumetric acquisition performed with the three-dimensional Turbo Field Echo (3DT1-TFE) technique. Exercise superimposed on bariatric surgery resulted in increased connectivity between the hypothalamus and sensorial regions (seed-to-voxel analyses of hypothalamic connectivity), and decreased default mode network (DMN) and salience network (SAL) connectivity (ROI-to-ROI analyses of brain networks connectivity). Still, increases in basal ganglia (BG) network connectivity were only observed in the exercised group (within-group analyses). Contrary to our hypothesis, exercise training induced synergistic effects of Roux-en-Y Gastric Bypass upon gray matter alterations in obesity (i.e., subcortical volume) were not found. In conclusion, exercise training is an important component in the management of post-bariatric patients and may improve the hypothalamic connectivity and brain functional networks that are

involved in controlling food intake and obesity pathophysiology. However, findings of morphometry data show that undertaking an exercise training program after bariatric surgery did not superimpose brain structural plastic in patients undergoing bariatric surgery. Randomized clinical trial with long-term follow-up are needed to answer this question.

Keywords (descriptors): neuroimage, hypothalamus, gray matter, bariatric surgery, physical exercise, obesity.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Prevalência de adultos (≥ 18 anos) com sobrepeso e obesidade na população brasileira (Capitais). Os dados foram extraídos das pesquisas Vigitel do Ministério da Saúde entre os anos de 2011 e 2021. 20
- FIGURA 2. Ilustração da anatomia do aparelho digestivo antes (A) e após a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) (B). Retirado e adaptado de Lutz e Bueter, 2014. 25
- FIGURA 3. Desenho experimental 32
- FIGURA 4. Fluxograma do estudo (estudos 1 e 2). ITT: intenção de tratamento. 41
- FIGURA 5 (estudos 1 e 2). Avaliação da força muscular e aptidão aeróbia ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. Modificações na força muscular de membros inferiores, superiores e no consumo máximo de oxigênio pico ao longo do período do estudo (A, C e E). Análise dos deltas dos parâmetros físicos entre os períodos PÓS9 com o PRÉ (B, F e D). * indica $P < 0.05$ para efeito principal de tempo; 1RM: 1 repetição máxima; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico 48
- FIGURA 6 (estudo 1). Análises seed-to-voxel de conectividade hipotalâmica. Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização das séries temporais do sinal BOLD aumentada, e preto indica FC diminuída refletida por uma sincronização das séries temporais do sinal BOLD diminuídas (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: a conectividade hipotalâmica foi avaliada usando seeds em quatro ROIs do hipotálamo (ou seja, hipotálamo medial direito [HM-D] e esquerdo [HM-E], e hipotálamo lateral direito [HL-D] e esquerdo [HL-E]). Painel direito: as análises seed-to-voxel revelaram uma conectividade significativamente aumentada entre o HM-D e várias áreas, incluindo o giro supramarginal e regiões temporais no grupo exercitado quando comparado ao grupo não exercitado. A barra de cores representa os valores de T. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade seed-to-voxel com diferença significativa entre os dois grupos. A localização espacial das áreas significativas é mostrada pelas coordenadas do cluster (x, y, z), e o número de vóxeis em cada cluster é mostrado pelo tamanho (k). Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica

combinado com ao treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; aSMG-E = giro supramarginal anterior esquerdo; PCG-E = giro pós central esquerdo; toITG-E = g Giro temporal inferior e parte temporal occipital esquerdo; Iloc-E = córtex occipital lateral inferior esquerdo; TOFusc-E = córtex fusiforme occipital temporal esquerdo; pITG-E = giro temporal inferior posterior esquerdo; pTFusc-E = córtex fusiforme temporal posterior esquerdo; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, False discovery rate; FWE= do inglês, Family wise error; unc = do inglês, uncorrected. 51

FIGURA 7 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade de rede de modo padrão ventral (DMNv). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com FDR). Painel esquerdo: dez ROIs pertencentes a rede DMNv utilizadas. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente diminuída entre o precuneus com áreas frontais bilaterais no grupo exercitado em comparação com o grupo não exercitado. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade ROI-to-ROI significativamente diferentes entre os dois grupos. Todos os resultados foram significativos com $p < 0,05$, corrigido para comparações múltiplas com abordagem FDR. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com ao treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; RC, PCC-E = córtex retrosplenial, córtex cíngulo posterior; MFG-E = giro frontal médio esquerdo; PHG-E = giro parahipocampal esquerdo; MOccG-E = giro occipital médio esquerdo; RC, PCC-D = córtex retrosplenial, córtex cíngulo posterior direito; PRECUN = precuneus; SFG, MFG-D = giro frontal superior, giro frontal médio direito; PHG-D = giro parahipocampal direito; ANG, MOccG-D = giro angular, giro occipital médio direito; Cerebellum-D = cerebelo direito; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, False discovery rate; FWE= do inglês, Family wise error; unc = do inglês, uncorrected. 54

FIGURA 8 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade de rede de saliência posterior (SALp). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída

refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: doze ROIs pertencente a rede SALp utilizados. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente diminuída entre as ROIs SMG, IPG bilateral no grupo não exercitado e na ROI do SMG, IPG com várias outras áreas cerebrais no grupo que foi exercitado. A barra de cores representa os valores T. A tabela na parte inferior mostra resultados da conectividade ROI-to-ROI que foram significativamente diferentes para os grupos exercitados e não exercitados. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; MFG-E = giro frontal médio esquerdo; SMG, IPG-E = giro supramarginal, giro parietal inferior esquerdo; PRECUN-E = precuneus esquerdo; MidCING-D = córtex cingulado médio direito; SPG, PRECUN-D = giro parietal superior, precuneus direito; SMG, IPG-D = giro supramarginal, giro parietal inferior direito; THA-E = tálamo esquerdo; Cerebellum-D = cerebelo direito; pINS, PUT-E = ínsula posterior, putâmen esquerdo; THA-D = tálamo direito; Cerebellum-E = cerebelo esquerdo; pINS-D = ínsula posterior direita; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, False discovery rate; FWE= do inglês, Family wise error; unc = do inglês, uncorrected. 56

FIGURA 9 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade da rede dos gânglios da base (GB). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: cinco ROIs pertencentes a rede GB utilizadas. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente aumentada entre a ROI do THA, CAU com áreas frontais bilaterais após o treinamento físico. Não foram encontradas alterações significativas no grupo não exercitado (todos $p > 0,05$). A barra de cores representa os valores de T. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade ROI-to-ROI significativamente diferentes para o grupo que foi exercitado. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; THA, CAU-E = tálamo, caudado esquerdo; THA, CAU, PUT-D = tálamo, caudado, putâmen direito; IFG-E = giro frontal inferior esquerdo; IFG-D = giro

frontal inferior direito; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, False discovery rate; FWE= do inglês, Family wise error; unc = do inglês, uncorrected. 59

FIGURA 10 (estudo2). Análise morfométrica cerebral em regiões subcorticais de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. A = tálamo esquerdo; B = tálamo direito; C = putâmen direito; D = amígdala esquerda; E = tronco cerebral. mm^3 : milímetros cúbicos; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PRÉ = antes da cirurgia; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; * indica $P < 0.05$ para efeito principal de tempo. 62

FIGURA 11 (estudo2). Análise morfométrica cerebral em regiões subcorticais de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. A = ventrículo lateral esquerdo; B = ventrículo lateral direito; C = ventrículo lateral inferior esquerdo; D = terceiro ventrículo; E = quarto ventrículo. mm^3 : milímetros cúbicos RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PRÉ = antes da cirurgia; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; * indica $P < 0.05$ para efeito principal de tempo. 64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.. Características demográficas, composição corporal, parâmetros físicos e marcadores bioquímicos dos grupos experimentais no período PRÉ (estudos 1 e 2).	42
TABELA 2. Composição corporal, parâmetros físicos e bioquímicos de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo (estudos 1 e 2).	46
TABELA 3 Volumetria cerebral em regiões subcorticais na comparação dos deltas PÓS9 – PRÉ entre os grupos RYGB vs. RYGB+TF (estudo 2).	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

% – Porcentagem

1RM - 1 Repetição máxima;

ANG, MOccG – Giro angular, giro occipital médio;

aSMG – Giro supramarginal anterior;

BOLD – do inglês, *Blood-oxygen-level-dependent*

CE – Rede cerebral de Controle executivo

Cerebellum – Cerebelo, do inglês, cerebellum;

CNS – do inglês, *Central nervous system*

CT – Colesterol total

D – Direito

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DMN – Rede de modo padrão, do inglês, *default mode network*

DP – Desvio padrão

E – Esquerdo

EPI – do inglês, *Echo planar imaging*

FC – Conectividade funcional, do inglês, *functional connectivity*

FDR – do inglês, *False discovery rate*

FWE – do inglês, *Family wise error*

GB – Gânglios da base

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HbA1C – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HM – Hipotálamo medial

HOMA IR – do inglês, *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

IC – Intervalo de confiança

IFG – Giro frontal inferior;

iLOC – Córtex occipital lateral inferior;

IMC – Índice de massa corporal

Kg – Quilograma

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

HL – Hipotálamo lateral

m² – Metro quadrado

MFG – Giro frontal médio;

mg/dL – Miligrama por decilitro

MidCING – Córtex cingulado médio;

min – Minuto

mL – Mililitros

mm³ – Milímetros cúbicos

MOccG – Giro occipital médio;

NPY/AgRP – Molécula relacionada agouti e neuropeptídeo Y;

PCG – Giro pós central esquerdo;

PCR – Proteína C reativa

PHG – Giro parahipocampal;

pINS – Ínsula posterior

pINS, PUT- Ínsula posterior, putâmen;

pITG – Giro temporal pósterio-inferior;

POMC – Propiomelanocortina;

PÓS3 – 3 meses após a cirurgia

PÓS9 – 9 meses após cirurgia

PRÉ – Antes da cirurgia

PRECUN – Precuneus;

pTFusc – Córtex fusiforme temporal posterior;

PYY – Polipeptídeo YY

RC, PCC – Córtex retrosplenial direito e córtex cingulado posterior;

ROI – Região de interesse, do inglês, *region of interest*

rs-fMRI – Ressonância magnética funcional no estado de repouso, do inglês, *resting-state functional magnetic resonance imaging*

RYGB – Grupo cirurgia bariátrica

RYGB+TF – Grupo cirurgia bariátrica combinado ao treinamento físico

SAL – rede cerebral de Saliência

SFG, MFG – giro frontal superior direito e giro frontal médio;

SMG, IPG – Giro supramarginal, giro parietal inferior;

SNC – Sistema nervoso central

SPG, PRECUN- Giro parietal superior, precuneus;

TAV – Tecido adiposo visceral

TG – Triglicérides

THA – Tálamo;

THA, CAU – Tálamo, caudado;

THA, CAU, PUT – Tálamo, caudado, putâmen;

TOFusc – Córtex fusiforme occipital temporal;

toITG – Giro temporal inferior e parte temporal occipital;

unc – do inglês, *uncorrected*

VLDL – lipoproteína de densidade muito baixa

VO₂_{pico} – Consumo de oxigênio de pico

SUMÁRIO

RESUMO	2
ABSTRACT	4
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	11
1. INTRODUÇÃO E SÍNTESE DA BIBLIOGRAFIA FUNDAMENTAL	16
1.1 <i>Classificação e epidemiologia da obesidade</i>	19
1.2 <i>Regulação cerebral do apetite e a obesidade</i>	21
1.3 <i>A Cirurgia bariátrica</i>	24
1.3.1 <i>Cirurgia bariátrica e sua relação com o SNC na obesidade: implicações na conectividade cerebral</i>	27
1.3.2 <i>Cirurgia bariátrica e sua relação com o SNC na obesidade: implicações na substância cinzenta cerebral</i>	27
1.4 <i>Exercício Físico e SNC na obesidade</i>	28
2. OBJETIVOS	30
2.1 <i>Objetivos primários</i>	30
2.2 <i>Objetivos secundários</i>	30
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1 <i>Concepção e desenvolvimento do projeto</i>	30
3.2 <i>Plano de trabalho e cronograma de execução</i>	31
3.3 <i>Delineamento Experimental</i>	31
3.4 <i>Recrutamento e seleção dos participantes</i>	32
3.5 <i>Treinamento físico</i>	33
3.6 <i>Avaliação da aptidão aeróbia</i>	33
3.7 <i>Avaliação da força máxima dinâmica</i>	34
3.8 <i>Antropometria e composição corporal</i>	35
3.9 <i>Coleta sanguínea</i>	35
3.10 <i>Avaliação da conectividade e substância cinzenta cerebrais</i>	36
3.10.1 <i>Procedimentos</i>	36
3.10.2 <i>Aquisição das imagens cerebrais por ressonância magnética funcional no estado de repouso (estudo 1)</i>	37
3.10.3 <i>Pré processamento das imagens funcionais (estudo 1)</i>	37
3.10.5 <i>Análise seed-to-voxel (estudo 1)</i>	38
3.10.6 <i>Análise ROI-to-ROI (estudo 1)</i>	38

3.10.7	<i>Aquisição das imagens por ressonância magnética para avaliação da morfometria cerebral (estudo 2)</i>	39
3.10.8	<i>Processamento das imagens e análise morfométrica cerebral (estudo 2)</i>	39
4.	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	40
5.	RESULTADOS	40
5.1	<i>Participantes</i>	40
5.2	<i>Aderência ao treinamento físico</i>	44
5.3	<i>Avaliações da composição corporal e parâmetros bioquímicos ao longo do período do estudo</i> 44	44
5.4	<i>Avaliação da força muscular e aptidão aeróbia ao longo do período do estudo</i>	47
5.5	<i>Avaliação da conectividade hipotalâmica (estudo 1)</i>	49
5.6	<i>Avaliação da conectividade das redes cerebrais (estudo 1)</i>	52
6.	DISCUSSÃO	66
6.1	<i>Ação sinérgica da cirurgia bariátrica e do treinamento físico em contra-atacar a perturbação no funcionamento de redes neurais relacionadas com a regulação do apetite e com a fisiopatologia da obesidade (estudo 1)</i>	66
6.2	<i>Modificações na substância cinzenta cerebral em regiões envolvidas com a regulação do apetite e com a fisiopatologia da obesidade após a cirurgia bariátrica associada ou não ao treinamento físico (estudo 2)</i>	69
5.	CONCLUSÃO	71
6.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	72
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

1. INTRODUÇÃO E SÍNTESE DA BIBLIOGRAFIA FUNDAMENTAL

A capacidade de correrem grandes distâncias foi conferida a seres humanos ao longo da evolução e providenciou um importante passo para o que somos hoje. Sem essa habilidade, humanos no passado não seriam capazes de se alimentarem e reproduzirem, dada as condições inóspitas da época, tais como escassez de alimentos, ausência de armas e ferramentas, bem como lutar ou fugir para sobrevivência (LIBERMAN E BRAMBLE, 2007). Após milhares de anos, a hostilidade vivida pelos nossos antepassados deu lugar à oportunidade de consumir alimentos de maneira fácil e livre pelo homem moderno, principalmente por um ambiente seguro e abundante. Desde o desenvolvimento e fabricação de ferramentas, agricultura e domesticação de animais, foram observadas alterações no padrão alimentar e no gasto calórico das atividades diárias (KUMANYIKA, 2008; ARMELAGOS, 2014). Por essa razão, na maioria dos países ao redor do mundo, o aumento nas taxas de obesidade pode ser evidenciado ao longo de décadas, culminando em uma maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (p.ex, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), artrite e alguns tipos de câncer) associadas com essa condição (KOPELMAN, 2000; BLÜHER, 2019).

A obesidade é o produto do desequilíbrio do balanço energético corporal por uma maior ingestão alimentar e reduzido gasto calórico (BLÜHER, 2019). Ademais, fatores individuais influenciam a susceptibilidade para a obesidade (KOTAS e MEDZHITOV, 2014), que é desenvolvida em um ambiente cada vez mais propenso (HOSSAIN et al., 2007; KUMANYIKA, 2008). Indivíduos que apresentam predisposição genética, alterações hormonais ou distúrbios metabólicos (por exemplo, o DM2) podem se tornar facilmente obesos em um ambiente facilitador para essa condição (HOSSAIN et al., 2007; BLÜHER, 2019). De fato, o consumo excessivo de alimentos com grande densidade calórica, uso excessivo de tecnologias como formas de trabalho ou entretenimento associado com menor dispêndio energético, são comportamentos contemporâneos e favoreceram a generalização do problema (KUMANYIKA, 2008; BLÜHER, 2019). Além disso, distúrbios emocionais e o próprio estresse oriundo da vida moderna podem tornar indivíduos mais susceptíveis ou mesmo contribuir no desenvolvimento da obesidade (LUPPINO et al., 2010; DALLMAN et al., 2010; MILANESCHI et al., 2019), o que pode ser agravado em um ambiente com forte estigma social e com grande discriminação para essa população (SHAFER e FERRARO, 2011; DALY et al., 2019).

Alimentar-se não é apenas pré-requisito para a manutenção da saúde e funcionamento normal das células do corpo humano, mas um ato que também proporciona prazer e recompensa (MORTON et al., 2006; BERTHOUD, MÜNZBERG e MORRISON, 2017). Mais do que a necessidade fisiológica por nutrientes, o comportamento alimentar pode ser atribuído às escolhas pessoais dos indivíduos baseado nas suas experiências e a acessibilidade por alimentos (FARR, LI e MANTZOROS, 2016; BERTHOUD, MÜNZBERG e MORRISON, 2017). Assim, a obesidade não pode ser facilmente tratada apenas pelo controle no consumo alimentar e gasto calórico, mas deve se levar em considerações questões individuais e o ambiente onde se encontra o indivíduo. Adicionalmente, mecanismos internos de homeostase corporal estão em constante interação com o ambiente externo e são modulados a partir de estímulos recebidos com capacidade de resposta de cada organismo (MORTON et al., 2006). Nesse caso, vias cerebrais de controle do apetite e peso corporal podem ser suscetíveis à desregulação na presença de estímulos ambientais desencadeadores da fome como, por exemplo, o fácil acesso a alimentos altamente palatáveis e com grande atratividade (BERTHOUD, MÜNZBERG e MORRISON, 2017).

O sistema nervoso central (SNC), constituído pelo encéfalo e a medula espinhal, desempenha papel fundamental no balanço energético corporal e, portanto, participa da gênese da obesidade (MORTON et al., 2006; FARR, LI e MANTZOROS, 2016; BERTHOUD, MÜNZBERG e MORRISON, 2017). Por regular o apetite e o peso corporal através da interação entre sinalizadores químicos periféricos e seus receptores localizados ao longo do tecido, distúrbios na homeostase do SNC e a própria neurodegeneração contribuem para o desenvolvimento da obesidade (MORTON et al., 2006; DE GIT e ADAN, 2015; VERDILE et al., 2015). De fato, a inflamação crônica de baixo grau proporcionada por uma dieta rica em ácidos graxos saturados e a obesidade são responsáveis pela degeneração do cérebro de animais e humanos (THALER et al., 2012). Adicionalmente, prejuízos no metabolismo (SANDE-LEE et al., 2011; FROSCHE et al., 2017), menor integridade das substâncias branca e cinzenta cerebrais (HERRMAN et al., 2019; SHAN et al 2019), bem como a piora da função cognitiva (CHEKE et al., 2017) e na conectividade cerebral (SYAN et al., 2020) foram observados em pacientes com obesidade. Assim, estratégias que proporcionem a perda de peso e conseqüente atenuação da inflamação crônica de baixo grau concomitante ao restabelecimento da função cerebral tornam-se fundamentais para minimizar os prejuízos causados pela obesidade nesse tecido.

A cirurgia bariátrica é uma opção efetiva para o tratamento da obesidade mórbida. Estudos longitudinais demonstram que o procedimento cirúrgico proporciona perda de peso satisfatória, bem como a remissão de comorbidades associadas à obesidade como, por exemplo, o DMT2 (BOND et al. 2009; BUCHWALD et al. 2009; SCHAUER et al. 2012; AMINIAN et al. 2019; KIRWAN et al. 2022). Os efeitos metabólicos propiciados pela cirurgia bariátrica podem se estender também para o SNC. Em uma série de estudos foram observadas melhorias no metabolismo (SANDE-LEE et al., 2011), integridade das substâncias branca e cinzenta cerebrais (TUULARI et al., 2016; RULLMAN et al., 2018), bem como a conectividade entre áreas que compõem o controle do apetite e peso corporal após o procedimento cirúrgico (LI et al., 2019; SANDE-LEE et al., 2011). Contudo, a reversão das alterações cerebrais proporcionada pela cirurgia bariátrica é apenas parcial, tendo como comparação a funcionalidade e estrutura cerebrais de sujeitos saudáveis e eutróficos (SANDE-LEE et al., 2011; ZHANG et al. 2016; RULLMAN et al., 2018; LI et al., 2019). Assim, mudanças no estilo de vida como a prática de exercícios físicos pode ser uma estratégia para a recuperação do SNC em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

É bem estabelecida a relação entre o treinamento físico e a integridade do SNC (HILLMAN, ERCKSON e KRAMER, 2008). Estudos experimentais demonstram que o exercício físico é capaz de reverter à inflamação cerebral oriunda de uma dieta rica em ácidos graxos, assim como os prejuízos cerebrais observados em modelos com obesidade e DM2 (FLORES et al., 2006; ROPELLE et al., 2010; ZHAO et al., 2011; YI et al., 2012; BORG et al., 2014; LAING et al., 2016). De maneira interessante, indivíduos com maiores níveis de aptidão física apresentam diferenciada estrutura e metabolismo cerebrais na comparação com pares insuficientemente ativos ou sedentários, sendo esses resultados relacionados com a melhora na função cerebral (HILLMAN, ERCKSON e KRAMER, 2008; ERICKSON et al., 2019). Neste caso, foi evidenciado que a prática regular de exercícios físicos proporcionou aumento do volume de áreas cerebrais relacionadas à cognição e controle do apetite (MUELLER et al., 2015), bem como melhora do metabolismo e conectividade em sujeitos com sobrepeso e obesidade (MCFADDEN et al., 2013; LEGGET et al., 2016; LI et al., 2017). Adicionalmente, o treinamento físico demonstrou ser uma estratégia para prevenção e tratamento de diversas doenças mentais (p.ex, depressão e Alzheimer) que apresentam prejuízos cerebrais semelhantes com aqueles causados pela obesidade (DESLANDES et al., 2009; AHLSSLOG et al., 2011; SILVEIRA et al., 2013).

1.1 Classificação e epidemiologia da obesidade

A obesidade é definida pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que apresenta risco à saúde, usualmente classificada por meio do cálculo do índice de massa corporal (IMC) pela fórmula: $\text{peso}/(\text{altura})^2$. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que 1,9 bilhão de pessoas ao redor do mundo apresentam sobrepeso e aproximadamente 650 milhões de indivíduos encontram-se obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), em diferentes faixas etárias (p.ex: 39 milhões de crianças abaixo de 5 anos com sobrepeso ou obesidade em 2020) configurando a obesidade como um importante “vilão” da saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). De maneira alarmante, acredita-se que a obesidade mórbida, classificada por um $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou maior que 35 kg/m^2 associado com comorbidades clínicas significativas, tenha se elevado em até cinco vezes nas últimas duas décadas (GASTROINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1991; DIMINICK e BIRKMEYER, 2014).

No Brasil, o monitoramento da frequência de sobrepeso e obesidade na população é realizado pelo Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis por inquérito telefônico), pesquisa implantada pelo Ministério da Saúde a fim de estruturar a vigilância das DCNT no país. Extraíndo e comparando os dados das capitais nos anos de 2011 até 2021, a prevalência de excesso de peso na população adulta foi de 48,7% para 57,2%, representando aumento de 17,4% em 10 anos. Já a prevalência de adultos com obesidade foi de 16,1% em 2011 para 22,4% em 2021, aumento de 39,1% nesse mesmo período (MINISTÈRIO DA SAÚDE, 2011; MINISTÈRIO DA SAÚDE, 2021). Os resultados dessas pesquisas evidenciaram um alarmante cenário da saúde no Brasil por demonstrar uma transição significativa de indivíduos com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ para $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (figura 1).

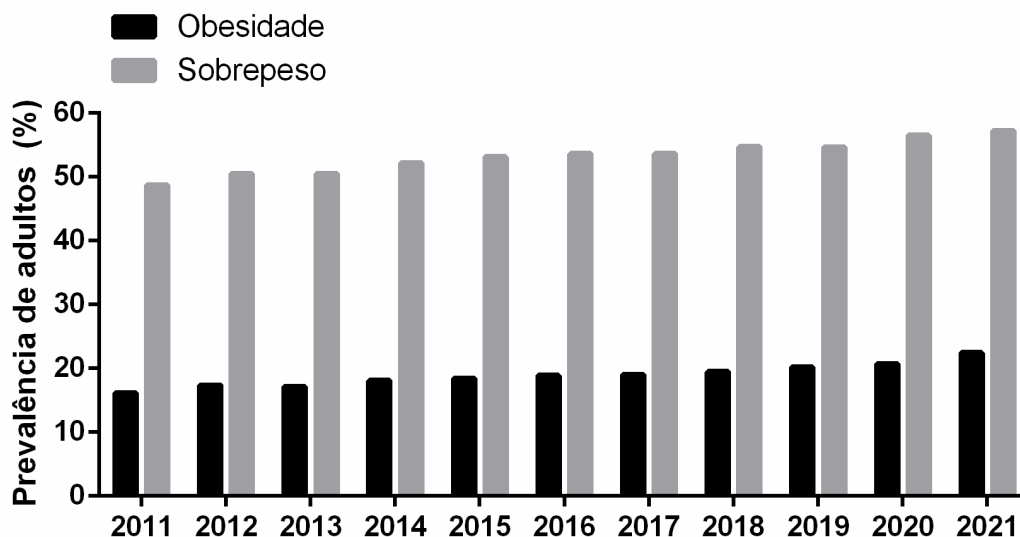


FIGURA 1. Prevalência de adultos (≥ 18 anos) com sobrepeso e obesidade na população brasileira (Capitais). Os dados foram extraídos das pesquisas Vigitel do Ministério da Saúde entre os anos de 2011 e 2021.

Adicionalmente, os custos e as cargas atribuídas a uma doença podem ser mensurados pelo ônus financeiro causado por ela. No Brasil, estima-se que o custo anual com todas as doenças relacionadas com o sobrepeso e a obesidade estejam em R\$ 2,1 bilhões, divididos em R\$ 1,4 bilhão para os pacientes hospitalizados e R\$ 679 milhões para procedimentos hospitalares, demonstrando, assim, o impacto negativo do acúmulo excessivo de peso sobre a economia do país (BAHIA et al., 2012).

Quando consideramos o impacto sobre a saúde do indivíduo, a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de diversas DCNT, tais como DM2, HAS, dislipidemias, doença musculoesquelética, bem como alguns tipos de câncer (MANSON et al. 1990; MAGLIO et al. 2013; LAVIE et al. 2014; ELIASSON et al., 2015). Dentro desse grupo, o DM2, HAS, dislipidemias e hiperglicemia podem favorecer o desenvolvimento de lesões vasculares, doença coronariana, assim como o acidente vascular cerebral (MANSON E BASSUK, 2015). A obesidade também é fator de risco para o declínio cognitivo e a piora da saúde cerebral (YATES et al., 2012; RUSINEK E CONVIT, 2014). Além disso, tem sido cada vez mais evidenciado que a obesidade está associada com alterações na estrutura, metabolismo e conectividade entre regiões cerebrais reguladoras do apetite e do peso corporal (SANDE-LEE et al., 2011; THALER et al., 2012; FROSCHE et al., 2017; HERRMAN et al., 2019). Portanto, a obesidade, doença complexa e multifatorial, pode conduzir a sérios danos

ao organismo humano, incluindo o SNC.

1.2 Regulação cerebral do apetite e a obesidade

Evidências demonstram a existência de um complexo e importante sistema de controle do balanço energético corporal e da homeostase da glicose no SNC (FARR, LI e MANTZOROS, 2016). Particularmente, o hipotálamo exerce papel fundamental na manutenção da estabilidade da massa corporal e no controle do gasto energético suportado por, i) existência de subpopulações de neurônios capazes de induzir (efeito orexígeno) ou suprimir (efeito anorexígeno) a fome, e ii) modelos experimentais com lesão hipotalâmica que apresentam hiperfagia associado com o ganho de peso corporal (HETHERINGTON e RANSON, 1939; MORTON et al., 2006). No núcleo arqueado do hipotálamo, o controle do apetite é modulado por neurônios que expressam a molécula chamada proopiomelanocortina (POMC), responsável pelo aumento da saciedade e do gasto calórico, e por neurônios que expressam a molécula relacionada agouti e neuropeptídeo Y (NPY/AgRP), responsável pelo aumento do apetite e diminuição do dispêndio energético (MORTON et al., 2006). Esses neurônios são informados sobre o estoque energético corporal por sinalizadores químicos periféricos (p.ex: GLP-1, Grelina, PYY, glicose e ácidos graxos de cadeia longa) que atuam dentro do núcleo arqueado do hipotálamo induzindo ou suprimindo o apetite, sobretudo pela ação de hormônios como leptina e insulina (MAFFEI et al., 1995; MORTON et al., 2006; ZENG, ZHANG e HU, 2016). Tanto a leptina quanto a insulina são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica e ligam-se a receptores específicos (LepR-1 para leptina e IRS-2 para insulina) localizados ao longo do núcleo arqueado do hipotálamo, influenciando diretamente os neurônios anorexígenos, suprimindo o apetite e prevenindo a expansão da massa adiposa (MORTON et al., 2006; HILL et al., 2010). Além disso, esses hormônios parecem compartilhar das mesmas vias de sinalização celular nos neurônios do hipotálamo, onde a atividade da leptina pode ser positivamente modulada pela ação da insulina e vice-versa (CARVALHEIRA et al., 2001; CARVALHEIRA et al., 2005).

O comportamento alimentar também é modulado por um sistema composto por núcleos e projeções neuronais localizados nos lobos cerebrais e no cerebelo, que conectados ao hipotálamo, participam dos processos emocionais e cognitivos capazes de detectar as propriedades dos alimentos e estimular prazer e recompensa (MORTON et al., 2006). Por exemplo, o córtex insular e orbitofrontal desempenham um importante papel na identificação do sabor, controle do impulso para o alimento e a saciedade, respectivamente (ROLLS, 2015).

O hipocampo e o córtex frontal (PFC) compõem as áreas do comportamento alimentar relacionadas à função executiva, permitindo o indivíduo escolher entre diferentes tipos de alimentos através dos mecanismos neurais da memória e controle cognitivo, tal como uma decisão sobre comer ou não (inibir) baseado em informações prévias (FARR, LI e MANTZOROS, 2016). Assim como no hipotálamo, a atividade neural dessas regiões é influenciada pela sinalização de hormônios reguladores do apetite e neurotransmissores (ex: dopamina), onde a perturbação do SNC causada pela obesidade pode ser prejudicial para o funcionamento cerebral (JAUCH-CHARA et al., 2015; CHEKE et al., 2017).

Além disso, o consumo excessivo de ácidos graxos saturados está relacionado com um aumento da resposta inflamatória central que induz a um comprometimento na estrutura e no funcionamento do SNC (DE GIT e ADAN, 2015; VERDILE et al., 2015). Em modelo animal, o aumento da liberação de marcadores inflamatórios (ex: TNF- α e IL-1 β) conduzem à inibição dos efeitos anorexígenos induzidos por hormônios no cérebro, contribuindo também para apoptose de neurônios POMC/CART no núcleo arqueado do hipotálamo (DE SOUZA et al., 2005; MORAES et al. 2009). Por outro lado, evidências in vivo sugerem que a resistência à ação de hormônios como, por exemplo, a leptina e insulina, já se estabeleça nas células que permeiam a barreira hematoencefálica (astrócitos), culminando na perda do controle do balanço energético corporal (KIM et al. 2014; GARCIA-CÁCERES et al. 2016). De maneira interessante, Thaler et al. (2012) demonstraram que a obesidade está associada com lesões neuronais no hipotálamo de indivíduos obesos semelhantes aos resultados encontrados em modelos animais (THALER et al. 2012).

Destaca-se que, embora os caminhos pelos quais o excesso do tecido adiposo afeta o funcionamento e a estrutura cerebrais não são completamente compreendidos, evidências atuais pontuam, de fato, o papel da resistência insulínica, inflamação e disfunção vascular como potenciais mecanismos responsáveis pelos prejuízos associados com obesidade e comorbidades associadas (TANAKA et al. 2020). Todavia, a obesidade também está associada com alterações na atividade cerebral em vias reguladoras do comportamento alimentar e recompensa independente da presença de fatores de risco (p.ex: DMT2, HAS), sugerindo que algumas modificações cerebrais *per se* podem ser a causa, mais que do que a consequência da obesidade (NOTA et al. 2020).

Atualmente, os avanços nas técnicas de neuroimagem para avaliação cerebral, tornou possível estudarmos as alterações cerebrais decorrentes da obesidade e suas relações com a

homeostase energética em humanos (FARR, LI e MANTZOROS, 2016). De fato, pacientes obesos submetidos à ressonância magnética por imagem (MRI) e funcional (fMRI) apresentaram diminuição da substância cinzenta (HERRMANN et al. 2019; GARCÍA-GARCÍA et al. 2019), padrões de ativação cerebrais distintos (DONOFRY et al. 2020; SYAN et al. 2021) e redução no metabolismo cortical das regiões responsáveis pelo apetite (hipotálamo e ínsula) e processamento cognitivo (hipocampo e córtex pré-frontal) quando comparado à indivíduos eutróficos (SANDE-LEE et al. 2011; JAUCH-CHARA et al. 2015; CHEKE et al. 2017). Por exemplo, o córtex pré-frontal é uma região cerebral responsável pelo controle cognitivo da ingestão alimentar e tem sido postulado para ser susceptível e envolvido no fenômeno da obesidade (FARR, LI e MANTZOROS, 2016). Estudos com pacientes obesos analisando o córtex pré-frontal demonstraram alterações na atividade e conectividade dessa região que se associaram a perda do controle inibitório e consequente excesso no consumo alimentar (FARR, LI e MANTZOROS, 2016). Além disso, a obesidade também está associada com uma reorganização cerebral em favor de circuitos importantes para orientação de estímulos externos sobreposto aqueles que monitoram o estado homeostático e que guiam decisões sobre alimentos, visto por uma diminuição na conectividade do córtex frontal (i.e. região ventromedial) e nas regiões controladoras da ingestão alimentar (ex: hipotálamo; giro supramarginal), paralelo com o aumento em áreas visuais (ex: lobo parietal superior) durante rs-fMRI e após consumo de *milkshake* (i.e., um produto de grande densidade calórica e altamente palatável) (GEHA et al. 2017). Ainda que estas regiões cerebrais sejam anatomicamente distintas, alterações na conectividade em circuitos envolvidos com a ingestão alimentar podem ser associados com um comportamento que leva ao consumo excessivo (GEHA et al. 2017).

A conectividade entre áreas anatomicamente distintas, mas organizadas como redes foram investigadas na obesidade. De fato, a obesidade foi associada com alterado funcionamento intrínseco de redes cerebrais, tais como a DMN, de controle executivo (CE), dos gânglios basais (GB) e a de saliência (SAL) (SYAN et al. 2021). Especificamente, alterações na conectividade da rede DMN refletem anormalidades da consciência sobre condições internas basais ao organismo, como por exemplo o apetite (KULLMANN et al. 2012; DING et al., 2020). Menor controle inibitório em resposta a estímulos alimentares é acompanhado por um comprometimento da rede CE (DONOFRY et al., 2020). A rede de saliência é responsável pelo processamento de estímulos externos e internos que suportam o comportamento alimentar, incluindo informações sobre alimentos (DONOFRY et al., 2020).

Por sua vez, os gânglios da base são áreas cerebrais que compõem circuitos de recompensa cerebral, controle emocional e motor (ROBINSON et al., 2009). Neste caso, as alterações nas redes SAL e GB podem refletir mecanismos pelo qual paciente com obesidade apresentam preferência por alimentos palatáveis a fim de suprimir ausência de estímulos de recompensa e/ou por distúrbios emocionais (DONOFRY et al., 2020; SYAN et al., 2021). Em geral, esses resultados demonstraram que relação entre a obesidade com alterações no comportamento alimentar associada à cognição, recompensa, processamento autorreferencial e regulação emocional, podem ser atribuídas a um funcionamento e organização intrínseca de redes cerebrais envolvidas no desenvolvimento e manutenção da patologia (DONOFRY et al., 2020).

Em vista das anormalidades no funcionamento e organização intrínseca entre áreas responsáveis pelo comportamento alimentar e diretamente envolvidas na fisiopatologia da obesidade, estratégias que conduzem à rápida e satisfatória perda de peso associada com redução de comorbidades associadas são fundamentais para o tratamento dessa doença.

1.3 A Cirurgia bariátrica

Desde sua primeira realização pelo cirurgião Suíço Dr Viktor Henrikson, em 1952, a cirurgia bariátrica se difundiu e evoluiu de maneira notável ao longo de 70 anos, principalmente com novas ou aperfeiçoadas técnicas que diminuiriam as taxas de mortalidade ou falhas em procedimentos cirúrgicos (PHILLIPS e SHIKORA, 2018). Atualmente, a cirurgia bariátrica é considerada uma importante estratégia para o tratamento da obesidade mórbida, principalmente quando intervenções farmacológicas associadas à mudança no estilo de vida promovem inexpressivas reduções no peso corporal (BOND et al. 2009). De fato, a cirurgia é capaz de gerar redução de até 40% do peso corporal em aproximadamente 12 a 16 meses após a intervenção, com melhora significativa de diversas comorbidades associadas à obesidade, tais como o DMT2 (BUCHWALD et al. 2009; SCHAUER et al. 2012; KIRWAN et al. 2022). Assim, o procedimento cirúrgico propagou-se de maneira considerável em virtude da pandemia da obesidade.

Dados da Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (sigla em inglês “IFSO”) demonstraram que 833,459 procedimentos cirúrgicos foram realizados ao redor do mundo em pouco mais de quatro anos (2014 – 2018)

(WELBOURN et al., 2019). Segundo esse levantamento, no ano de 2018, foram 394,431 cirurgias bariátricas realizadas em 51 países diferentes (WELBOURN et al., 2019). No Brasil, de acordo com Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), em cinco anos houve um aumento de 46% no número de procedimentos cirúrgicos realizados no país (72 mil e 105 mil cirurgias bariátricas em 2012 e 2017, respectivamente) (BATTISTELLI, 2018). O Brasil é o segundo país que mais realiza cirurgias bariátricas no mundo, logo atrás dos Estados Unidos da América (ANGRISANI et al., 2018). Além disso, levando-se em consideração somente a América Latina, o país lidera entre todos os outros, com uma média de 90,000 cirurgias por ano (BATTISTELLI, 2018). Só em 2016, por exemplo, foram realizados mais de 114,444 procedimentos cirúrgicos, dentre os mais utilizados, destacou-se o uso da técnica de derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) (ANGRISANI et al., 2018).

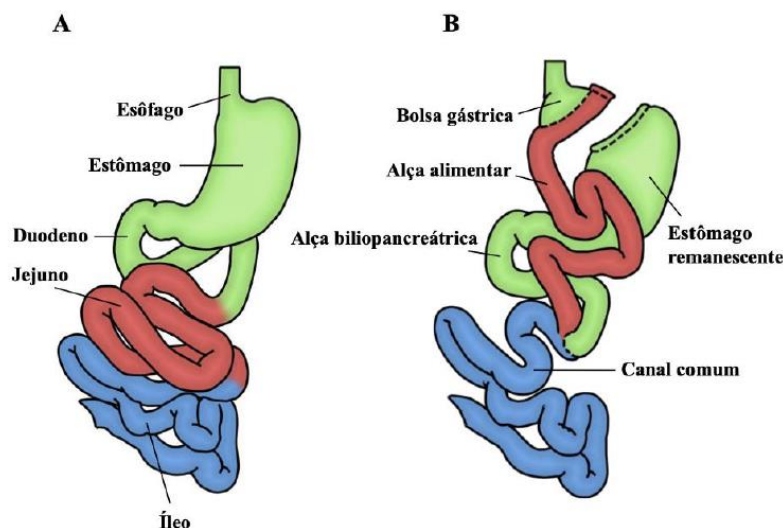


FIGURA 2. Ilustração da anatomia do aparelho digestivo antes (A) e após a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) (B). Retirado e adaptado de Lutz e Bueter, 2014.

A RYGB é a técnica mais empregada nos procedimentos cirúrgicos no Brasil (67%) em virtude da sua segurança e, sobretudo, por induzir perda de peso sustentada em longo prazo (SALLET et al., 2019). Essa técnica é considerada a partir dos princípios de funcionamento, ou seja, restritiva e malabsortiva. Brevemente, nesse procedimento cirúrgico misto, o componente restritivo é resultante da criação de uma pequena bolsa gástrica tubular de volume equivalente a 20-40 mililitros na região da curvatura menor do estômago. Tal estrutura está associada com uma derivação gastroentérica com reconstrução em Y de Roux, na qual é

efetuada uma anastomose entre a nova porção gástrica criada e uma alça jejunal. Vale ressaltar que nesse procedimento, o estômago remanescente, o duodeno e os primeiros centímetros do jejuno são excluídos permanentemente do novo trânsito alimentar formado, o que confere, portanto, a característica malabsortiva da cirurgia (LUTZ E BUETER, 2014) (figura 2).

Embora a realização da RYGB proporcione efeitos colaterais, tais como perda de massa óssea e magra (CAREY et al., 2006; KO et al., 2016; MURAI et al., 2019; GIL et al., 2021), bem como deficiência nutricional e, dessa forma, a necessidade de suplementação vitamínica por toda vida (FUJIOKA, 2005), as vantagens superam as desvantagens para o paciente obeso mórbido, principalmente aqueles com comorbidades associadas (BOND et al., 2009; SCHAUER et al., 2012; AMINIAN et al., 2019). Nesse caso, evidências comprovam o papel da RYGB na diminuição da incidência de comorbidades associadas com o excesso de peso (p.ex, DM2 e doenças cardiovasculares), as quais são, reconhecidamente, fatores de risco para o aumento da mortalidade e redução da expectativa de vida (MANSON et al., 1990; ELIASSON et al., 2015). Em um elegante ensaio clínico randomizado, SCHAUER et al., (2012) investigaram os efeitos da RYGB em comparação à terapia medicamentosa intensiva (TMI) em pacientes obesos mórbidos com DM2. Além de uma expressiva redução no peso corporal nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico (RYGB: -27,5% vs, TMI: -5,2%), maiores e significativas reduções nas taxas de hiperinsulinemia, níveis de triglicérides, índice HOMA-IR, proteína C-reativa, bem como uso de medicamentos contra eventos cardiovasculares foram observadas após 12 meses da intervenção cirúrgica (SCHAUER et al., 2012). Corroborando esses achados, em recente estudo de coorte retrospectiva investigando os efeitos da RYGB (n= 1443) em pacientes obesos e com DM2, foi observado que a intervenção cirúrgica foi significativamente associada com menor risco dos principais eventos cardiovasculares adversos (*isto,é*, mortalidade por todas as causas, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, nefropatia e fibrilação atrial) na comparação com o tratamento padrão (AMINIAN et al., 2019). Em conjunto, os resultados desses estudos evidenciam o potencial benefício dessa intervenção cirúrgica sobre a remissão do DM2 (BOND et al. 2009; BUCHWALD et al. 2009; SCHAUER et al. 2012) e redução dos riscos cardiovasculares que, por consequência, reduzem as taxas de mortalidade nessa população (AMINIAN et al. 2019). Assim, os benefícios encontrados após a RYGB podem ser relacionados com a melhora da saúde cerebral, uma vez em que o acumulado risco cardiovascular e a inflamação sistêmica proporcionada pela obesidade impactam também o SNC (YATES et al. 2012; RUSINEK E CONVIT, 2014).

1.3.1 Cirurgia bariátrica e sua relação com o SNC na obesidade: implicações na conectividade cerebral

Evidências demonstram que a cirurgia bariátrica pode reverter alterações na atividade e conectividade cerebrais de pacientes com obesidade após o procedimento cirúrgico. Por exemplo, Frank et al. (2014) observou que os padrões alterados da ativação hipotalâmica, cerebelar e do hipocampo entre sujeitos obesos e eutróficos são revertidas após a perda de peso induzida pela RYGB (FRANK et al. 2014). Adicionalmente, a conectividade cerebral de áreas frontais (córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal direito e giro superior frontal bilateral) relacionada com a rede DMN e com o controle inibitório é diferente entre obesos e eutróficos, porém se mostrou normalizada após a RYGB (FRANK et al. 2014). Apesar dos resultados significativos, o design transversal deste estudo limita extrapolações (FRANK et al. 2014). Por outro lado, SANDEE-LEE et al. (2011) observaram que a redução de peso induzida pela RYGB recuperou, parcialmente, a atividade hipotalâmica e sua conectividade com as regiões do córtex orbitofrontal e somatosensorial avaliado por fMRI após ingestão de glicose (SANDEE-LEE et al. 2011). De maneira interessante, os autores desses estudos demonstraram que a redução do peso após a RYGB induziu aumento nos níveis de IL-10 e IL-6 no líquido cefalorraquidiano dessas pacientes evidenciando, assim, um potencial papel anti-inflamatório da perda de peso oriunda do procedimento cirúrgico (SANDEE-LEE et al. 2011). Vale destacar que as modificações na conectividade cerebrais após cirurgia bariátrica podem ser transitórias. Olivo et al., (2017), por exemplo, demonstraram que a conectividade entre regiões envolvidas com atribuição de saliência e o comportamento alimentar orientado por recompensa, assim como áreas responsáveis pelo controle cognitivo durante alimentação e a percepção corporal foram modificadas ao longo do seguimento em direção aos valores de sujeitos magros (OLIVO et al., 2017). Entretanto, regiões envolvidas no controle emocional e cognição social tiveram uma redução após a intervenção cirúrgica mas aumentaram novamente após 1 ano (OLIVO et al., 2017).

1.3.2 Cirurgia bariátrica e sua relação com o SNC na obesidade: implicações na substância cinzenta cerebral

Estudos que investigaram a estrutura cerebral em pacientes com obesidade confirmaram alterações na substância cinzenta em diversas regiões antes da cirurgia quando comparado com sujeitos eutróficos (TUULARI et al. 2016; ZHANG et al. 2016; RULLMAN et al. 2018). De maneira interessante, modificações na SC cerebral foram observadas após

procedimento cirúrgico. Zhang et al. (2016), por exemplo, observaram que as alterações na SC em algumas estruturas cerebrais associados com a ingestão alimentar e regulação emocional-cognitiva (p.ex. lobos frontal e límbico) foram recuperadas 1 mês após a cirurgia bariátrica (ZHANG et al. 2016). Tuuluari et al. (2016) por outro lado, mostraram discreta reversão das alterações estruturais em pacientes com obesidade após 6 meses do procedimento cirúrgico (TUULUARI et al. 2016). Ademais, recente estudo longitudinal investigando os efeitos na estrutura cerebral em 27 pacientes submetidos à RYGB demonstram significativa e difusa plasticidade cerebral ao longo de todo o cérebro, em regiões corticais e subcorticais (RULLMAN et al. 2018), ocorrendo em uma maior magnitude após 6 meses na comparação com 1 ano do procedimento cirúrgico (RULLMAN et al. 2018). Destaca-se, contudo, que os resultados observados em algumas estruturas foram parciais quando comparados aos valores dos indivíduos eutróficos ao longo do seguimento (RULLMAN et al., 2018).

Em conjunto, esses achados apontam para a necessidade de novas estratégias que maximizem os benefícios da cirurgia bariátrica sobre a recuperação da estrutura e conectividade cerebrais em paciente com obesidade.

1.4 Exercício Físico e SNC na obesidade

Há décadas tem sido mostrada uma relação benéfica entre a prática de exercícios físicos no SNC (MATTSON, 2012). Um emergente corpo da literatura tem documentado uma influência dos exercícios físicos sobre múltiplos aspectos da função cerebral (HILLMAN, ERICKSON e KRAMER, 2008). Por exemplo, o exercício físico demonstrou melhorar a cognição e o desempenho acadêmico de crianças e adolescentes (TOMPOROWSKI et al., 2008; DONNELLY et al., 2016), aumentar os escores da função executiva e prevenir riscos cerebrovasculares em adultos (ERICKSON et al., 2010; ERICKSON et al., 2019), bem como atenuar declínio cognitivo e a própria degeneração cerebral no envelhecimento (AHLSSLOG et al., 2011). Neste cenário, evidências também indicam que o exercício físico também parece ser uma importante estratégia para reversão da inflamação causada pela obesidade e melhora da sensibilidade da leptina e insulina no sistema nervoso central (FLORES et al., 2006; ROPELLE et al., 2010). Em modelos experimentais, o exercício físico foi capaz de reduzir os marcadores de lesão neuronal no núcleo arqueado do hipotálamo, aumentar a expressão e ativação de proteínas intracelulares relacionados à sinalização da leptina e

insulina, além de proteger neurônios POMC contra exposição a uma dieta rica em gordura (ZHAO et al., 2011; YI et al., 2012; BORG et al., 2014; LAING et al., 2016). Da mesma forma, foi demonstrado que o exercício físico proporcionou maior excitabilidade de neurônios POMC em oposição a atividade em neurônios NPY/AgRP, suportando o papel dessa intervenção na rápida reorganização sináptica que pode facilitar adaptações em situação de comprometimento no metabolismo e balanço energético corporal, tal como a obesidade (HE et al., 2018).

Quando consideramos as evidências em humanos, o aumento do IMC em paralelo com baixo consumo máximo de oxigênio (VO_{2pico}) foi associado com um reduzido volume do córtex orbitofrontal e menor sensibilidade à insulina em adolescentes obesos (ROSS, YAU e CONVIT, 2015). O treinamento físico também reduziu marcadores de dano neuronal, aumentou as concentrações plasmáticas de fatores de crescimento neuronal e a própria massa cerebral do hipocampo e córtex insular em indivíduos com sobrepeso e em pacientes obesos (ROH e SO, 2015; MUELLER et al. 2015). Por outro lado, o exercício físico normalizou a atividade de áreas cerebrais que compõem a rede DMN em indivíduos com sobrepeso e obesidade (MCFADDEN et al. 2013; LEGGET et al. 2016). De maneira interessante, os autores do estudo citado evidenciaram que a redução da ativação da região do precuneus foi associada com a perda de peso gerada pela intervenção, bem como uma menor percepção da fome após uma refeição (MCFADDEN et al. 2013). Em outro estudo, LEGGET et al. (2016) demonstraram que seis meses de exercício aeróbico em esteira rolante proporcionou a redução da atividade conectiva do córtex cingulado posterior (PCC), área pertencente a rede DMN, e os resultados encontrados foram relacionados com o aumento do VO_{2pico} e diminuição na percepção da fome nesses indivíduos com sobrepeso e obesidade (LEGGET et al. 2016). Esses resultados encontrados compõe uma gama de estudos que evidenciaram uma modulação da conectividade cerebral e que também observaram uma melhora estrutural em áreas relacionadas à rede DMN (LI et al. 2016). Já Montenegro et al. (2012) demonstraram que a estimulação transcraniana do córtex pré-frontal associado ao exercício aeróbico agudo providenciou uma redução significativa na sensação de fome e aumento à saciedade de pacientes obesos e com sobrepeso (MONTENEGRO et al., 2012). Por fim, Garcia-Casares et al. (2017) evidenciaram uma redução na conectividade de áreas da SAL após um programa com atividades físicas combinado com uma dieta hipocalórica em mulheres com obesidade submetidas a esta intervenção (Garcia-Casares et al. 2017).

De acordo com os achados citados acima, o treinamento físico pode ser uma importante ferramenta para preservação da estrutura e conectividade cerebrais de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica. Contudo, não há estudos clínicos, randomizados e controlados que atestaram os benefícios do exercício físico sobre a estrutura e conectividade cerebrais desses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

Investigar os efeitos do treinamento físico sobre a conectividade cerebral em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, a partir da técnica de derivação gastrointestinal e reconstrução em Y de Roux (RYGB).

2.2 Objetivos secundários

Investigar os efeitos do treinamento físico sobre a substância cinzenta cerebral em pacientes com obesidade mórbida submetidos à RYGB.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Concepção e desenvolvimento do projeto

Os professores Prof. Dr. Bruno Gualano e Prof. Dr. Hamilton Roschel em conjunto com os Drs. Wagner Silva Dantas, Igor Murai e Saulo Gil propuseram as ideias e desenvolveram o projeto pioneiro. A inclusão da investigação sobre mecanismos cerebrais que compõem esta tese foi realizada no ano de 2017 em reunião com todo o grupo. Inicialmente, a proposta de análises dos dados fMRI foram definidas sobre a região de interesse do hipotálamo. Em paralelo, a plasticidade neuronal avaliada por meio da morfometria cerebral ascendeu questões vitais pelas quais o tratamento cirúrgico e terapias adjuvantes podem contribuir na preservação e recuperação estrutural, portanto, passíveis de serem investigadas. Os resultados, métodos e conclusões prévias oriundos deste projeto maior encontram-se documentadas em testes de doutorado, publicações científicas e apresentações em congressos nacionais e internacionais.

3.2 *Plano de trabalho e cronograma de execução*

O trabalho foi feito no HCFMUSP, que possuiu estrutura plena para a realização, A equipe de pesquisa foi composta pelos médicos assistentes da equipe do Prof. Dr. Marco Aurélio Santo, responsáveis por recrutar, selecionar e acompanhar os voluntários durante o seguimento. O teste ergoespirométrico e o treinamento físico foram realizados no LACRE do HCFMUSP, sob a supervisão da Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto. As avaliações por ressonância magnética por imagem foram realizadas no Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP sob chefia da Profa. Dra. Claudia da Costa leite e Profa. Dra. Maria Concepción Garcia Otaduy (Co-orientadora do estudo). O aluno Carlos Alberto Abujabra Merege Filho participou de todas as etapas experimentais, sob a orientação e supervisão do Prof. Dr. Bruno Gualano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), conjuntamente ao Prof. Dr. Hamilton Roschel da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFEUSP), ambos coordenadores do projeto.

3.3 *Delineamento Experimental*

Este estudo clínico, randomizado e controlado registrado no portal ClinicalTrials.gov (NCT02441361) foi aprovado como adendo pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 21056813,3,0000,0068 e número do parecer 470085. Este amplo ensaio clínico foi contemplado com um "Auxílio Regular à Pesquisa" da FAPESP (Processo 16/10993-5)

Após a triagem inicial, as voluntárias que aceitaram participar do estudo foram aleatoriamente alocadas (1:1) em um dos grupos experimentais (i.e., tratamento padrão [RYGB] ou tratamento padrão combinado com o treinamento físico [RYGB+TF]), com o auxílio de um *software* online (<http://www.randomization.com>). No período basal (PRÉ), após a cirurgia bariátrica (PÓS3) e seis meses após o treinamento físico ou tratamento padrão (PÓS9), as pacientes foram submetidas a exames de imagem por ressonância nuclear magnética para avaliação da conectividade funcional e substância cinzenta cerebrais, desfechos desse estudo. Além disso, as pacientes foram submetidas à avaliação da composição corporal e capacidade física, assim como a coleta sanguínea para avaliação de marcadores inflamatórios e de resistência à ação da insulina. O desenho experimental está ilustrado na figura 3.

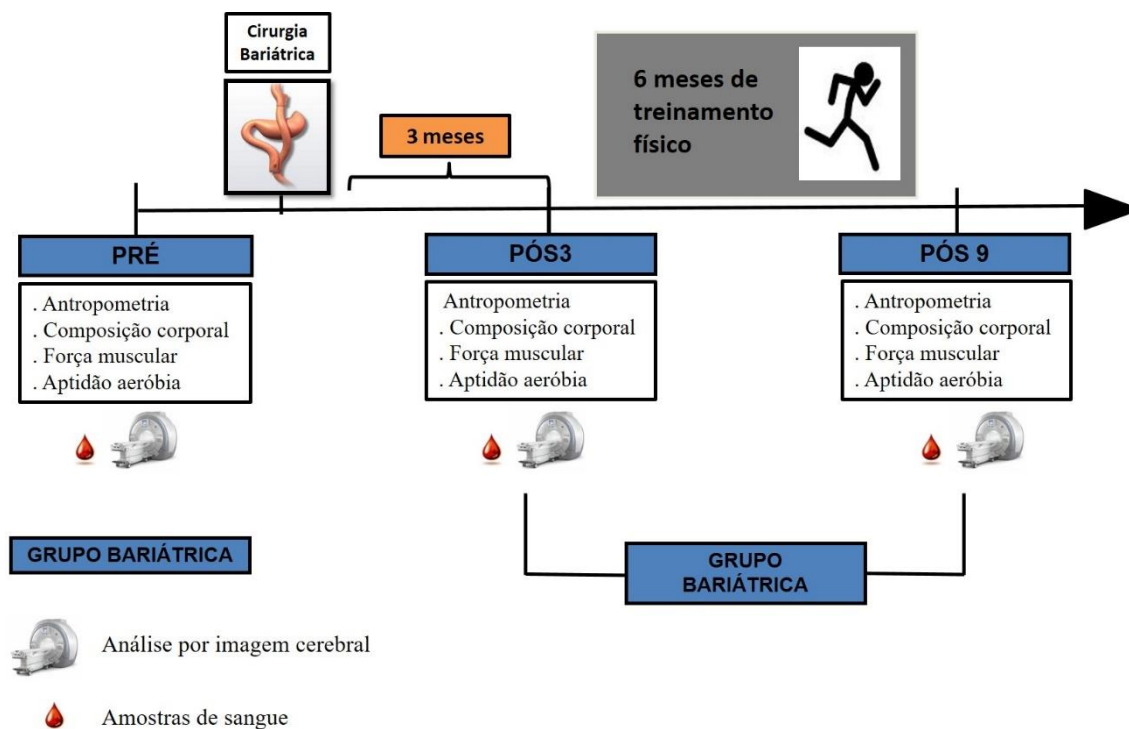


FIGURA 3. Desenho experimental

3.4 Recrutamento e seleção dos participantes

O recrutamento foi realizado no Centro de referência em Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, sob chefia do Prof. Dr. Marco Aurélio Santo. As candidatas elegíveis para participação no estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: mulheres candidatas à cirurgia bariátrica (IMC > 40 ou ≥ 35 kg/m² com comorbidades associadas); 20-55 anos de idade; não engajadas em programa de treinamento físico nos últimos 12 meses. Já os critérios de exclusão foram: histórico de câncer nos últimos 5 anos e/ou doença cardiovascular, desordem musculoesquelética ou neurológica que impossibilite a realização de um programa de treinamento físico. Especificamente para a realização dos exames de imagem por ressonância nuclear magnética, os critérios de exclusão foram: massa corporal >150 kg e/ou circunferência abdominal >130 cm; possuir aparelho ortodôntico/prótese dentária não removível, marcapasso cardíaco ou desfibrilador interno, clip de aneurisma, expansor mamário, válvula cerebral, prótese (ouvido - ocular) ou prótese ortopédica (metálica/ titânio), ferimentos com farpas metálicas ou arma de fogo, traqueostomia metálica, claustrofobia ou qualquer outra limitação para a realização do exame.

3.5 *Treinamento físico*

O protocolo metodológico do treinamento físico foi publicado previamente em um estudo demonstrando os efeitos do treinamento físico sobre a densidade mineral óssea em pacientes após RYGB (MURAI et al., 2019). As sessões de treinamento físico ocorreram 3 vezes por semana, diretamente supervisionadas pelos integrantes da equipe de pesquisadores (profissionais de Educação Física) afim de assegurar a intensidade e duração do exercício físico. O treinamento físico foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), localizado no 4º andar do Prédio dos Ambulatórios do HCFMUSP.

A sessão teve início com cinco minutos de aquecimento em esteira rolante. Em seguida, o treinamento de força envolvendo os grandes grupos musculares (Leg Press 45°, Supino Reto, Agachamento, Puxada Frontal, Cadeira Extensora, Remada Sentada e flexão plantar) foi realizado. Três séries de 8-12 repetições máximas com intervalo de 60 segundos entre as séries foram realizados em todos os exercícios. A carga de treinamento foi ajustada sempre que o voluntário superasse o número de repetições pré-determinado.

Para a prescrição do treinamento aeróbio foi utilizada a intensidade correspondente ao intervalo da frequência cardíaca entre o limiar aeróbio e o ponto de compensação respiratória. À medida que houvesse adaptação à carga de treinamento prescrita, os voluntários foram incentivados a aumentar a intensidade, aproximando-a do ponto de compensação respiratória. O controle de intensidade foi realizado através da frequência cardíaca, com auxílio de frequencímetros (Polar®), e da percepção subjetiva de esforço (BORG, LJUNGGREN e CECI, 1985). A duração do treinamento aeróbio foi de 30 minutos até a quarta semana, a partir da qual ocorreu um incremento para 40 minutos por sessão. A partir da oitava semana, um incremento para 50 minutos de duração do treinamento aeróbio foi realizado e perdurou até a décima semana, onde a duração passou a ser de 60 minutos e seguiu assim até o final do estudo (12ª semana). A fim de verificar a aderência presencial das voluntárias ao longo das 12 semanas de treinamento físico, as pacientes assinaram uma lista de presença em cada uma das sessões de exercícios físicos.

3.6 *Avaliação da aptidão aeróbia*

A aptidão aeróbia foi determinada através do teste ergoespirométrico em esteira rolante (Centurion 200, Micromed), seguindo protocolo de rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de um eletrocardiógrafo, com as 12 derivações simultâneas. A frequência cardíaca e pressão arterial foram registradas continuamente ao longo de todo o teste de esforço e nos 2 primeiros minutos de recuperação.

A potência aeróbia máxima e os limiares metabólicos foram avaliados pela medida direta do consumo de oxigênio por um sistema de sensor que permitiu a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath-by-breath). A potência aeróbia máxima ($VO_{2\text{pico}}$) foi considerada como o consumo de oxigênio registrado no exato momento em que o exercício foi interrompido. Já o limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi considerado como o ponto de aumento do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/ VO_2) e da pressão parcial de oxigênio ($P_{et}O_2$). Por fim, o aumento concomitante no VE/ VO_2 e no equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/ VCO_2) associado com uma redução na pressão parcial de dióxido de carbono ($P_{et}CO_2$) foi considerado como o ponto de compensação respiratória.

Todos os testes foram determinados por dois avaliadores experientes e, em caso de divergência, foi solicitada a determinação por um terceiro avaliador. Todos os testes foram conduzidos sob a supervisão de um médico e por um avaliador membro da equipe de trabalho.

3.7 *Avaliação da força máxima dinâmica*

Os testes de 1RM foram conduzidos seguindo os procedimentos propostos pela Sociedade Americana de Fisiologistas do Exercício (BROWN; WEIR, 2001). Em síntese, os pacientes realizaram um aquecimento geral em esteira rolante a 9 Km/h durante 5 minutos seguido por leves exercícios de alongamento. Em seguida, foi realizado um aquecimento específico composto por uma série de 8 repetições com aproximadamente 50% de 1RM (estimado na sessão de familiarização) e uma série de 3 repetições com aproximadamente 70% de 1RM, com dois minutos de intervalo entre as séries. Três minutos após o término do aquecimento, foi iniciado o teste de 1RM. A força dinâmica máxima foi determinada em no máximo em cinco tentativas com três minutos de intervalo entre elas.

A força máxima dinâmica dos membros inferiores e superiores foram avaliadas no exercício *leg-press* e supino horizontal (Nakagym, modelo NK5970, SP, Brasil), respectivamente. O exercício *leg-press* foi iniciado com a extensão total dos joelhos. A partir dessa posição, os participantes flexionaram os joelhos e o quadril até atingirem um ângulo de 90° entre os eixos. O ângulo foi determinado com auxílio de um goniômetro. Para que os pacientes identificassem a amplitude correta do movimento durante o teste, uma marcação foi colocada ao longo do trilho onde a plataforma de apoio dos pés deslizou. Ao atingirem essa marcação, os pacientes deveriam estender os joelhos até a posição inicial, finalizando o ciclo do movimento. O exercício supino horizontal foi realizado em um equipamento denominado “*Smith machine*”. Com ajuda de uma fita métrica, a distância entre as mãos na pegada da barra pela voluntária foi determinada e reproduzida nas avaliações posteriores. A amplitude do movimento na fase excêntrica foi determinada quando ocorreu o toque da barra de supino sobre o peitoral da paciente que, em seguida, levantou verticalmente até a extensão completa dos cotovelos. Durante a realização de todas as tentativas, as voluntárias foram encorajadas verbalmente pelo avaliador.

3.8 *Antropometria e composição corporal*

A massa corporal foi avaliada com o auxílio de uma balança digital (i.e., Filizola, PL 200 kg) e, nesta mesma balança, a estatura foi determinada na posição em pé, com auxílio de um estadiômetro. A partir dessas medidas o IMC foi calculado (i.e.; peso/estatura²). A composição corporal (i.e.; tecido adiposo visceral e massa gorda (%)) foi avaliada por meio da densitometria de dupla emissão com fonte de raio-X (Lunar iDXA densitometer, GE Healthcare, Madison, WI, USA), específico para pacientes com diferentes tamanhos corporais, localizada no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Faculdade de Medicina da USP (LIM 17).

3.9 *Coleta sanguínea*

Após jejum noturno (12 horas), uma amostra de sangue (~15 mL) foi coletada para a análise das concentrações de marcadores lipídicos, marcadores inflamatórios, assim como biomarcadores do metabolismo da glicose. As amostras sanguíneas coletadas foram

encaminhadas e avaliadas no Laboratório de Central, localizado no 2º andar do Prédio dos Ambulatórios do HCFMUSP.

Para avaliação do metabolismo lipídico, amostras de soro com as concentrações de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e triglicérides (TG) foram determinadas por métodos enzimáticos colorimétricos.

Para avaliação processo inflamatório de fase aguda, as concentrações sanguíneas da proteína C reativa (PCR) foram determinadas por método de imunoturbidimetria.

Para avaliação dos biomarcadores do metabolismo da glicose, a concentração sanguínea da hemoglobina glicada foi determinada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para avaliação das concentrações sanguíneas da glicose e insulina em jejum, foram utilizados os métodos enzimáticos hexoquinase e eletroquimioluminescência, respectivamente. A partir dos valores de glicemia e insulinemia de jejum, foi calculado o índice *Homeostase Model Assesment* (HOMA - IR) (MATTHEWS et al. 1985).

3.10 *Avaliação da conectividade e substância cinzenta cerebrais*

3.10.1 *Procedimentos*

As avaliações da conectividade hipotalâmica e das redes cerebrais, assim como o volume da substância cinzenta do cérebro foram realizadas com aparelho de 3Tesla Intera Achieva (Philips, Best, Países Baixos), utilizando uma bobina de cabeça de 36 canais. Para a realização do exame, as pacientes foram admitidas em uma sala de exame preparatório após jejum noturno (~12 horas), com roupas leves e sem nenhum tipo de material paramagnético. Todos os exames de imagem por ressonância magnética foram conduzidos por um biomédico e realizados no Instituto de Radiologia e Oncologia do HCFMUSP (LIM 44). Os exames de imagem por ressonância magnética ocorreram entre 08h00min e 11h00min da manhã, com aproximadamente 40 minutos de duração. As pacientes foram confortavelmente deitadas na mesa do equipamento, em decúbito dorsal, com pés paralelos e mãos ao lado do corpo. Ademais, uma fita adesiva foi colocada ao redor da cabeça da paciente, assim como almofadas nas laterais do pescoço a fim de evitar movimentações excessivas durante o exame.

3.10.2 Aquisição das imagens cerebrais por ressonância magnética funcional no estado de repouso (estudo 1)

Para a investigação da conectividade cerebral, foi utilizada uma sequência de imagem ecoplanar (EPI) ponderada em T2*, incluindo os seguintes parâmetros: TE 28 ms; TR 2000 ms; ângulo de inclinação 80°; campo de visão 240 × 240 x 132 mm; matriz 80 × 80; espessura de corte 3 mm (vóxeis isotrópicos de 3 mm); número de cortes 40. Os participantes foram instruídos a manter os olhos abertos olhando para uma cruz de fixação localizado dentro do equipamento. No total, 200 volumes foram adquiridos em ~6 minutos. A aquisição de rs-fMRI foi realizada no início da sessão de RM e nenhuma tarefa cognitiva ou sessão de exercício físico foram administradas antes do exame de RM (~48 horas). A imagem anatômica 3D ponderada em T1 foi adquirida com os seguintes parâmetros: TR 7 ms; TE 3,2 ms; ângulo de inclinação 8°; SENSE 1,5; campo de visão 256 × 256 mm; matriz 256 × 256; 180 cortes de 1 mm cada; sem *gap*; tamanho de vóxel de 1 × 1 × 1 mm.

3.10.3 Pré processamento das imagens funcionais (estudo 1)

A análise FC foi realizada com auxílio do programa CONN-fMRI FC v19c (www.nitrc.org/projects/conn. RRID:SCR_009550) (WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012) em conjunto com SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), rodando em ambiente MATLAB R2015 (The MathWorks. Inc., Natick, Massachusetts). O programa CONN foi escolhido por permitir a análise de correlação baseada em *seeds* de acordo com as flutuações temporais e de baixa frequência dos sinais BOLD. Os dados individuais de fMRI foram registrados nas imagens de alta resolução T1 e 200 volumes foram submetidos a pré-processamento. Os dados de fMRI foram corrigidos, realinhados e posteriormente normalizados para o modelo padrão do Montreal Neurological Institute (MNI 152), conforme implementado na plataforma de software Statistical Parametric Mapping (SPM). Os artefatos de imagem originados do movimento da cabeça foram corrigidos usando o procedimento de depuração baseado em ART como ferramenta de remoção de artefatos, utilizando um método robusto de correção de ruído baseado em componentes (CompCor) para redução de fontes fisiológicas e outras de ruído, usando os seguintes regressores: CSF e substância branca (5 parâmetros cada), realinhamento (6 parâmetros de movimento, 3 direções translacionais e rotacionais, 6 derivadas temporais de primeira ordem) e artefato de depuração (149 parâmetros) e a regressão de depuração considerando se o movimento composto de uma imagem anterior excedeu 0,5 mm, ou se a intensidade média global foi >3 desvios padrão da

intensidade média da imagem para toda a varredura em repouso) (WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012; MUSCHELLI et al. 2014). Os dados de fMRI foram filtrados por passagem de banda (0,008-0,09 Hz; simultâneo) e as imagens funcionais foram suavizadas espacialmente usando um filtro gaussiano de Kernel (largura total na metade do máximo = 6 mm) para a subsequente análises *seed-to-voxel* e ROI-to-ROI.

3.10.5 Análise *seed-to-voxel* (estudo 1)

A análise *seed-to-voxel* foi realizada para investigar possíveis mudanças na conectividade hipotalâmica com o cérebro todo composta por 132 ROIs fornecidas pelo programa CONN - que incluem o atlas FSL Harvard-Oxford para áreas corticais e subcorticais e o atlas AAL para áreas cerebelares. Como a área do hipotálamo é muito pequena e possui vários subnúcleos (como foi detalhado no capítulo 1.2), definimos duas *seeds* usando ROIs bilaterais compreendendo as partes lateral (HL) e medial (HM) de acordo com uma publicação prévia (BARONCINI et al. 2012). A ROI LH incluiu apenas um único núcleo, enquanto a ROI MH incluiu o núcleo arqueado, ventromedial e partes do hipotálamo dorsomedial. Os coeficientes de correlação de Pearson foram calculados entre o curso temporal das *seeds* hipotalâmicas (esquerda ou direita) e os cursos temporais de todos os outros vóxeis da substância cinzenta (ou seja, matriz de conectividade *seed-to-voxel*). Coeficientes de correlação positivos e negativos definiram uma FC positiva e negativa, respectivamente (WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012). Os coeficientes de correlação foram então convertidos em escores Z usando a transformação de Fisher e, posteriormente, usados na análise em nível populacional.

3.10.6 Análise ROI-to-ROI (estudo 1)

Com base em estudos anteriores investigando sujeitos com sobrepeso/obesidade (PREHN et al. 2019; DING et al. 2020) as ROIs escolhidas incluíram as redes GB, SAL (partes anterior e posterior; SALa e SALp) CE (hemisfério esquerdo e direito; CE-E e CE-D) e DMN (partes ventral e dorsal; DMNv e DMNd) e foram obtidas do atlas anatômico fornecido pelo *Stanford's Functional Imaging in Neuropsychiatric Disorders Lab* (http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html), e selecionadas para análises posteriores

(SHIRER et al. 2012). Nas Análises de FC ROI-to-ROI, mapas de correlação individuais em todo o cérebro foram calculados extraindo o curso temporal do sinal BOLD médio de cada *seed* e calculando os coeficientes de correlação com o curso temporal do sinal BOLD de todas as outras ROIs de cada rede isoladamente. As correlações foram obtidas aplicando-se o modelo linear generalizado e análise de correlação bivariada ponderada para função da resposta hemodinâmica: escores Z mais altos representam correlações positivas entre as ROIs (ou seja, FC aumentada refletida por uma sincronização das séries temporais do sinal BOLD aumentada), enquanto escores Z mais baixos representam correlações diminuídas entre as ROIs (ou seja, diminuição na FC). Posteriormente, a transformação de Fisher foi aplicada a todos os escores Z derivados de correlações bivariadas e os coeficientes de correlação foram convertidos em escores padrão (WHITFIELD-GABRIELI e NIETO-CASTANON, 2012).

3.10.7 Aquisição das imagens por ressonância magnética para avaliação da morfometria cerebral (estudo 2)

A aquisição volumétrica de alta resolução ponderada em T1 foi realizada com a técnica tridimensional de Turbo Field Echo (3DT1-TFE) adquirindo um total de 180 imagens sagitais para cobrir a cabeça inteira. A espessura das imagens foi de 1 mm, com FOV= 256 x 256 mm e matriz de 256x 256 resultando numa resolução isotrópica de 1 mm. Foi utilizado um ângulo de inclinação de 8°, com TE= 3,2 ms, e TR= 7 ms.

3.10.8 Processamento das imagens e análise morfométrica cerebral (estudo 2)

As imagens estruturais ponderadas em T1 foram processadas utilizando a segmentação automática do software FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Foi utilizado o modelo longitudinal para as análises das imagens morfométricas oferecido pelo programa. Brevemente, uma imagem única juntando as aquisições T1 nos três tempos (PRÉ, PÓS3 e PÓS9) foi produzida criando um registro consistente e robusto para serem empregadas nas análises de processamento (REUTER et al. 2012). Assim, o processo de reconstrução cortical incluiu, correção de movimento, transformação, correção de intensidade, remoção de crânio, marcação de volume, segmentação, extração e modelagem de superfície, estimativa de espessura cortical, registro e parcelamento (REUTER et al. 2012).

Baseado em estudos prévios que observaram alterações na SC subcortical em indivíduos com sobrepeso e obesidade (ZHANG et al. 2016; HERMANN et al. 2019), os volumes das segmentações da massa cinzenta subcortical foram extraídos dos resultados dos procedimentos FreeSurfer após checada qualidade. Os dados volumétricos dos grupos RYGB e RYGB+TF foram analisados pelo programa SAS para verificar possíveis mudanças na morfometria cerebral ao longo do estudo (detalhes no capítulo 4).

4. TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados de composição corporal, parâmetros físicos e marcadores bioquímicos, assim como os resultados da morfometria cerebral são apresentados como média \pm desvio padrão (DP), diferença média estimada entre os grupos (EMD) no PÓS9 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As características basais foram comparadas entre os dois grupos usando o teste t de Student ou o teste exato de Fisher. Os dados foram analisados usando uma abordagem de intenção de tratamento (ITT) para preservar a integridade da randomização. Os dados foram analisados por uma análise de modelo misto para medidas repetidas, usando grupo (grupos RYGB e RYGB+TF) e tempo (PRE, PÓS3 e PÓS9) como fatores fixos e sujeitos como fator aleatório usando o software SAS versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). Testes post-hoc com ajuste de Tukey foram realizados para comparações múltiplas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Os resultados da FC das análises seed-to-voxel e ROI-to-ROI foram examinadas usando a abordagem estatística do próprio software CONN toolbox. Para tanto, alterações na FC (i.e., PRE > PÓS3 e PÓS3 > PRÉ, PÓS3 > PÓS9 e PÓS9 > POS3; PÓS9 > PRÉ e PRÉ > PÓS9) foram examinados dentro e entre os grupos nos contrastes RYGB > RYGB+TF e RYGB+TF > RYGB. Cada análise foi corrigida separadamente para múltiplas comparações usando p-FDR (limiar corrigido de $p < 0,05$ aplicado para todos os níveis de cluster relatados).

5. RESULTADOS

5.1 Participantes

O fluxo de participantes está representado na Figura 4. Duzentos e quarenta e dois pacientes foram selecionados para participação. Trinta pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram aleatoriamente (código de randomização gerado por computador) alocados (1:1) no grupo RYGB (n = 15) ou grupo RYGB+TF (n = 15). Um total de seis pacientes abandonaram o estudo antes de receber a intervenção. Um paciente em cada grupo não realizou cirurgia após a randomização e dois pacientes em cada grupo se retiraram por motivos pessoais antes do início do seguimento. Os grupos foram comparáveis no início do estudo (Tabela 1).

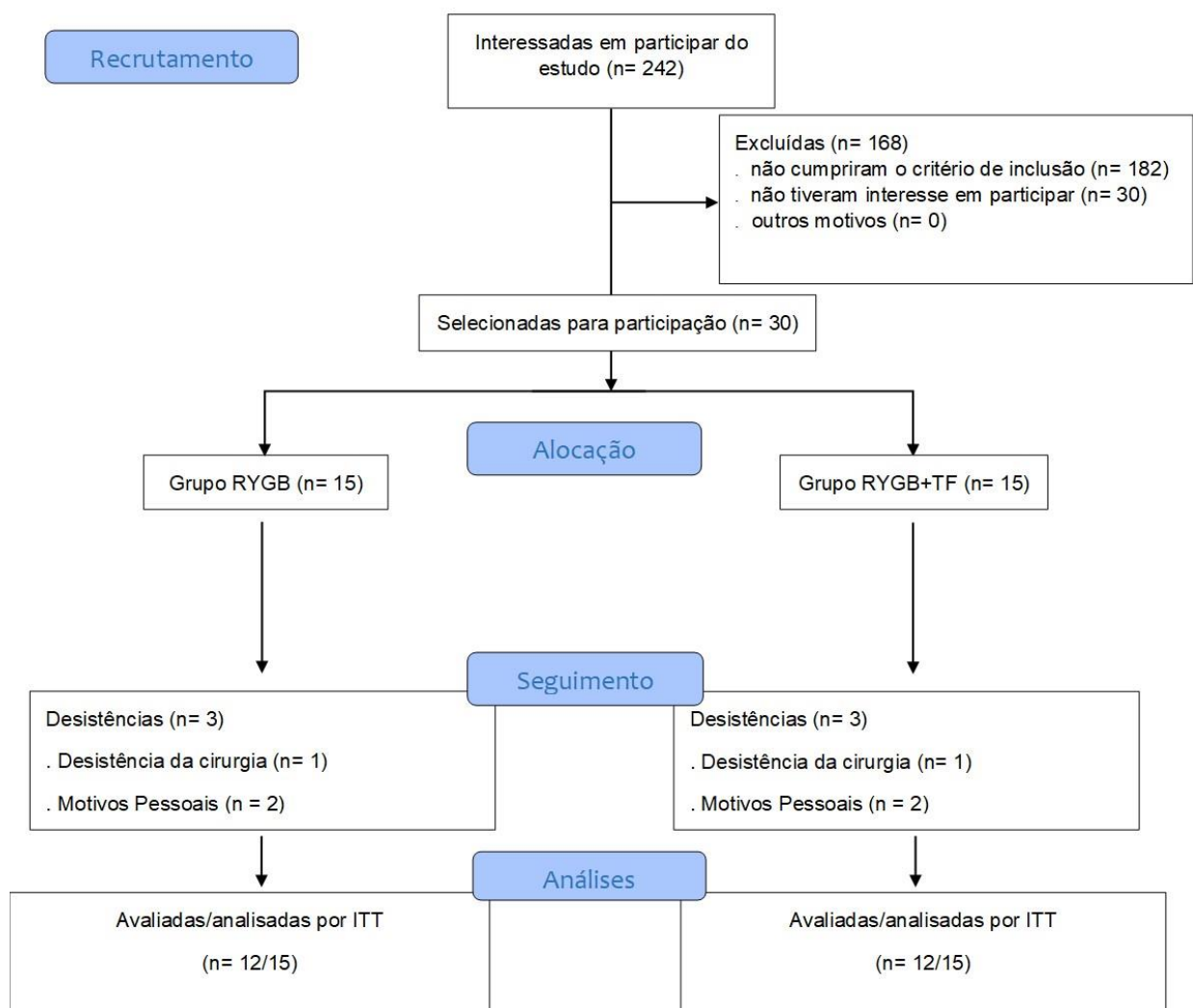


FIGURA 4. Fluxograma do estudo (estudos 1 e 2). ITT: intenção de tratamento.

TABELA 1. Características demográficas, composição corporal, parâmetros físicos e marcadores bioquímicos dos grupos experimentais no período PRÉ (estudos 1 e 2).

	RYGB (n = 15)	RYGB + TF (n = 15)	P valor (RYGB vs RYGB + TF)
	PRÉ	PRÉ	
. Dados demográficos	41,0 ± 7,3	41,9 ± 7,2	0,74
Idade (anos)	2 (13,3)	2 (13,3)	>0,99
DAC (n, %)	0 (0)	1 (6,7)	0,33
Fumantes (n, %)	6 (40,0)	6 (40,0)	>0,99
DM2 (n, %)	9 (60,0)	9 (60,0)	>0,99
. Formação educacional			
Ensino fundamental I e II (n, %)	6 (40,0)	5 (33,3)	0,72
Ensino médio (n, %)	6 (40,0)	5 (33,3)	0,72
Ensino superior (n, %)	3 (20,0)	5 (33,3)	0,43
. Dados socioeconômicos			
Baixo (n, %)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,72
Médio (n, %)	8 (53,3)	7 (46,7)	0,72
Alto (n, %)	0 (0)	0 (0)	-
. Medicamentos			
β-Bloqueadores (n, %)	0 (0)	1 (6,7)	0,33
Metformina (n, %)	6 (40,0)	7 (46,7)	0,72
Insulina (n, %)	0 (0)	1 (6,7)	0,33
Inibidores da ECA (n, %)	0 (0)	2 (13,3)	0,16
Bloqueadores do canal de cálcio (n, %)	0 (0)	2 (13,3)	0,16
Antagonista do receptor de ANG II (n, %)	4 (26,7)	3 (20,0)	0,67
Diuréticos (n, %)	5 (33,3)	8 (53,3)	0,28
Inibidores de recaptção de serotonina (n, %)	4 (26,7)	3 (20,0)	0,67
. Composição corporal			
IMC (kg/m ²)	43,6 ± 4,2	44,8 ± 4,7	0,45
Peso corporal (kg)	113,9 ± 14,2	113,6 ± 13,3	0,94
Percentual de gordura (%)	50,8 ± 3,1	53,1 ± 4,8	0,16
TAV (kg)	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,4	0,82
. Parâmetros físicos			
VO _{2pico} (mL/kg/min)	16,3 ± 2,5	15,2 ± 2,3	0,22
1RM <i>leg press</i> (kg)	187,7 ± 44,6	177,0 ± 45,1	0,52
1RM supino (kg)	37,2 ± 7,7	35,8 ± 8,5	0,64
. Marcadores bioquímicos			
HDL (mg/dL)	42,9 ± 7,9	45,8 ± 7,7	0,32
LDL (mg/dL)	113,9 ± 29,2	113,8 ± 33,3	0,98
VLDL (mg/dL)	24,0 ± 6,3	25,6 ± 8,2	0,58
TG (mg/dL)	137,6 ± 51,5	140,1 ± 65,2	0,90
CT (mg/dL)	182,6 ± 31,3	189,6 ± 35,7	0,57
PCR (mg/dL)	14,2 ± 9,1	10,3 ± 7,2	0,22
HbA1C (%)	6,2 ± 1,0	6,8 ± 2,5	0,42
HOMA IR	5,4 ± 3,1	6,9 ± 5,3	0,38
Glicose em jejum (mg/dL)	113,4 ± 29,0	119,9 ± 57,8	0,70
Insulina em jejum (μIU/mL)	18,7 ± 6,6	22,2 ± 10,9	0,29

Os dados são expressos em média ± DP ou número de participantes (% da amostra). RYGB: Grupo cirurgia bariátrica; RYGB+TF: Grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; ANG II: angiotensina 2; ECA: enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; TAV: Tecido Adiposo Visceral; 1RM: 1 repetição máxima; VO_{2pico}: consumo de oxigênio de pico; HDL: lipoproteína de

alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; TG: triglicérides; CT: colesterol total; PCR: proteína C-reativa; HbA1C: Hemoglobina glicada; HOMA IR: do inglês, *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*;

5.2 Aderência ao treinamento físico

Os pacientes do grupo RYGB+TF compareceram a $72 \pm 4\%$ das sessões de treinamento físico programadas. Não houve exclusão de paciente por motivo de aderência (todos $> 70\%$ de frequência).

5.3 Avaliações da composição corporal e parâmetros bioquímicos ao longo do período do estudo

Os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram uma redução estatisticamente significativa do peso corporal, IMC, percentual de gordura e tecido adiposo visceral no período PÓS3 quando comparado com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$ para todas as variáveis) (tabela 2). Da mesma forma, os valores de peso corporal, IMC, percentual de gordura e tecido adiposo visceral demonstraram uma redução estatisticamente significativa para ambos os grupos no PÓS9 na comparação com os períodos PÓS3 e o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$ para todas as variáveis). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para nenhuma dessas variáveis ($P > 0,05$).

Para o perfil lipídico, os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram reduções estatisticamente significantes nas concentrações sanguíneas de LDL, VLDL, TG e CT na comparação dos períodos PÓS3 e PÓS9 com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), o que não foi observado na comparação entre o período PÓS3 com PÓS9 para essas variáveis ($P > 0,05$). Por outro lado, ambos os grupos demonstraram um aumento estatisticamente significativo nas concentrações sanguíneas de HDL quando comparado o período PÓS3 com PÓS9 (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), assim como na comparação do período PÓS9 com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), o que não foi observado na comparação do período PRÉ com o PÓS3 para essa variável ($P > 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para o LDL, VLDL, TG, CT e HDL ($P > 0,05$).

Na avaliação do processo inflamatório de fase aguda, ambos os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram redução estatisticamente significativa na concentração sanguínea da PCR na comparação dos períodos PÓS3 e PÓS9 com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), assim como na comparação entre o período PÓS3 com PÓS9 para essa variável (P

< 0,05). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para a PCR ($P > 0,05$).

Com relação ao biomarcadores do metabolismo da glicose, ambos os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram reduções estatisticamente significantes nas concentrações sanguíneas da glicose em jejum, insulina em jejum e HbA1C na comparação dos períodos PÓS3 e PÓS9 com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), o que não foi observado na comparação entre o período PÓS3 com PÓS9 para essas variáveis ($P > 0,05$). De maneira similar, ambos os grupos RYGB e RYGB+TF apresentaram uma redução da resistência a ação da insulina mensurada através do índice HOMA-IR na comparação dos períodos PÓS3 e PÓS9 com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$), o que também não foi observado na comparação entre o período PÓS3 com PÓS9 para essa variável ($P > 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para a glicose em jejum, insulina em jejum, HbA1C e no índice HOMA-IR ($P > 0,05$).

TABELA 2. Composição corporal, parâmetros físicos e bioquímicos de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo (estudos 1 e 2).

	RYGB (n=15)			RYGB + ET (n=15)			Diferença entre grupos no PÓS9	P valor grupo × tempo
	PRE	PÓS3	PÓS9	PRE	PÓS3	PÓS9		
IMC (kg/m ²) ^{a,b}	43,6 ± 4,2	34,6 ± 3,2	29,3 ± 3,1	44,8 ± 4,7	36,5 ± 3,1	31,1 ± 3,2	-1,6 (-6,0 to 2,6)	0,85
Peso corporal (kg) ^{a,b}	113,9 ± 14,2	90,2 ± 10,4	77,3 ± 10,4	113,6 ± 13,3	92,3 ± 11,8	78,0 ± 10,0	-2,0 (-15,6 to 11,5)	0,99
Massa de gordura (%) ^{a,b}	50,8 ± 3,1	44,5 ± 3,6	35,4 ± 5,6	53,1 ± 4,8	46,2 ± 4,5	37,1 ± 6,7	-1,8 (-7,8 to 4,1)	0,93
TAV (kg) ^{a,b}	2,0 ± 0,7	1,2 ± 0,3	0,7 ± 0,3	2,1 ± 0,4	1,3 ± 0,5	0,8 ± 0,3	-0,1 (-0,7 to 0,4)	0,98
VO ₂ pico (mL/kg/min) ^{a,b,c}	16,3 ± 2,5	18,0 ± 1,8	17,5 ± 4,0	15,2 ± 2,3	17,8 ± 3,6	21,3 ± 4,2	-3,5 (-7,4 to 0,4)	0,11
1RM <i>leg press</i> (kg) ^{a,b}	187,7 ± 44,6	135,0 ± 37,1	115,0 ± 44,4	177,0 ± 45,1	136,0 ± 44,6	153,6 ± 44,5	-41,5 (-91 to 8,2)	0,15
1RM supino (kg) ^{a,b}	37,2 ± 7,7	28,5 ± 6,2	26,2 ± 6,7	35,8 ± 8,5	26,0 ± 6,4	29,2 ± 7,4	-4,0 (-12,4 to 4,3)	0,70
HDL (mg/dL) ^b	42,9 ± 7,9	43,7 ± 7,7	52,4 ± 8,1	45,8 ± 7,7	43,5 ± 9,6	58,7 ± 13,9	-4,2 (-15,1 to 6,7)	0,85
LDL (mg/dL) ^{a,b}	113,9 ± 29,2	96,5 ± 29,2	89,7 ± 32,8	113,8 ± 33,3	91,6 ± 30,6	82,9 ± 19,8	7,5 (-26,8 to 42,0)	0,98
VLDL (mg/dL) ^{a,b}	24,0 ± 6,3	20,0 ± 2,8	19,8 ± 2,7	25,6 ± 8,2	19,9 ± 4,6	17,4 ± 3,0	2,2 (-4,3 to 8,5)	0,91
TG (mg/dL) ^{a,b}	137,6 ± 51,5	106,0 ± 24,1	106,4 ± 25,8	140,1 ± 65,2	106,5 ± 44,0	85,9 ± 24,5	20,9 (-31,0 to 72,9)	0,83
TC (mg/dL) ^{a,b}	182,6 ± 31,3	158,4 ± 32,8	162,0 ± 33,1	189,6 ± 35,7	158,1 ± 41,3	159,2 ± 27,2	5,1 (-35,3 to 45,6)	0,99
PCR (mg/dL) ^{a,b}	14,2 ± 9,1	8,2 ± 6,5	5,2 ± 7,4	10,3 ± 7,2	4,3 ± 3,2	1,2 ± 1,1	3,0 (-4,9 to 10,9)	0,86
HbA1C (%) ^{a,b}	6,2 ± 1,0	5,3 ± 0,6	5,2 ± 0,4	6,8 ± 2,5	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,3	-0,2 (-1,9 to 1,4)	0,99
HOMA IR	5,4 ± 3,1	1,8 ± 1,6	1,7 ± 0,7	6,9 ± 5,3	1,7 ± 0,7	1,2 ± 0,5	-0,0 (-3,4 to 3,2)	>0,99
Glicose jejum (mg/dL) ^{a,b}	113,4 ± 29,0	86,5 ± 15,3	80,3 ± 9,9	119,9 ± 57,8	80,3 ± 9,9	80,5 ± 10,3	1,9 (-33,6 to 37,0)	>0,99
Insulina jejum (mIU/mL) ^{a,b}	18,7 ± 6,6	7,9 ± 5,7	8,5 ± 3,3	22,2 ± 10,9	8,5 ± 3,3	5,9 ± 2,1	-0,5 (-8,1 to 6,9)	0,99

Os dados são expressos em média ± DP, diferença média estimada entre os grupos [intervalo de confiança de 95% (IC 95%)], e valor de P para interação grupo × tempo (modelo misto para medidas repetidas no PÓS9). RYGB: Grupo cirurgia bariátrica; RYGB+TF: Grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; IMC: índice de massa corporal; TAV: Tecido Adiposo Visceral; 1RM: 1 repetição máxima; VO₂pico: consumo de oxigênio de pico; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; TG: triglicérides; CT: colesterol total; PCR: proteína C-reativa; HbA1C: Hemoglobina glicada; HOMA IR: do inglês, *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*; ^a indica P<0,05 para efeito principal de tempo, PRE vs. PÓS3. ^b indica P<0,05 para efeito principal de tempo, PRE vs. PÓS9. ^c indica P<0,05 para efeito principal de tempo, PÓS3 vs. PÓS9.

5.4 Avaliação da força muscular e aptidão aeróbia ao longo do período do estudo

A figura 5 apresenta os resultados da avaliação da força muscular em ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo. Os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram reduções estatisticamente significantes na força absoluta de membros inferiores após a cirurgia (PRÉ vs. PÓS3; efeito principal de tempo: $P < 0,0001$). Considerando todo o período experimental (PRÉ vs. PÓS9), apenas o grupo RYGB apresentou menores valores de força absoluta no PÓS9 em comparação aos valores PRÉ ($P < 0,0001$). Ambos os grupos experimentais (RYGB e RYGB+TF) demonstraram reduções estatisticamente significantes também na força absoluta de membros superiores após a cirurgia (PÓS3 vs. PRÉ; efeito principal de tempo: $P < 0,0001$). Por outro lado, quando comparado o período PÓS3 com o PÓS9, o grupo RYGB+TF apresentou aumento estatisticamente significativo na força absoluta de membros superiores ($P = 0,0327$), ao passo que o grupo RYGB não apresentou essa mudança ($P > 0,05$). Considerando todo o período do estudo (PRÉ vs. PÓS9), ambos os grupos RYGB e RYGB+TF apresentaram menores valores de força absoluta de membros superiores em comparação aos valores no período PRÉ ($P < 0,0001$ e $P = 0,0021$, respectivamente). Como mostrado na tabela 2, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para força absoluta de membros inferiores e superiores ($P > 0,05$). Contudo, as análises de delta comparando todo o período do estudo (PÓS9 – PRE) mostrou que a redução na força de membros inferiores (RYGB: Δ : -71,1 kg; RYGB+TF: Δ : -17,7 kg; comparação entre grupos: -53,4; 95%IC: -85,5 até -21,3; $P = 0,0023$) e de membros superiores (RYGB: Δ : -11,4 kg; RYGB+TF: Δ : -5,8 kg; comparação entre grupos: -5,5; 95%IC: -10,4 até -0,69; $P = 0,0273$) foram mais pronunciadas no grupo não exercitado versus o que foi exercitado, evidenciando a eficácia da intervenção do treinamento físico em atenuar a perda da força muscular em decorrência do procedimento cirúrgico (figura 5).

Para a aptidão aeróbia (figura 5) mensurada por meio do teste de esforço máximo em esteira rolante, ambos os grupos RYGB e RYGB+TF demonstraram um aumento nos valores de $VO_{2\text{pico}}$ nos períodos PÓS3 e PÓS9 em comparação com o PRÉ (efeito principal de tempo: $P < 0,0001$ para ambos). Por outro lado, quando comparado o período PÓS3 com o PÓS9, apenas o grupo RYGB+TF apresentou aumento estatisticamente significativo no $VO_{2\text{pico}}$ ($P = 0,0083$). Como mostrado na tabela 2, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais em nenhum dos períodos avaliados para o $VO_{2\text{pico}}$ ($P > 0,05$). Contudo, as análises de delta (figura 5) comparando todo o período do estudo (PÓS9 – PRE) mostrou que as melhorias no $VO_{2\text{pico}}$ foram mais pronunciadas no grupo exercitado versus não exercitado, evidenciando a eficácia da intervenção do

treinamento físico (RYGB: Δ : 2,2 mL/kg/min; RYGB+TF: Δ : 6,2 mL/kg/min; comparação entre grupos: -4,0; 95%IC: -7,46 até -0,53; $P = 0,0261$).

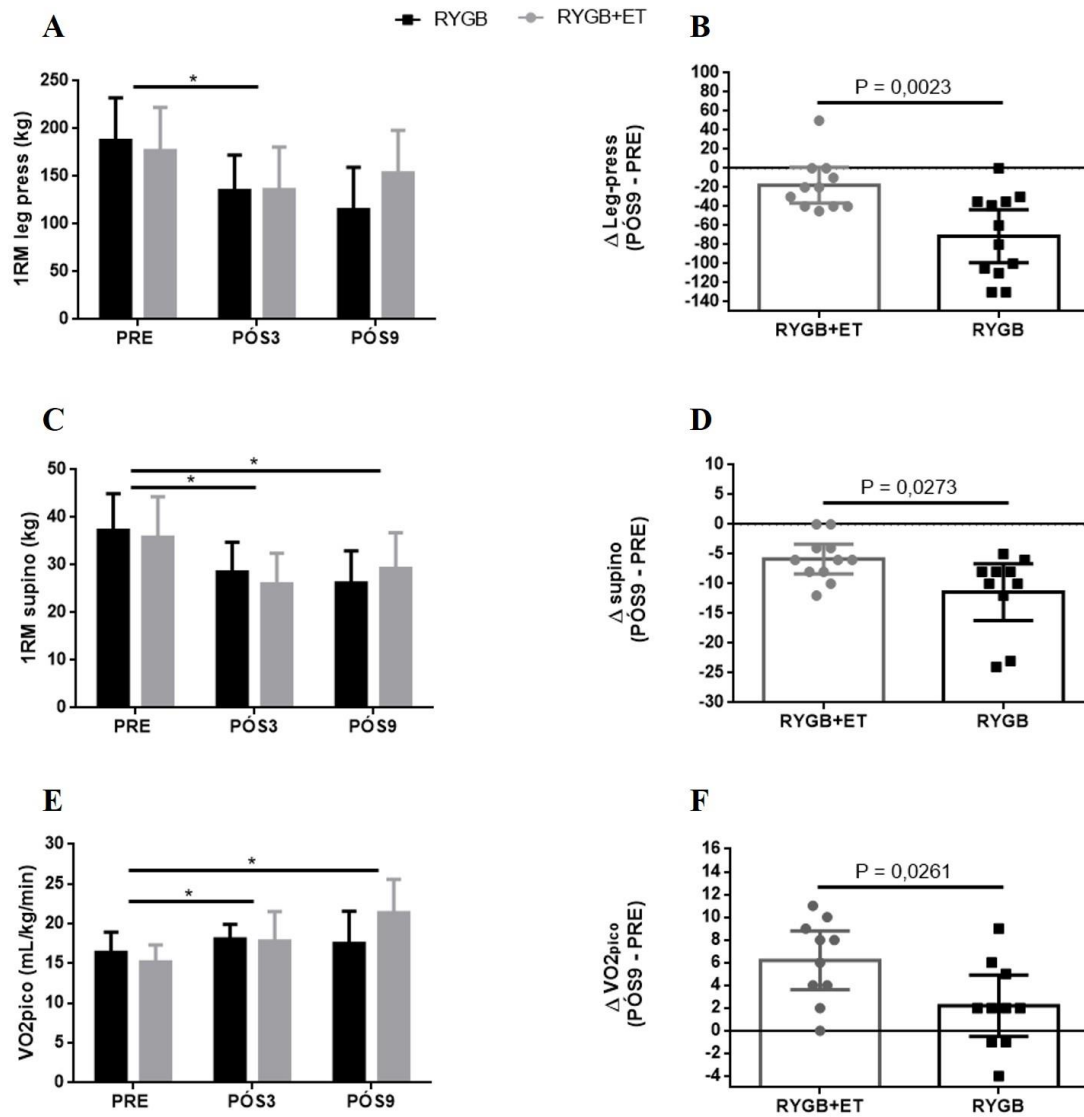


FIGURA 5 (estudos 1 e 2). Avaliação da força muscular e aptidão aeróbia ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. Modificações na força muscular de membros inferiores, superiores e no VO2pico ao longo do período do estudo (A, C e E). Análise dos deltas dos parâmetros físicos entre os períodos PÓS9 com o PRÉ (B, F e D). * indica $P < 0,05$ para efeito principal de tempo; 1RM: 1 repetição máxima; VO2pico: consumo de oxigênio de pico

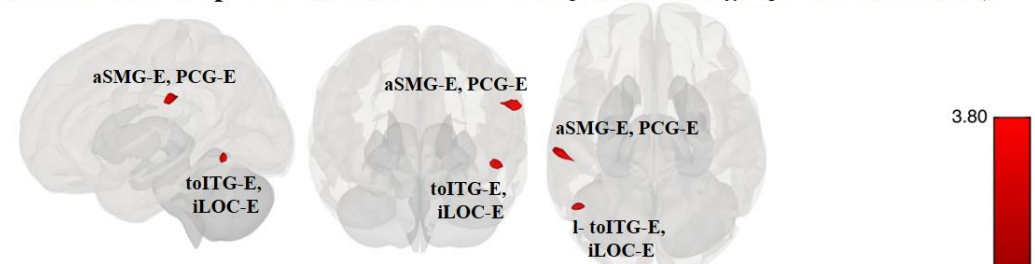
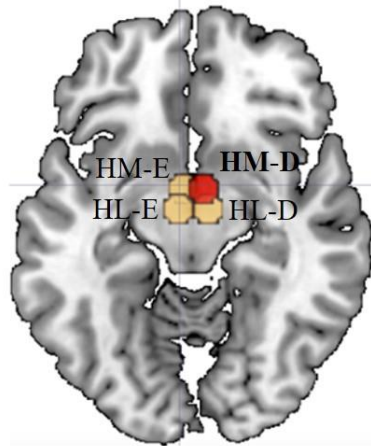
5.5 Avaliação da conectividade hipotalâmica (estudo 1).

As análises *seed-to-voxel* (Figura 6) revelaram um aumento da conectividade do hipotálamo medial direito (HM-D) com clusters localizados nas regiões do giro supramarginal anterior, giro pós central esquerdo (RYGB+TF > RYGB e PÓS9 > PÓS3, p-FDR = 0,0164), e nas regiões do giro temporal inferior, parte têmporo-occipital, córtex occipital lateral inferior esquerdo (RYGB+TF > RYGB e PÓS9 > PÓS3; p-FDR = 0,044) no grupo exercitado quando comparado com RYGB. Adicionalmente, o grupo RYGB+TF mostrou maiores valores de conectividade entre o HM-D com o cluster localizado nas regiões do giro temporal inferior, parte têmporo-occipital, córtex fusiforme temporal occipital, giro temporal inferior posterior, córtex occipital lateral inferior, córtex fusiforme temporal posterior esquerdo, quando comparado com o grupo RYGB no período PÓS9 (RYGB+TF > RYGB no PÓS9; p-FDR = 0,0073).

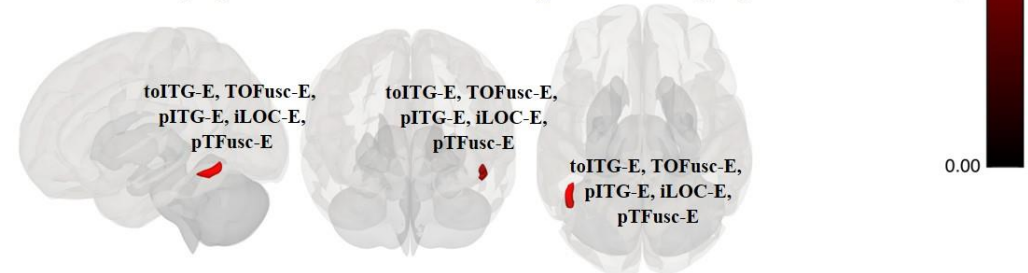
ANÁLISES SEED-TO-VOXEL

Conexões ROIs – RYGB+ET > RYGB e PÓS9 > PÓS3
(indicando um aumento na FC após o treinamento físico comparado com grupo não exercitado)

4 SEEDs NO HIPOTÁLAMO



Conexões ROIs – RYGB+ET > RYGB no PÓS9
(Indicando aumentada FC no grupo treinamento físico comparado com grupo não exercitado)



Contraste entre origens	Contraste entre sujeitos	Contraste entre condições	Cluster (x, y, z)	Tamanho (k)	Regiões conectadas	p-FDR	p-unc	peak p-unc
HM-D	RYGB+ET > RYGB	PÓS9 > PÓS3	-54 -28 +30	97	aSMG-E-l, PCG-E	0.016468	0.000350	0.000023
HM-D	RYGB+ET > RYGB	PÓS9 > PÓS3	-46 -58 -08	68	toITG-, iLOC-E	0.044076	0.001876	0.000015
HM-D	RYGB+ET > RYGB	PÓS9	-46 -56 -14	117	toITG-E, TOFusc-E, pITG-E, iLOC-E, pTFusc-E	0.007391	0.000157	0.000009

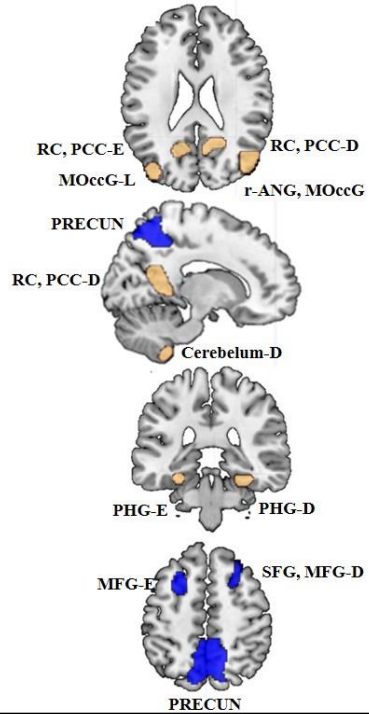
FIGURA 6 (estudo 1). Análises seed-to-voxel de conectividade hipotalâmica. Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização das séries temporais do sinal BOLD aumentada, e preto indica FC diminuída refletida por uma sincronização das séries temporais do sinal BOLD diminuídas (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: a conectividade hipotalâmica foi avaliada usando seeds em quatro ROIs do hipotálamo (ou seja, hipotálamo medial direito [HM-D] e esquerdo [HM-E], e hipotálamo lateral direito [HL-D] e esquerdo [HL-E]). Painel direito: as análises seed-to-voxel revelaram uma conectividade significativamente aumentada entre o HM-D e várias áreas, incluindo o giro supramarginal e regiões temporais no grupo exercitado quando comparado ao grupo não exercitado. A barra de cores representa os valores de T. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade seed-to-voxel com diferença significativa entre os dois grupos. A localização espacial das áreas significativas é mostrada pelas coordenadas do cluster (x, y, z), e o número de vóxels em cada cluster é mostrado pelo tamanho (k). Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com ao treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; aSMG-E = giro supramarginal anterior esquerdo; PCG-E = giro pós central esquerdo; toITG-E = Giro temporal inferior e parte temporal occipital esquerdo; Iloc-E = córtex occipital lateral inferior esquerdo; TOFusc-E = córtex fusiforme occipital temporal esquerdo; pITG-E = giro temporal inferior posterior esquerdo; pTFusc-E = córtex fusiforme temporal posterior esquerdo; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, *False discovery rate*; FWE= do inglês, *Family wise error*; unc = do inglês, *uncorrected*.

5.6 Avaliação da conectividade das redes cerebrais (estudo 1).

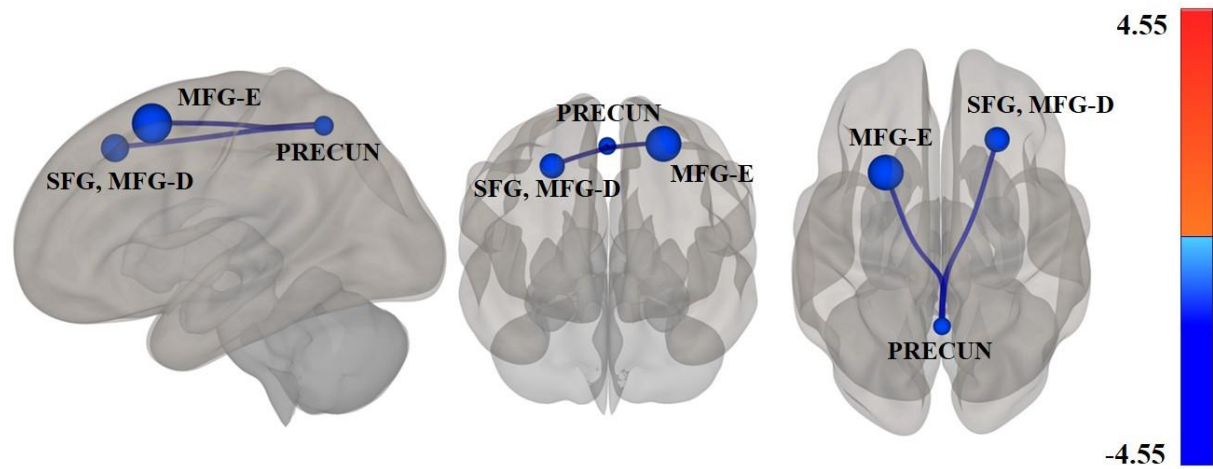
Na Figura 7, a análise ROI-to-ROI mostrou uma diminuição na conectividade da rede DMNv comparando os grupos (RYGB + ET > RYGB) antes e depois do treinamento (PÓS9 > PÓS3) na ROI do precuneus com a ROI do giro frontal médio esquerdo (p-FDR = 0,0001) e com a ROI do giro frontal superior, giro frontal médio direito (p-FDR = 0,0298). A análise intragrupo (Figura 8) mostrou que o RYGB+TF apresentou diminuição na conectividade na rede SALp comparando o mesmo contraste (PÓS9 > PÓS3) nas seguintes regiões: a ROI do giro parietal superior, precuneus com a ROI do giro supramarginal, parietal inferior direito (p-FDR = 0,0014) e com a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior esquerdo (p-FDR = 0,0022); a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior esquerdo com a ROI do cerebelo direito (p-FDR = 0,0093), com a ROI do córtex cingulado médio direito (p-FDR = 0,0157) e com a ROI do precuneus esquerdo (p-FDR = 0,0325); assim como a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior direito com a ROI do cerebelo direito (p-FDR = 0,0485). Além disso, a conectividade entre a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior esquerdo com a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior direito pertencentes a rede SALp também diminuiu em ambos os grupos RYGB+TF (p-FDR = 0,0004) e RYGB (p-FDR = 0,0116) nesse mesmo contraste (PÓS9 > PÓS3).

ANÁLISES ROI-TO-ROI

10 ROIs da Rede DMN Ventral



Conexões ROIs – RYGB > RYGB+ET e PÓS9 > PÓS3
(Indicando uma diminuição da FC após o treinamento físico comparado com grupo não exercitado)

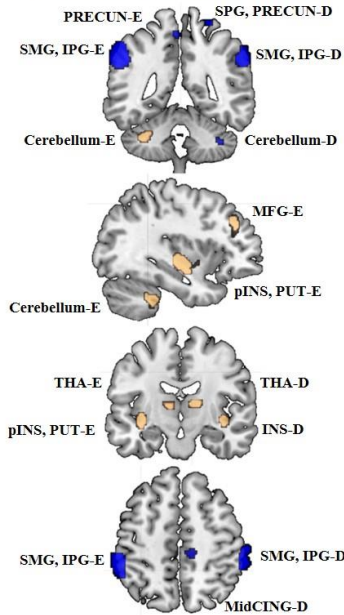


Contraste entre origens	Contraste entre sujeitos	Contraste entre condições	Regiões conectadas	Estatística	p-FDR	p-FWE
ROIS DA REDE DMN VENTRAL	RYGB+ET > RYGB	PÓS9 > PÓS3	PRECUN → MFG-E	T = - 4.55	0.000173	0.001559
			PRECUN → SFG, MFG-D	T = - 2.33	0.029855	0.134347

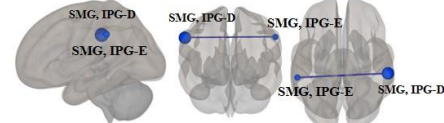
FIGURA 7 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade de rede de modo padrão ventral (DMN_v). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com FDR). Painel esquerdo: dez ROIs pertencentes a rede DMN_v utilizadas. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente diminuída entre o precuneus com áreas frontais bilaterais no grupo exercitado em comparação com o grupo não exercitado. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade ROI-to-ROI significativamente diferentes entre os dois grupos. Todos os resultados foram significativos com $p < 0,05$, corrigido para comparações múltiplas com abordagem FDR. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com ao treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; RC, PCC-E = córtex retroesplénial, córtex cingulado posterior; MFG-E = giro frontal médio esquerdo; PHG-E = giro parahipocampal esquerdo; MOccG-E = giro occipital médio esquerdo; RC, PCC-D = córtex retroesplénial, córtex cingulado posterior direito; PRECUN = precuneus; SFG, MFG-D = giro frontal superior, giro frontal médio direito; PHG-D = giro parahipocampal direito; ANG, MOccG-D = giro angular, giro occipital médio direito; Cerebellum-D = cerebelo direito; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, *False discovery rate*; FWE= do inglês, *Family wise error*; unc = do inglês, *uncorrected*.

ANÁLISES ROI-TO-ROI

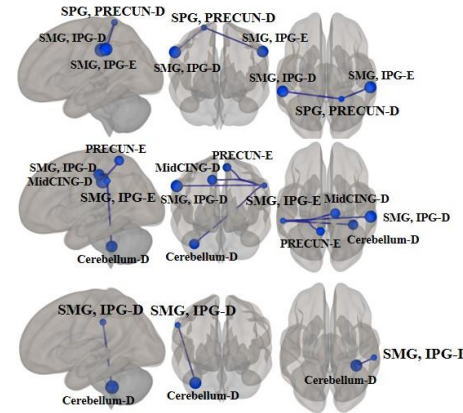
12 ROIs da Rede Saliência Posterior



Conexões ROIs – RYGB and PÓS9 > PÓS3 (Indicando um aumento na FC)



Conexões ROIs – RYGB+ET and PÓS9 > PÓS3 (Indicando uma diminuição da FC)



Contraste entre origens	Contraste entre sujeitos	Contraste entre condições	Regiões conectadas	Estatística	p-FDR	p-FWE
ROIS DA REDE SALIÊNCIA POSTERIOR	RYGB+ET	PÓS9 > PÓS3	SPG, PRECUN-D → SMG, IPG-D	T = -4.22	0.001446	0.012299
			SPG, PRECUN-D → SMG, IPG-E	T = -3.96	0.002236	0.012299
			SMG, IPG-E → SMG, IPG-D	T = -3.51	0.004871	0.026793
			SMG, IPG-E → Cerebellum-D	T = -3.14	0.009374	0.034373
			SMG, IPG-E → MidCING-D	T = -2.85	0.015767	0.043359
			SMG, IPG-E → PRECUN-E	T = -2.45	0.032508	0.071518
			SMG, IPG-D → Cerebellum-D	T = -2.22	0.048526	0.177925
	RYGB	PÓS9 > PÓS3	SMG, IPG-E → SMG, IPG-D	T = -3.08	0.011672	0.128392

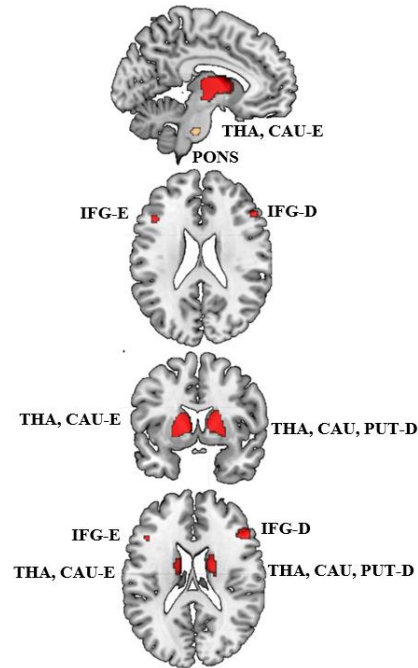
FIGURA 8 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade de rede de saliência posterior (SALp). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: doze ROIs pertencente a rede SALp utilizados. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente diminuída entre as ROIs SMG, IPG bilateral no grupo não exercitado e na ROI do SMG, IPG com várias outras áreas cerebrais no grupo que foi exercitado. A barra de cores representa os valores T. A tabela na parte inferior mostra resultados da conectividade ROI-to-ROI que foram significativamente diferentes para os grupos exercitados e não exercitados. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; MFG-E = giro frontal médio esquerdo; SMG, IPG-E = giro supramarginal, giro parietal inferior esquerdo; PRECUN-E = precuneus esquerdo; MidCING-D = córtex cingulado médio direito; SPG, PRECUN-D = giro parietal superior, precuneus direito; SMG, IPG-D = giro supramarginal, giro parietal inferior direito; THA-E = tálamo esquerdo; Cerebellum-D = cerebelo direito; pINS, PUT-E = ínsula posterior, putâmen esquerdo; THA-D = tálamo direito; Cerebellum-E = cerebelo esquerdo; pINS-D = ínsula posterior direita; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, *False discovery rate*; FWE= do inglês, *Family wise error*; unc = do inglês, *uncorrected*.

Em relação à conectividade cerebral na rede GB, a análise ROI-to-ROI mostrou que o grupo RYGB+TF (PÓS9 > PRE) aumentou a conectividade entre a ROI do tálamo, caudado esquerdo com a ROI do giro frontal inferior direito (p-FDR = 0,0073) e com a ROI do giro frontal inferior esquerdo (p-FDR= 0,0162), assim como entre a ROI do tálamo, caudado e putâmen direito com a ROI do giro frontal inferior esquerdo (p-FDR = 0,0481), conforme mostrado na Figura 9. Por outro lado, nenhuma alteração significativa nas análises ROI-to-ROI foi observada na rede GB no grupo RYGB (todos $p > 0,05$).

A conectividade cerebral entre as ROIs que compuseram a rede CE bilateralmente, bem como as outras ROIs das redes SALa, DMNd e GB, não foram significativamente diferentes, independentemente do grupo ou tempo analisado.

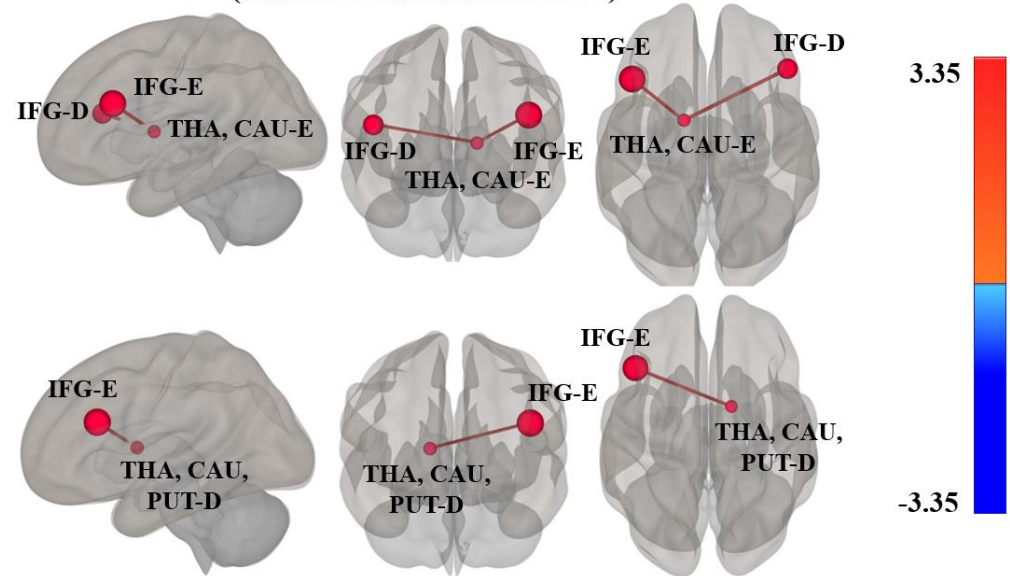
Não foram observadas correlações estatisticamente significantes entre quaisquer modificações nas variáveis relacionadas com a composição corporal, parâmetros físicos e bioquímicos com as modificações na conectividade cerebral observadas no estudo (todos $p > 0,05$).

5 ROIs da Rede Gânglios Basais



ANÁLISES ROI-TO-ROI

Conexões ROIs – RYGB+ET e PÓS9 > PRE
(indicando um aumento na FC)



Contraste entre origens	Contraste entre sujeitos	Contraste entre condições	Regiões conectadas	Estatística	p-FDR	p-FWE
ROIS DA REDE GÂNGLIOS BASAIS	RYGB+ET	PÓS9 > PRE	THA, CAU-E → IFG-D	T= 3.35	0.007364	0.029457
			THA, CAU-E → IFG-E	T= 2.88	0.016298	0.032596
			THA, CAU, PUT-D → IFG-E	T= 2.25	0.048141	0.147211

FIGURA 9 (estudo 1). Análises ROI-to-ROI da conectividade da rede dos gânglios da base (GB). Mapa de cores: vermelho indica FC aumentada refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD aumentada, e azul indica FC diminuída refletida por uma sincronização da série temporal do sinal BOLD diminuída (todos $p < 0,05$, corrigidos para comparações múltiplas com abordagem FDR). Painel esquerdo: cinco ROIs pertencentes a rede GB utilizadas. Painel direito: as análises ROI-to-ROI revelaram uma conectividade significativamente aumentada entre a ROI do THA, CAU com áreas frontais bilaterais após o treinamento físico. Não foram encontradas alterações significativas no grupo não exercitado (todos $p > 0,05$). A barra de cores representa os valores de T. A tabela na parte inferior mostra os resultados da conectividade ROI-to-ROI significativamente diferentes para o grupo que foi exercitado. Abreviaturas: ROI = região de interesse; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; THA, CAU-E = tálamo, caudado esquerdo; THA, CAU, PUT-D = tálamo, caudado, putâmen direito; IFG-E = giro frontal inferior esquerdo; IFG-D = giro frontal inferior direito; FC = conectividade funcional; FDR = do inglês, *False discovery rate*; FWE= do inglês, *Family wise error*; unc = do inglês, *uncorrected*.

5.7 *Avaliação da volumetria cerebral em regiões subcorticais*

As análises dos dados de segmentação subcortical dos três pontos de tempo (PRE, PÓS3 e PÓS9; modelo misto com medidas repetidas) mostraram aumentos no volume da SC do putâmen direito, amígdala esquerda e o tronco cerebral, bem como o tálamo bilateral do período PÓS3 a PÓS9 (efeito principal do tempo: $P < 0,05$). Além disso, o volume da SC do ventrículo lateral inferior esquerdo, do ventrículo lateral bilateral, e o terceiro e quarto ventrículos, foram significativamente reduzidos entre os períodos PÓS3 e PÓS9 (efeito principal do tempo: $P < 0,05$), porém os dois últimos ventrículos também apresentaram uma diminuição quando comparado aos valores iniciais antes da cirurgia (PRÉ vs PÓS9; efeito principal do tempo: $P < 0,05$). Não foram encontradas interações grupo x tempo em nenhuma das análises de segmentação subcortical. Os resultados de outras segmentações subcorticais não foram significativamente diferentes, independentemente do grupo ou tempo analisado (todos $P > 0,05$). Da mesma forma, as análises do delta comparando todo o período do estudo (PÓS9 - PRÉ) não foram significativamente diferentes entre os grupos (tabela 3).

Não foram observadas correlações estatisticamente significantes entre quaisquer modificações nas variáveis relacionadas com a composição corporal, parâmetros físicos e bioquímicos com as modificações na volumetria cerebral observadas no estudo (todos $p > 0,05$).

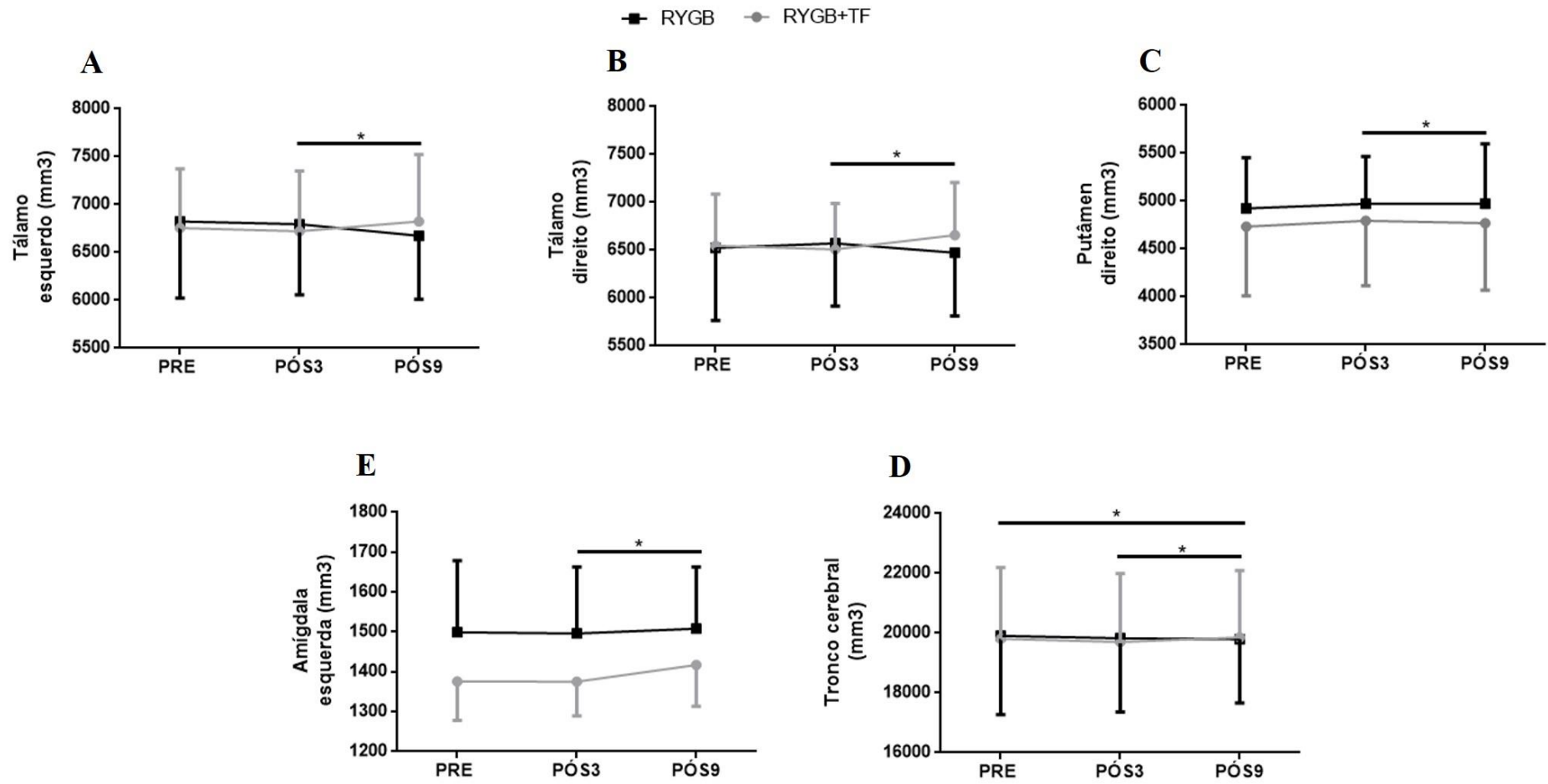


FIGURA 10 (estudo2). Análise morfométrica cerebral em regiões subcorticais de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. A = tálamo esquerdo; B = tálamo direito; C = putâmen direito; D = amígdala esquerda; E = tronco cerebral. mm³: milímetros cúbicos; RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PRÉ = antes da cirurgia; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; * indica $P < 0.05$ para efeito principal de tempo.

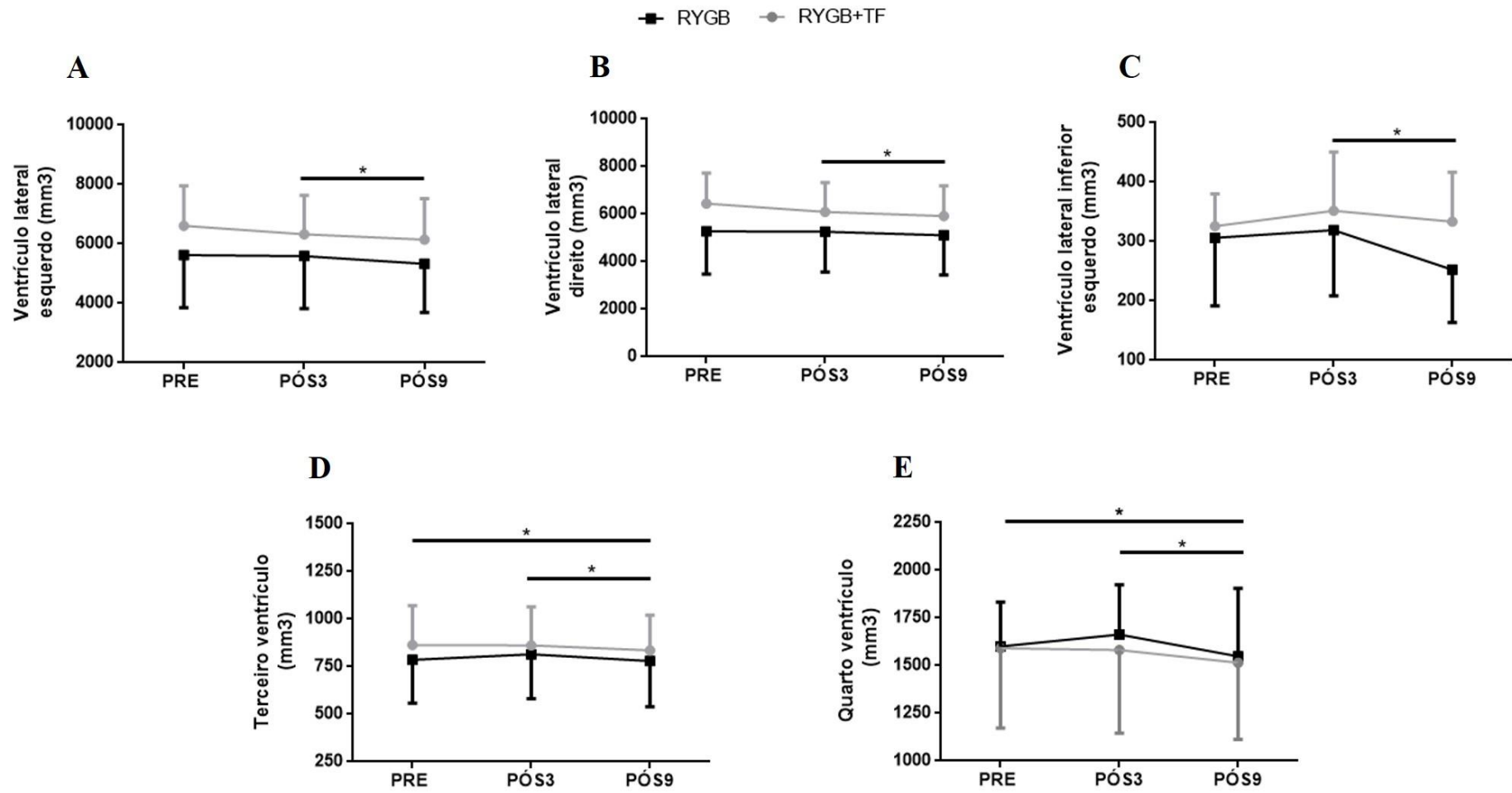


FIGURA 11 (estudo2). Análise morfométrica cerebral em regiões subcorticais de ambos os grupos experimentais ao longo do período do estudo. Os dados são expressos em média \pm DP. A = ventrículo lateral esquerdo; B = ventrículo lateral direito; C = ventrículo lateral inferior esquerdo; D = terceiro ventrículo; E = quarto ventrículo. mm³: milímetros cúbicos RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PRÉ = antes da cirurgia; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia; * indica $P < 0.05$ para efeito principal de tempo.

TABELA 3 Volumetria cerebral em regiões subcorticais na comparação dos deltas PÓS9 – PRÉ entre os grupos RYGB vs. RYGB+TF (estudo 2).

		Δ PÓS9 – PRÉ RYGB (n= 12)	Δ PÓS9 – PRÉ RYGB+TF (n= 12)	Diferença RYGB vs RYGB+TF (IC 95%)	Δ Valor P RYGB vs RYGB+TF (PÓS9 – PRE)
Segmentações anatômicas		H			
<u>Subcortical.</u>					
Tálamo, mm ³	E	17,2 ± 55,9	73,0 ± 75,8	55,7 (-158,0 até 269,5)	0,58
Tálamo, mm ³	D	44,4 ± 50,8	152,3 ± 37,0	107,9 (-20,5 até 236,3)	0,09
Putâmen, mm ³	D	34,7 ± 43,8	84,0 ± 39,3	49,3 (-76,0 até 174,7)	0,41
Amígdala, mm ³	E	33,1 ± 21,0	34,0 ± 21,3	0,8 (-64,2 até 65,9)	0,97
Tronco cerebral, mm ³		196,9 ± 68,9	343,9 ± 83,5	147,0 (-94,7 até 388,8)	0,21
<u>Ventrículos.</u>					
Ventrículo lateral, mm ³	E	-104,8 ± 155,1	-403,5 ± 174,9	-298,8 (-801 até 203,8)	0,22
Ventrículo lateral, mm ³	D	-121,7 ± 155,9	-390,5 ± 199,1	-268,8 (-797,4 até 251,6)	0,29
Ventrículo lateral inferior, mm ³	E	-9,8 ± 16,5	8,2 ± 13,3	18,1 (-26,2 até 62,5)	0,40
Terceiro ventrículo, mm ³		-13,6 ± 12,7	-43,5 ± 21,5	-29,8 (-88,3 até 28,4)	0,29
Quarto ventrículo, mm ³		-58,8 ± 34,1	-103,9 ± 40,5	-45,0 (163,0 até 72,9)	0,43

Dados são apresentados em valor de P para efeito principal de tempo (modelo misto com medidas repetidas; P <0,05). mm³: milímetros cúbicos; H: hemisfério; E: esquerdo; D: direito. RYGB+TF = grupo cirurgia bariátrica combinado com o treinamento físico; RYGB = grupo cirurgia bariátrica; PRÉ = antes da cirurgia; PÓS3 = 3 meses após a cirurgia; PÓS9 = 9 meses após a cirurgia;

6. DISCUSSÃO

6.1 *Ação sinérgica da cirurgia bariátrica e do treinamento físico em contra-atacar a perturbação no funcionamento de redes neurais relacionadas com a regulação do apetite e com a fisiopatologia da obesidade (estudo 1)*

A obesidade tornou-se um grande problema de saúde pública que predispõe a inúmeras morbidades e morte prematura (HOSSAIN et al. 2007). As causas da obesidade são multifatoriais e podem envolver o funcionamento do cérebro (SHEFER et al. 2013). De fato, um número crescente de estudos utilizando a rs-fMRI – um método que pode informar sobre a conectividade entre áreas cerebrais anatomicamente distintas organizadas como redes (DECO et al. 2011) – mostraram que indivíduos com obesidade podem apresentar organização funcional anormal das redes cerebrais ligadas ao processamento do sistema homeostático (interno) e/ou informações salientes (externas) (SYAN et al. 2021). Uma revisão sistemática recente de 29 estudos relatou que a obesidade/sobrepeso foi associada com uma hipoconectividade da rede DMN e uma hiperconectividade da rede SAL; aumento da conectividade entre o hipotálamo e as redes de recompensa, límbica e da SAL, e uma diminuição da conectividade entre o hipotálamo e as regiões cognitivas; aumentada conectividade entre regiões associadas à inibição/raciocínio emocional e; diminuição da eficiência nodal, grau de centralidade e eficiência global (SYAN et al. 2021). No geral, esses achados corroboram a noção de que a obesidade está ligada à perturbação da conectividade nas redes cerebrais associadas à cognição, recompensa, processamento autorreferencial e regulação emocional (DONOFRY et al. 2020).

A cirurgia bariátrica é atualmente considerada o tratamento mais eficaz para pacientes com obesidade mórbida e/ou com comorbidades associadas, como o diabetes tipo 2, hipertensão ou doença cardíaca (ASHRAFIAN et al. 2008; SHAUER et al. 2017). O procedimento reduz drasticamente o peso, reverte o diabetes tipo 2, atenua a disfunção cardiometabólica e aumenta a sobrevivência dos pacientes (ASHRAFIAN et al. 2008; KIRWAN et al. 2022). Além disso, há evidências de que pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram reversão parcial da disfunção hipotalâmica, acompanhada de aumento da atividade anti-inflamatória no líquido cefalorraquidiano (SANDE-LEE et al. 2011). No entanto, as alterações na conectividade após essa intervenção podem ser transitórias. Um estudo longitudinal envolvendo pacientes submetidos à cirurgia bariátrica mostrou que a FC

entre regiões ligadas ao controle emocional e cognição social diminuiu temporariamente logo após o tratamento, mas aumentou novamente após um ano de seguimento (OLIVO et al. 2017).

Resultados prévios deste amplo ensaio clínico (DANTAS et al. 2018; GIL et al. 2020) e outros estudos (COEN et al. 2015a; COEN et al. 2015b) evidenciaram que o treinamento físico é uma ferramenta útil para aumentar e sustentar os benefícios cardiometabólicos da cirurgia bariátrica, bem como para neutralizar os efeitos adversos desse procedimento (MURAI et al. 2019; GIL et al. 2021). Em uma variedade de populações, o exercício também promove efeito neuroprotetor bem documentado (HILLMAN; ERICKSON e KRAMER, 2008). O exercício físico pode modificar a FC em regiões relacionadas à regulação motora, cognitiva e emocional em adultos jovens e idosos (WON et al. 2021). No entanto, nenhum estudo havia investigado se os benefícios potenciais da cirurgia bariátrica na conectividade funcional do cérebro podem ser sinergicamente aprimorados pela incorporação de um programa de treinamento de exercícios cuidadosamente controlado após a cirurgia.

O presente estudo mostrou que o exercício sobreposto à cirurgia bariátrica resultou em (i) aumento da conectividade entre o hipotálamo e as regiões sensoriais e (ii) diminuição da conectividade nas redes DMN e SAL. Além disso, aumentos na conectividade da rede GB foram observados apenas no grupo exercitado. Coletivamente, esses dados mostram que a realização de um programa de treinamento físico após a cirurgia bariátrica produz alterações funcionais aditivas nas redes cerebrais que estão ligadas à patogênese da obesidade.

A regulação da ingestão de energia é um processo governado por múltiplos sinais internos e externos ao organismo (MORTON et al. 2006). Por exemplo, há evidências de uma conexão entre as pistas visuais externas e a regulação homeostática cerebral da ingestão alimentar, como visto pela ativação hipotalâmica em resposta a estímulos visuais de alimentos (KEREM et al. 2021). Em comparação com indivíduos magros, aqueles com obesidade apresentam comunicação reduzida entre essas áreas (SANDE-LEE et al. 2011; KULLMANN et al. 2013). De maneira relevante, a cirurgia bariátrica mostrou modular parcialmente o circuito hipotalâmico que se acredita controlar a ingestão alimentar (SANDE-LEE et al. 2011). Aqui nós especulamos que o exercício poderia aumentar os efeitos da cirurgia. Em apoio a isso, este estudo mostrou uma conexão aumentada entre o hipotálamo (ou seja, HM-D) e várias regiões associadas à integração sensorial e visual em pacientes exercitados versus não exercitados. Da mesma forma, o exercício após a cirurgia pareceu modular o núcleo hipotalâmico medial envolvido na supressão do apetite e aumento do gasto energético

(CAVALCANTI-DE-ALBUQUERQUE e DONATO, 2021; IBEAS et al. 2021). Ao fazer isso, o exercício surge como uma ferramenta potencial que pode melhorar a regulação central da ingestão alimentar em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica.

O exercício após a cirurgia também modulou a rede DMN, que está envolvida no processamento cognitivo de estímulos internos, como o apetite (TREGELLAS et al. 2011). A obesidade está associada ao aumento da conectividade DMN no estado eucalórico, o que pode refletir maior atenção aos estados internos, como apetite ou outro processamento de sinais intestinais ou fatores cognitivos relacionados à alimentação (TREGELLAS et al. 2011). Enquanto o impacto da cirurgia bariátrica no funcionamento da rede DMN permanece inconclusivo (HEINRICHS et al. 2021), a redução da atividade do precuneus induzida pelo exercício mostrou estar associada à diminuição do apetite em jejum (MCFADDEN et al. 2013). No presente estudo, o treinamento físico combinado com a cirurgia bariátrica levou a uma redução na conectividade da rede DMN, particularmente entre a região do precuneus e regiões frontais bilaterais.

Outro achado do presente estudo foi uma modificação expressiva de conexões da rede SAL. Esta é uma rede de cognição de alta ordem que tem a capacidade de ordenar os processos afetivos, recompensadores e cognitivos na seleção e execução da resposta comportamental mais adequada aos sinais interoceptivos (SEELEY et al. 2007). O aumento da conectividade na rede SAL foi demonstrado em indivíduos com obesidade vs sujeitos magros sugerindo uma interrupção parcial de mecanismos neurais de controle da alimentação e do balanço energético corporal (KULLMANN et al. 2013; GARCIA-GARCIA et al. 2013; SEWAYBRICKER et al. 2020). Corroborando com achados anteriores, o presente estudo observou reduções na conectividade da rede SAL após cirurgia bariátrica; curiosamente, essa resposta foi potencializada pelo treinamento físico, que diminuiu ainda mais as conexões nessa rede (ou seja, a ROI do giro supramarginal, giro parietal inferior com as ROIs: giro parietal superior direito, precuneus; precuneus esquerdo; córtex cingulado médio direito; e cerebelo direito).

A rede GB compreende um conjunto chave de núcleos dentro do circuito de recompensa que se pensa modular o equilíbrio entre recompensa e controle inibitório (DELPARIGI et al. 2007). Reduções nas conexões funcionais e estruturais na rede GB foram observadas em indivíduos com obesidade, sugerindo um controle cognitivo prejudicado sobre a recompensa alimentar (TAN et al. 2022). Este é o primeiro estudo a mostrar que a cirurgia

bariátrica sozinha não foi suficiente para modificar a rede GB, enquanto o treinamento físico após a cirurgia aumentou a conectividade GB em ambos os hemisférios.

De uma perspectiva clínica, em geral, os dados do presente estudo sugerem que o exercício deve ser considerado como uma importante terapia adjuvante para melhorar as redes funcionais cerebrais após a cirurgia bariátrica. Esses achados se somam a uma literatura crescente que mostra que o exercício pode ser fundamental para aumentar os benefícios conhecidos da cirurgia bariátrica nos fatores de risco cardiometabólicos, bem como na preservação do tecido musculoesquelético e ósseo após a cirurgia (GUALANO et al. 2021).

6.2 Modificações na substância cinzenta cerebral em regiões envolvidas com a regulação do apetite e com a fisiopatologia da obesidade após a cirurgia bariátrica associada ou não ao treinamento físico (estudo 2)

A obesidade é um problema médico em todo o mundo que causa um maior risco de distúrbios cerebrovasculares e que está associada com alterações da SC cerebral (HERRMANN et al., 2019; GARCÍA-GARCÍA et al., 2022). Duas meta-análises recentes confirmaram essa relação. Em pacientes com obesidade, reduções consistentes da SC foram mostradas no giro frontal médio esquerdo, no giro frontal inferior direito (incluindo a ínsula), no córtex temporal médio esquerdo, no giro pré-central esquerdo e no cerebelo, bem como aumento da SC no cuneus esquerdo, giro frontal médio esquerdo, giro occipital inferior esquerdo e no corpo caloso (HERRMANN et al., 2019). Além disso, variáveis relacionadas à obesidade (ex: IMC, circunferência da cintura, adiposidade) foram consistentemente associadas com menor volume de massa cinzenta em áreas como o córtex pré-frontal medial, cerebelo bilateralmente e polo temporal esquerdo (GARCÍA-GARCÍA et al., 2019). Dentre os as principais estruturas subcorticais afetadas na obesidade, destaca-se diminuições no volume em regiões responsáveis pelo processamento límbico e emocional (por exemplo, ínsula e amígdala), bem como as regiões relacionados com mecanismos de recompensa cerebral, tais como o caudado, putâmen e o tálamo (Zhang et al. 2016). Como a SC desempenha o papel mais significativo dentro do sistema nervoso central (SNC) para permitir que os seres humanos funcionem normalmente diariamente (MERCANDANTE e TADI et al., 2021), alterações na SC em regiões subcorticais envolvidas com a fisiopatologia da obesidade estão associadas a comprometimento cognitivo e disfunção do comportamento ingestivo que culminam em profunda carga individual e social nesta população (ZHANG et al. 2016; TANAKA et al. 2020).

A cirurgia bariátrica surgiu como o tratamento clínico mais eficaz para a obesidade mórbida, porém a perda de peso parece recuperar algumas das alterações na SC como observado em indivíduos obesos após este procedimento (TUULUARI Et al. 2016; ZHANG et al. 2016; RULLMANN et al. 2018). No seguimento de curto prazo, os pacientes entre o pré e o pós-operatório mostraram que a cirurgia bariátrica gerou uma parcial recuperação estrutural em áreas subcorticais envolvidas com a fisiopatologia da obesidade (ZHANG et al., 2016). Além disso, estudo longitudinal mostrou que os pacientes após a cirurgia apresentaram alterações generalizadas (aumento e diminuição) na densidade da SC no córtex cerebral em todos os lobos, assim como em estruturas subcorticais, tronco cerebral e cerebelo, mas algumas estruturas também apresentaram recuperação parcial após a cirurgia (RULLMANN et al., 2018).

Além do efeito pleiotrópico sobre a saúde do paciente com obesidade após a cirurgia bariátrica (COEN et al., 2015; COEN et al., 2015; DANTAS et al., 2018; MURAI et al., 2019; DANTAS et al., 2020; GIL et al., 2020; GIL et al., 2021), achados anteriores sugerem o treinamento físico induzindo perda de peso em participantes com sobrepeso a obesos promoveu uma plasticidade estrutural cerebral, não primariamente em regiões sensório-motoras envolvidas com o exercício físico, mas em regiões previamente relatadas como estruturalmente afetadas pelo aumento do peso corporal e funcionalmente envolvidas no processamento cognitivo e da ingestão alimentar (MULLER et al., 2015). Assim, o exercício e a cirurgia bariátrica poderiam atuar sinergicamente para neutralizar as alterações da massa cinzenta na obesidade. No entanto, não haviam estudos que tivessem investigado essa hipótese.

O presente estudo mostrou que a cirurgia bariátrica resultou em (i) aumento do volume da SC nas regiões subcorticais e (ii) diminuição nos ventrículos laterais do cérebro. Contrariamente à hipótese do presente estudo, o treinamento físico induzindo efeitos sinérgicos do RYGB sobre as alterações da substância cinzenta na obesidade não foram encontrados. No geral, esses dados mostram que a realização de um programa de treinamento físico após a cirurgia bariátrica não sobrepôs as modificações plásticas da estrutura cerebral em regiões que estão ligadas à patogênese da obesidade.

A cirurgia bariátrica recuperou parcialmente as alterações na SC em algumas regiões subcorticais e corticais associadas à ingestão alimentar e regulação cognitivo-emocional em indivíduos obesos (ZHANG et al., 2016 ; RULLMANN et al., 2018). Corroborando com isso,

ossos achados também confirmam algumas dessas modificações parciais em estruturas subcorticais após o procedimento cirúrgico. Todavia, o programa de treinamento físico poderia aumentar os efeitos da cirurgia sobre a massa cinzenta de indivíduos com obesidade, no entanto, o presente estudo falhou em mostrar efeitos sinérgicos induzidos pelo exercício na recuperação subcortical em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Ainda assim, é possível especular que as modificações nas estruturas mostradas em nosso estudo estão relacionadas à perda de peso e melhora metabólica geral da cirurgia bariátrica *per se* (NOTA et al., 2020), e o efeito positivo do exercício físico sobre a massa cinzenta mostrado anteriormente em uma amostra com indivíduos com sobrepeso/obesidade poderia ser restrita a pessoas sem um histórico de realização do procedimento (MULLER et al., 2015). Por outro lado, as evidências atuais dos efeitos do exercício físico no volume da substância cinzenta parecem escassas e inconclusivas, e não suportam que o exercício físico induziu neuroplasticidade estrutural em populações com risco de atrofia cerebral como proposto anteriormente (HVID et al. 2021). Na verdade, os efeitos pronunciados do exercício sobre a massa cinzenta do cérebro foram mostrados após acompanhamento de longo prazo (ou seja, > 12 meses de intervenção) (HVID et al., 2021), e os efeitos sinérgicos especulados no presente estudo poderiam ser considerados após esse tempo. Ensaios clínicos randomizados com acompanhamento de longo prazo são necessários para responder a essa pergunta.

No campo clínico, os dados atuais reforçam estudos anteriores do papel da cirurgia bariátrica na plasticidade neural (ou seja, aumentos e diminuições de SC) em regiões cerebrais, incluindo aquelas associadas ao processo cognitivo e comportamento alimentar, e elucidam o papel do exercício como um adjuvante da terapia para melhorar a SC cerebral após o procedimento cirúrgico. Esses achados se somam a uma literatura crescente que mostraram o impacto da cirurgia bariátrica sobre a saúde cerebral em populações com obesidade.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo sugere que o treinamento físico pode ser um componente importante no manejo de pacientes pós-bariátricos. As melhorias na conectividade hipotalâmica e nas redes funcionais cerebrais podem levar a um melhor controle da ingestão de alimentos. Ensaios de longo prazo são necessários para avaliar o impacto dessas alterações funcional cerebrais no comportamento relacionado ao controle

alimentar e de regulação do peso dos pacientes. Ademais, os resultados deste estudo não suportam a hipótese de que um programa de treinamento físico induz plasticidade estrutural em sujeitos após o procedimento cirúrgico. Todavia, os resultados que compõem esta tese englobam relevante tópico na literatura que pode contribuir para o campo de estudos (ex: experimentais, translacionais e clínicos) com interesse na fisiopatologia da obesidade.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Considerando as limitações do presente estudo, alguns pontos podem ser destacados. Primeiro, os achados são restritos às características de nossa amostra-alvo (ou seja, mulheres com obesidade grave que fizeram bypass gástrico em Y de Roux). Em segundo lugar, embora não esteja dentro do escopo do estudo, não conseguimos medir as respostas da fMRI a qualquer estímulo (por exemplo, ingestão de alimentos, pistas visuais); nem avaliamos apetite/saciedade ou quaisquer outros biomarcadores para associar temporariamente com achados de fMRI. Terceiro, o treinamento físico foi relativamente de curto prazo (ou seja, 6 meses), portanto, não podemos concluir que as mudanças vistas aqui sejam transitórias ou mais duradouras por natureza. Quarto, não tínhamos um grupo controle magro para servir de comparador de “referência” para os pacientes com obesidade. Quinto, não conseguimos testar se as mudanças teoricamente favoráveis na conectividade cerebral encontradas aqui se traduzem em melhorias reais na ingestão de alimentos e no controle do apetite/saciedade. Finalmente, o tamanho da amostra pode ser considerado relativamente pequeno.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUL-GHANI, M, A, et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. **Diabetes Care**. v, 30, n, 1, p, 89-94, 2007,
- AHLISKOG, J,E, et al. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. **Mayo Clinic Proceedings**. v,86, p 876-884, 2011
- AMINIAN, A, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. **JAMA** v,322, p 1271-1282, 2019
- ANGRISANI, L, et al. IFSO worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. **Obesity Surgery**. v, 28, p 3783–3794, 2018
- ARMELAGOS, G,J. Brain evolution, the determinates of food choice, and the omnivore's dilemma. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. v, 54, p 1330–1341, 2014
- ASHRAFIAN, H et al. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. v. 118, p. 2091-102, 2008
- BAHIA, L, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**. v, 12, p 3 - 7, 2012
- BAROCINI, M, et al. MRI atlas of human Hypothalamus. **NeuroImage**. v,59, p 168-180, 2012
- BATTISTELLI, C. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Número de cirurgias no Brasil aumenta 46,7%, 2018. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-aumenta-467/>
- BERTHOUD, H; MÜNZBERG, H.; MORRIOSN, C,D. Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms. **Gastroenterology**. v, 152, p 1728–1738, 2017
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**. v, 15, p 288 – 298, 2019
- BOND, D, S, et al. Becoming physically active after bariatric surgery is associated with improved weight loss and health-related quality of life. **Obesity (Silver Spring)**. v, 17, n, 1, p, 78-83, 2009
- BORG, G,; LJUNGGREN, G,; CECI, R. The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**. v, 54, n, 4, p, 343-9, 1985
- BORG, M,L, et al Hypothalamic neurogenesis is not required for the improved insulin sensitivity following exercise training. **Diabetes**. v,63, n,11, p,3647-3658, 2014

- BUCHWALD, H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. **American Journal of Medicine**. v, 122, n, 3, p, 248-256, 2009
- CAREY, D,G, et al. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate. **Obesity Surgery**. v,16, p 469-477, 2006
- CARVALHEIRA JB et al. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. **Obesity Research**. v,13, n,1, p, 48-57, 2005
- CARVALHEIRA, JB et al. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. **FEBS Letters**. V,500, n,3, p,119-24, 2001
- CAVALCANTI-DE-ALBUQUERQUE J.P. DONATO JR, J. Rolling out physical exercise and energy homeostasis: Focus on hypothalamic circuitries. **Front Neuroendocrinol**. v. 63, 2021
- CHEKE, L,G, et al. Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain. **Neuropsychologia**. v, 96, p, 137–149, 2017
- COEN, P, M, et al. Clinical trial demonstrates exercise following bariatric surgery improves insulin sensitivity. **Journal of Clinical Investigation**. v,25, n,1, p,248-57, 2015
- COEN, P.M. et al. Exercise and Weight Loss Improve Muscle Mitochondrial Respiration, Lipid Partitioning, and Insulin Sensitivity After Gastric Bypass Surgery. **Diabetes**. v. 64, p.3737-50, 2015.
- DALLMAN, M,F. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. v, 21, p 159 – 165, 2010
- DALY, M; SUTIN, A,R; ROBINSON, E. Perceived Weight Discrimination Mediates the Prospective Association Between Obesity and Physiological Dysregulation: Evidence From a Population-Based Cohort. **Psychological Science**. v, 30, p 1030–1039, 2019
- DANTAS, W.S et al. Exercise-Induced Increases in Insulin Sensitivity After Bariatric Surgery Are Mediated By Muscle Extracellular Matrix Remodeling. **Diabetes**. v. 69, p. 1675-91. 2020
- DANTAS, W.S et al. Reversal of Improved Endothelial Function After Bariatric Surgery Is Mitigated by Exercise Training. **J Am Coll Cardiol**. v. 72, p. 2278-9. 2018.
- DE GIT, K,C,G,; ADAN, A,H. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. **Obesity Reviews**. v, 18, p, 207 – 224, 2015
- DE SOUZA, C,T, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**. v,46, n, 10, p, 4192 – 9, 2005
- DECO, G et al. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. **Nat Rev Neurosci**. V. 12, p. 43 – 56, 2011.

DELPARIGI, A. et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. **Int J Obes (Lond)**. v. 31, p. 440-8, 2007.

DESLANDES, A, et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**. v, 59, p 191–198, 2009

DIMICK, J, B,; BIRKMEYER, N, J. Rethinking eligibility criteria for bariatric surgery. **JAMA**. v, 312, n, 9, p, 953-4, 2014

DING, Y et al. Altered Interactions Among Resting-State Networks in Individuals with Obesity. **Obesity (Silver Spring)**. v. 28p. 601-8, 2020.

DONNELLY, J,E, et al. Physical activity, fitness, cognitive function, and academic achievement in children: a systematic review, **Medicine Science & Sports Exercise**, v,48, p 1197-222, 2016

DONOFRY S.D et al. A review of the relationship between eating behavior, obesity and functional brain network organization. **Soc Cogn Affect Neurosci**. V. 15, p. 1157 – 1181, 2020.

EAGAN, D,E, et al. Elevated serum c-reactive protein relates to increased cerebral myoinositol levels in middle-aged adults. **Cardiovascular Psychiatry and Neurology**. 2012

ELIASSON, B, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinology**. v, 3, p 847-854, 2015

ENGELAND, A,; et al. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. **American Journal of Epidemiology**, v, 157, n, 6, p, 517-23, 2003

ERICKSON, K,I, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the cardiovascular health study. **Neurology**. V,75, p 1415 – 1422, 1010

ERICKSON, K,I, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. **Medicine Science & Sports Exercise**. v,6, p 1242-1251, 2019

FARR, O,M,; LI, C,S,R, MANTZOROS, C,S. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. **Metabolism**. V,6 5, p, 6 9 9 – 7 1 3, 2016

FLORES, M,B,S, et al. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. **Diabetes**. v,55, n,9, p, 2554–61, 2006

FRANK, S, et al. Altered brain activity in severely obese women may recover after Roux-en Y gastric bypass surgery. **International Journal of Obesity**. v, 38, p 341–348, 2014

FRIEDEWALD, W.T et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.** v. 18, p. 499-502,1972.

FROSCH, O,H, et al. Insulin resistance among obese middle-aged is associated with decreased cerebrovascular reactivity. **Neurology.** V,89, p, 1 – 8, 2017

FUJIOKA, K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. **Diabetes Care.** v, 28, p 481 – 484, 2005

GARCIA-CACERES, C, et al. Astrocytic insulin signaling couples brain glucose uptake with nutrient availability. **Cell.** v,166, p, 867–880, 2016

GARCÍA-CASARES, N et al. Brain Functional Connectivity Is Modified by a Hypocaloric Mediterranean Diet and Physical Activity in Obese Women. **Nutrients.** V. 9, 2017.

GARCIA-GARCIA, I et al. Alterations of the salience network in obesity: a resting-state fMRI study. **Human brain mapping.** v. 34, p. 2786-97, 2013.

GARCÍA-GRACIA, I et al. Mechanisms linking obesity and its metabolic comorbidities with cerebral grey and white matter changes. **Rev Endocr Metab Disord.**v. 4, p. 833-843, 2022.

GARCÍA-GRACIA, I; et al. Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. **International Journal of Obesity.** v, 43, p 943 – 951, 2019.

GASTROINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. **American Journal of Clinical Nutrition.** v, 55, n, 2, p, 615S-619S, 1991,

GEHA, P et al. Reorganization of brain connectivity in obesity. **Human Brain Mapping.** V.3, p. 1403-1420, 2016.

GIL, S et al. A randomized clinical trial on the effects of exercise on muscle remodelling following bariatric surgery. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle,** 2021.

GIL, S et al. Exercise Enhances the Effect of Bariatric Surgery in Markers of Cardiac Autonomic Function. **Obesity surgery,** 2020.

GUALANO, B, Kirwan J.P., Roschel, H. Exercise Is Key to Sustaining Metabolic Gains After Bariatric Surgery. **Exerc Sport Sci Rev.** v. 49p. 197-204. 2021.

HE, Z, et al. Cellular and synaptic reorganization of arcuate NPY/AgRP and POMC neurons after exercise. **Molecular Metabolism.** v,18, p 107-119, 2018,

HEINRICHS, H.S. et al. Effects of bariatric surgery on functional connectivity of the reward and default mode network: A pre-registered analysis. **Human brain mapping.** v. 42, p. 5357-73, 2021.

HERRMAN, MJ; et al, Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies, **Obesity Reviews**, V,20, p 464 - 471,

HETHERINGTON, A,W,; RANSON, S,W, Experimental hypothalamico-hypophyseal obesity in the rat, **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Experimental Biology and Medicine (New York, N,Y,)**, v,41, n,2, p,465-6, 1939,

HILL, J,W et al. Direct Insulin and Leptin Action on Pro-opiomelanocortin Neurons Is Required for Normal Glucose Homeostasis and Fertility. **Cell Metabolism**. v,11, p, 286–297, 2010,

HILLMAN, C,H,; ERICKSON, K,I,; KRAMER, A,F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**. v,9, p 58-65, 2008

HOSSAIN, P; et al. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. **New England Journal of Medicine**. v, 356, p 213-215, 2007

HVID, L.G et al. A Critical Systematic Review of Current Evidence on the Effects of Physical Exercise on Whole/Regional Grey Matter Brain Volume in Populations at Risk of Neurodegeneration. **Sports Medicine**. V. 51, p. 1651–1671, 2021.

IBEAS, K et al. Hypothalamus-skeletal muscle crosstalk during exercise and its role in metabolism modulation. **Biochem Pharmacol**. v. 190, p.114640, 2021.

JAUCH-CHARA K,; OLTMANNNS K,M. The functional role of cerebral ATP levels in body weight regulation, In: Kuester, E, Traugott, G, “Adenosine Triphosphate: Chemical Properties, Biosynthesis and Functions in Cells”. **Nova Science Publishers**, Inc, 2013

JAUCH-CHARA, K, et al, Blunted brain energy consumption relates to insula atrophy and impaired glucose tolerance in obesity, **Diabetes**,v,64, p, 2082–2091, 2015

JAUCH-CHARA, K, et al. Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. **Diabetes**. v,61, p,2261–2268, 2012

KEREM, L et al. Modulation of neural fMRI responses to visual food cues by overeating and fasting interventions: A preliminary study. **Physiological reports**. v. 8, 2021.

KIM, J,G, et al. Leptin signaling in astrocytes regulates hypothalamic neuronal circuits and feeding. **Nature Neuroscience**. v,17, n7, p, 1-5, 2014

KIRWAN, J.P. et al. Diabetes Remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). **Diabetes Care**. V. 45, p. 1574 - 1583. 2022.

KLEIN, S, et al, Moderate effect of duodenal-jejunal bypass surgery on glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes. **Obesity (Silver Spring)**. v, 20, n, 6, p, 1266-72, 2012,

KO, B,J, et al. Relationship between bariatric surgery and bone mineral density: a meta-analysis. **Obesity Surgery**. v,26, p 1414-1421, 2016,

- KOPELMAN, P.G. Obesity as a medical problem, **Nature**, v,6, n, 404, p, 635-43, 2000,
- KOTAS, M.E et al. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. V. 15, p. 816-827, 2015
- KULLMAN S; et al, Compromised white matter integrity in obesity, **Obesity Reviews**, V,16, p 273 – 281, 2015
- KULLMAN S; et al, Resting-State Functional Connectivity of the Human Hypothalamus, **Human Brain Mapping**, v,35, p 6088–6096, 2014
- KULLMANN S; et al. Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity, **Neuroimage**. V, 125, p, 36 – 44, 2015
- KULLMANN, S. et al. Functional network connectivity underlying food processing: disturbed salience and visual processing in overweight and obese adults. **Cereb Cortex**. v. 23, p.1247-56. 2013.
- KUMANYIKA, S,K. Global calorie counting: a fitting exercise for obese societies. **Annual Review Public Health**. V,29, p,297-302, 2008
- LADABAUM, U, et al. Obesity, abdominal obesity, physical activity, and caloric intake in US adults: 1988 to 2010. **American Journal of Medicine**. v, 127, n, 8, p, 717-727 e12, 2014
- LAING, B,T, et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. **Journal of endocrinology**. v,229, p, 109–122, 2016
- LAVIE, C, J, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. **Journal of American College of Cardiology**. v, 63, p 1345-1354, 2014,
- LEGGET, K,T, et al. Exercise-related changes in between-network connectivity in overweight/obese adults. **Physiology & Behavior**. v,158, p 60–67, 2016,
- LI, M,Y, et al. The effects of aerobic exercise on the structure and function of DMN-related brain regions: a systematic review. **International Journal of Neuroscience**. v, 127, p 634-649, 2017
- LI, P; et al, Sleeve gastrectomy rescuing the altered functional connectivity of lateral but not medial hypothalamus in subjects with obesity. **Obesity Surgery**. V, 29, p 2191 – 2199, 2019
- LIEBERMAN D,E; BRAMBLE, D,E. The evolution of marathon running: Capabilities in humans. **Sports Medicine**. v, 37, p 288-290, 2007
- LIPS, M,A; et al. Resting-state functional connectivity of brain regions involved in cognitive control, motivation, and reward is enhanced in obese females,. **American Journal of Clinical Nutrition**. v, 100, p 524-531, 2014
- LIU, Y, et al. The temporal response of the brain after eating revealed by functional MRI. **Nature**, V, 405, p, 1058- 1062, 2000,

LUPPINO, F,S, et al. Overweight, Obesity, and Depression, A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. **Archives Of General Psychiatry**. v, 67, p 220-229, 2010

LUTZ, T, A,; BUETER, M, The physiology underlying Roux-en-Y gastric bypass: a status report, **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v, 307, p 1275-1291, 2014,

MACFADDEN, K,L, et al, Effects of exercise on resting-state default mode and salience network activity in overweight/obese adults, **Neuroreport**, v,24, p 866-871, 2013,

MAFFEI, M, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**. V,1, n,11, p,1155-61, 1995,

MAGLIO, C, et al. The IRS1 rs2943641 variant and risk of future cancer among morbidly obese individuals. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v, 98, p, 785-789, 2013

MANSON, J, E, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. **New England Journal of Medicine**. v, 322, p, 882-889, 1990,

MANSON, J,E,; BASSUK, S,S. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. **Metabolism: clinical and experimental**. v,64 (Suppl 1), p 33–39, 2015,

MATSON, M,P. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. **Cell Metabolism**. v, 16, p 706 -0722, 2012,

MATSUDA, M, et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. **Diabetes**. v,48, p, 1801-1806, 1999,

MATTHEWS, D, R, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v, 28, n, 7, p, 412-9, 1985,

MILANESCHI, Y, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. **Molecular Psychiatry**. v, 24, p 18–33, 2019,

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Vigitel, 2008: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográficas de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal em 2011, Brasília-DF, 2011,

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Vigitel, 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográficas de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal em 2021, Brasília-DF, 2021,

MONTENEGRO, R et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. **Appetite**. V. 58, p. 333-8, 2012.

MORAES, J,C, et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. **PLoS One**. V,4, n, 4, p, 1 -11, 2009

MORTON, G,J, et al. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight, **Nature**. v, 443, N, 21, P 289-295, 2006.

MUELLER K; et al. Physical exercise in overweight to obese individuals induces metabolic and neurotrophic-related structural brain plasticity. **Frontiers in Human Neuroscience**. v, 9, p, 1 – 14, 2015

MURAI, I,H, et al. Exercise mitigates bone loss in women with severe obesity after roux-en-y gastric bypass: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v,104, p 4639-4650 2019.

MUSCHELLI, J et al. Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. **Neuroimage**. V. 96, p. 22–35, 2014.

NEWCOMER K,L; Krug H,E; Mahowald, M,L. Validity and reliability of the timed-stands test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases. **The Journal of Rheumatology**. v,20, p 21-27, 1993,

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

NOTA et al. Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery? **Neurosci Biobehav Rev**. v. 108, p. 646-657, 2020.

OLIVO, G et al. Resting-state brain connectivity changes in obese women after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A longitudinal study. **Scientific reports**. v. 7, p.6616, 2017.

PHILLIPS, B,T,; SHIKORA, S,A. The history of metabolic and bariatric surgery: development of standards for patient safety and efficacy. **Metabolism: clinical and experimental**. v,79, p 97-107, 2018,

PODSIALLO D; RICHARDSON et al. The Timed “Up & Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**. v, 39, p 142-148, 1991

PREHN, K et al. Using resting-state fMRI to assess the effect of aerobic exercise on functional connectivity of the DLPFC in older overweight adults. **Brain and cognition**. v. 131, p.34-44, 2019.

REUTER, M et al. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. **Neuroimage**. V. 61, p. 1402–1418, 2012.

ROH, H, T; SO, W,Y. The effects of aerobic exercise training on oxidant-antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood-brain barrier function in obese and non obese men. **Journal of Sport and Health Science**. p, 1 – 7, 2016, in press

- ROLLS, E.T. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. **Progress in Neurobiology**. p, 64–90, 2015
- ROPELLE E,R, et al, IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. **PLoS Biology**. v,8 n, 8, p, 1 – 20, 2010
- ROSS, N; YAU, P, L; CONVIT, A. Obesity, fitness, and brain integrity in adolescence, **Appetite**. v, 93, p, 44–50, 2015
- RULLMAN et al. Gastric-bypass surgery induced widespread neural plasticity of the obese human brain. **NeuroImage**. V172, p 853-863, 2018
- RUSINEK, H.; CONVIT, A. Cerebral damage in obesity-associated metabolic syndrome. **Nature Reviews Endocrinology**. v, 10, p 642–644, 2014
- SALLET, J,A,; MONCLARO, T,V,; PIZANNI, C,E. Cirurgia bariátrica: principais técnicas, indicações e contraindicações. In: PEREIRA, A,P, et al. Cirurgia Bariátrica e Metabólica - abordagem multiprofissional. Rio de Janeiro: **RUBIO**, p 169-179, 2019,
- SANDE-LEE , S et al. Partial reversibility of hypothalamic dysfunction and changes in brain activity after body mass reduction in obese subjects. **Diabetes**. v, 60, p, 1699 – 1704, 2011,
- SCHAFER, M,H; FERRARO, K,F. The stigma of obesity: does perceived weight discrimination affect identity and physical health? **Social Psychology Quarterly**. v,74, p 76–97, 2011
- SCHAUER, P, R, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. **New England Journal of Medicine**. v, 366, n, 17, p, 1567-76, 2012,
- SCHMOLLER et al. Evidence for a relationship between body mass and energy metabolism in the human brain. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**. v,30, p, 1403–1410, 2010
- SEELEY, W.W et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. **J Neurosci**.v. 27, p.2349-56. 2007.
- SEWAYBRICKER, L.Eet al. Salience network connectivity is reduced by a meal and influenced by genetic background and hypothalamic gliosis. **Int J Obes (Lond)**. v. 44, p.167-77, 2020.
- SHAN, H, et al. Gray matter reduction related to decreased serum creatinine and increased triglyceride, Hemoglobin A1C, and low-density lipoprotein in subjects with obesity. **Neuroradiology**. v, 61, p 703–710, 2019
- SHEFER, G et al. Is obesity a brain disease? **Neurosci Biobehav Rev**.v. 37, p. 2489 – 503, 2013.

SHIRER, W. Ret al. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. **Cereb Cortex**. v. 22, p.158-65, 2012.

SILVEIRA et al. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychobiology**. v, 67, p 61–68, 2013,

Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.

STURM, R, Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000, **Archives of Internal Medicine**, v, 163, n, 18, p, 2146-8, 2003

SWINBURN, B,A et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **Lancet**. v,378, n,9793, p, 804 - 814, 2011

SYAN, S.K et al. Dysregulated resting state functional connectivity and obesity: A systematic review. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 131, p. 270 – 92, 2021.

TAN, Z et al. Alterations in Functional and Structural Connectivity of Basal Ganglia Network in Patients with Obesity. **Brain Topogr**. v. 35, p. 453-63, 2022.

TANAKA, H et al. Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. **Current Obesity Reports**. V. 9, p. 544–549, 2020.

THALER, J,P, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans, **Journal of Clinical Investigation**. v, 122, p 153-162, 2012

TOMPOROSKI, P,D, et al. Exercise and Children’s Intelligence, Cognition, and Academic Achievement. **Educational Psychology Review**. v, 20, p 111–131, 2008,

TREGELLAS, J,R et al. Altered default network activity in obesity. **Obesity (Silver Spring)**. v. 19, p.2316-21, 2019

TUULARI et al. Bariatric surgery induces white and grey matter density recovery in the morbidly obese: a voxel-based morphometric study. **Human Brain Mapping**. V,37, p 3745 – 3756, 2016,

VERDILE, G et al. Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and alzheimer’s disease. **Mediators of Inflammation**. v, 2015, p, 1 – 17, 2015.

WELBOURN, R, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global registry report 2018. **Obesity Surgery**. v. 29, p 782–795, 2019.

WHITFIELD-GABRIELI S, NIETO-CASTANON A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. **Brain Connect**. v. 2, p.125-41, 2012.

WON, J et al. Evidence for exercise-related plasticity in functional and structural neural network connectivity. **Neurosci Biobehav Rev.**v. 131, p. 923-40. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Obesity and overweight, Fact sheet no 16 February 2018, Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>,

YATES, K,F, et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.** v,32. p 2060-2067, 2012.

YI, C,X, et al. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. **Physiology Behavior.**v.106. n.4. p, 485-490, 2012

ZENG, Y; ZHANG, L; HU, Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis, **Neurological Sciences.** v. 37, p,9–16, 2016.

ZHANG, Y et al. Recovery of brain structural abnormalities in morbidly obese patients after bariatric surgery. **Int J Obes (Lond).** V. 40, p. 1558-1565, 2016.

ZHANG, Y, Y; BRADY, M,; SMITH, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm," **Ieee Transactions on Medical Imaging.** v. 20. N.1. p. 45-57. 2001

ZHAO, J et al, Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats, **Lipids in Health and Disease.** v. 10.n 225, p. 1 – 7, 2011

ZOELCH, H, et al. Necessity of tissue volume composition correction for internal referencing "Proceedings of the 23rd Annual Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1997

ANEXO 1. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS EM INDIVÍDUOS OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.

Pesquisador Responsável: Bruno Gualano

Versão: 03

Pesquisador Executante: Fabiana Braga Benatti

CAAE: 21056813.3.0000.0068

Co-autores: Hamilton Roschel, Rosa Maria Pereira, Roberto de Cleve, Marco Aurélio Santo

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - EMENDA

Registro on-line: 11272

Número do Parecer: 1.333.336

Data da Relatoria: 01/07/2015

Apresentação do Projeto: O projeto de pesquisa intitulado "Efeitos de um programa de exercícios físicos em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica", propõe-se a avaliar e discutir as seguintes questões sobre os efeitos de um programa de se um programa de exercícios físicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: 1. Realizar um estudo clínico controlado e randomizado, de caráter longitudinal, avaliando os efeitos do treinamento físico sobre o tecido ósseo em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica e seu possível papel preventivo na deterioração desse tecido queda da taxa metabólica de repouso, além de melhorar a capacidade física, a função autonômica e a qualidade de vida em sujeitos submetidos à cirurgia bariátrica. 2. Avaliar a modulação do perfil inflamatório em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica e o possível papel anti-inflamatório do exercício físico. 3. Avaliar o papel do treinamento físico na melhora da resistência a ação da insulina em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, bem como a relação com a oxidação completa de lipídios no músculo esquelético nestes pacientes. Do ponto de vista metodológico, o desenho da pesquisa está alinhado aos objetivos propostos e parecem adequados.

Objetivo da Pesquisa: Este projeto de pesquisa propõe-se a avaliar os efeitos de um programa de treinamento físico sobre a composição corporal, capacidade física, massa óssea, gasto energético, fatores de risco cardiometabólicos e qualidade de vida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Dentre as avaliações realizadas pelos pacientes neste projeto, a que apresenta algum risco para os pacientes é a Biópsia Muscular. No entanto ela está cercada de procedimentos que visam diminuir o desconforto da sua realização, como a realização de anestesia local. Os benefícios para a ciência relacionam-se à avaliação dos efeitos do programa de exercícios físicos na massa magra da taxa metabólica de repouso, capacidade física, função autonômica e a qualidade de vida destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O presente projeto apresenta metodologia adequada aos objetivos propostos e responde questões relevantes para a avaliação dos efeitos de programas de treinamento pós cirurgia bariátrica em pacientes obesos. Seu delineamento experimental também propõe-se a aplicar metodologia de acordo com o protocolo de CONSORT, visando minimizar vieses experimentais, observados em estudos anteriores de outros autores. Na análise da Emenda ao Projeto, foram solicitadas as seguintes alterações: inclusão de novos pesquisadores, de um novo co-responsável, de novos questionários (Bariatric Analysis and Reporting Outcome (BAROS); Inventário de Depressão e Ansiedade de Beck; Impact of Weight on Quality of Life – lite (IWQOL-LITE)), de novos procedimentos (análise da microarquitetura óssea e análise de elemento finito da região da tíbia e rádio distal do

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br



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

membro não-dominante, utilizando o aparelho HR-pQCT (XtremeCT, Sanco Mecial, Suíça), análise dos seguintes marcadores ósseos de remodelação óssea no plasma/soro: telopeptídeo carboxi-terminais do colágeno tipo I (CTX), propeptídeo N-terminal do pro-colágeno tipo 1 (P1NP) e osteocalcina, análise dos seguintes marcadores pró e anti-inflamatórios: proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), antagonista do receptor da interleucina – 1 (IL-1Ra), fator de necrose tumoral alfa (TNF-), interleucina 1 beta (IL-1), interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), proteína-C reativa (PCR), leptina e adiponectina, análise da resistência à insulina, utilizando o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), análise de ácido graxo livre (AGL), análise do tecido muscular esquelético, utilizando a técnica de biópsia muscular por agulha de sucção. Todas estas alterações são pertinentes ao tema estudado e os dados obtidos permitirão novas análises e inferências sobre o tema estudado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aborda de forma correta todo o roteiro sugerido pela CAPPESQ, com linguagem clara e acessível aos sujeitos da pesquisa.

Recomendações: Não há recomendações sugeridas para o PROJETO e TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: As alterações propostas no projeto de pesquisa são pertinente e os dados obtidos permitirão novas análises e inferências sobre o tema estudado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 03 de julho de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****MODELO DE 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 PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Efeitos de um programa de exercícios físicos em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

PESQUISADOR: Prof. Dr. Bruno Gualano

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input checked="" type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 9 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

A cirurgia bariátrica, a qual você irá fazer, pode levar à perda muito rápida e importante de músculo e osso do seu corpo. A prática de exercícios físicos pode atenuar essa perda, sendo importante para a manutenção da sua saúde. Dessa forma, o objetivo desse estudo é verificar os efeitos de um programa de exercícios físicos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros.

Primeiramente, gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo.

Caso você aceite o convite, você realizará alguns exames que estão descritos abaixo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após estes exames, você poderá ser sorteada em um destes dois grupos: 1) grupo treinado (treinamento físico será realizado 3 vezes por semana, com duração de aproximadamente 1 hora por sessão, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) ou 2) Placebo (sem treinamento físico).

Três (3) meses e nove (9) meses após a cirurgia (i.e., 6 meses após o início do programa de exercícios físicos pelo grupo TR – treinado), os exames realizados antes da cirurgia serão repetidos em ambos os grupos.

Abaixo estão descritos os exames que serão feitos por você.

- Teste na esteira – você terá que correr na esteira até o seu esforço máximo para sabermos o quanto você consegue correr. Durante as 16 semanas do estudo o seu exercício será bem menos intenso. Esse teste é utilizado de forma rotineira no hospital. Neste mesmo exame, antes de iniciá-lo, você deverá ficar deitada na maca por 30 minutos, para avaliarmos sua taxa metabólica em repouso, ou seja, o quanto você gasta de energia para manter seu organismo funcionando em repouso.

- Testes de função muscular: você terá que fazer 2 testes de função muscular. O primeiro envolverá movimentos de sentar e levantar por 30 s. No segundo, você partirá da posição sentada e terá que percorrer uma ida e volta num percurso de 3 m.

- “Teste do açúcar”, conhecido como curva glicêmica. Esse procedimento pode causar desconforto por conta do líquido que é muito doce. Esse exame é realizado para sabermos se você tem uma utilização ruim do açúcar. O “teste do açúcar” terá duração aproximada de 4 horas, será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e será supervisionado por médicos. Nesse teste, você tomará, pela boca, 75 gramas de açúcar com 300 ml de água.

- Realização de uma punção no músculo da coxa (biópsia muscular por agulha de sucção) que será feita na enfermaria da Disciplina de Reumatologia. Nessa etapa, avaliaremos como é utilizado o açúcar no seu

músculo com o intuito de descobrir possíveis falhas no funcionamento. Você será orientada a deitar-se em uma maca, com os joelhos dobrados e a músculo da coxa relaxado. O médico fará uma “limpeza” do local e, em seguida, te dará um remédio para prevenir dor no local da punção do músculo. Vale à pena lembrar que essa técnica tem sido muito utilizada pelo nosso grupo e outros grupos de todo o mundo, com uma baixíssima taxa de problemas após o procedimento. Você poderá sentir um desconforto leve como dor ou inchaço.

- Avaliação da composição corporal, ou seja, do quanto você tem de gordura, músculo e de osso. Este exame será realizada em um equipamento chamado DXA, o qual consiste em uma máquina que “escaneia” seu corpo, sem nenhum risco.

- Avaliação da estrutura óssea (microarquitetura óssea): neste exame será feito algumas “fotos” do seu osso da perna que mostrará a chance que você tem quebrar os seus ossos. Esse exame não oferece nenhum risco à sua saúde.

- Aplicação de questionários: você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a determinar se os exercícios ajudaram a melhorar a sua qualidade de vida e o seu cansaço.

- Todos os procedimentos descritos acima não fazem parte de sua rotina de acompanhamento no hospital e, portanto, são considerados experimentais.

- Os pacientes que forem sorteados no grupo que fará exercícios físicos, participarão por 24 semanas, três vezes por semana, de um programa de exercícios físicos cuidadosamente planejados, com supervisão do professor de Educação Física do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) e acompanhamento do médico assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados.

Os seguintes exames já fazem parte da sua rotina:

- Coleta de sangue, que será feita em jejum de 12 horas para determinar as concentrações de fatores inflamatórios, sensibilidade à insulina (que reflete o metabolismo do açúcar no seu sangue), e perfil lipídico (reflete como está o metabolismo de gorduras no seu sangue).

- Biópsia muscular por agulha de sucção: O médico fará uma “limpeza” do local e, em seguida, te dará um remédio (anestesia local) para prevenir dor no local da punção do músculo.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Se você tiver medo de agulhas, você poderá sentir certo desconforto durante a coleta de sangue, que poderá causar um leve desconforto no local da picada, mas deve desaparecer em um dia. Na biópsia muscular, você poderá sentir um desconforto leve como dor ou inchaço.

5 – Benefícios para o participante

Programas de exercícios físicos supervisionados por profissionais experientes.

6 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Bruno Gualano, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 4º andar – LACRE – Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Telefone: 2661-8022.

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: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

7 – Você tem a liberdade de desistir ou interromper sua colaboração e deixar de participar deste estudo no momento em que desejar sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

8 – Os resultados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes e mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso deseje, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final da pesquisa.

9 – Você não terá despesas pessoais 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.

10 – Se os procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo lhe causarem algum mal-estar ou desconforto, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

11 – Os pesquisadores se comprometem a 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 “Efeitos de um programa de exercícios físicos em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica.”

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 ____ / ____ / ____