

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO
MOVIMENTO HUMANO**

Alterações nos Padrões de Atividades Físicas Avaliadas por Acelerometria após
Cirurgia Bariátrica: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Carolina Gabriela Reis Barbosa

2018

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CAROLINA GABRIELA REIS BARBOSA

Alterações nos Padrões de Atividades Físicas
Avaliadas por Acelerometria após Cirurgia
Bariátrica: Uma Revisão Sistemática e Meta-
Análise

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação – *Stricto Sensu* em Ciências do Movimento Humano da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano, na área de concentração Biodinâmica.

Orientadora: Profa. Dra. Rozangela Verlengia

Piracicaba
2018

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente agradeço minha mãe, Ermeli Balbina dos Reis, a qual eu tenho muito orgulho. Obrigada por sonhar comigo, me apoiar, ter paciência, e participar de todas as minhas conquistas. À senhora, todo o meu amor e gratidão!
- Ao meu avô Josias dos Reis, quanta sorte eu tenho em ter você.
- Ao amigo Glauber Caetano Ferreira Lopes, por sua amizade desde 2006, e por me apresentar grandes pessoas, como a Prof. Dra. Rozangela Verlengia e o Prof. Ms. José Jonas de Oliveira.
- À minha querida orientadora, Prof^a Dr^a Rozangela Verlengia, a principal responsável por me transformar na pesquisadora que me tornei. Não existem palavras que expressam o quanto a senhora é maravilhosa. Obrigada pela amizade e todo aprendizado.
- Ao Prof. Ms. José Jonas de Oliveira por compartilhar a vida profissional e pessoal ao meu lado. Juntos, somos uma família.
- Ao Prof. Dr. Alex Harley Crisp que me guiou durante esse processo, sua contribuição foi de suma importância para a concretização desse trabalho.
- A Prof^a Anna Gabriela Vilela da Silva Ribeiro, por sua amizade e companheirismo.
- As boas recordações deixadas pelos colegas Rafael Schimith da Silveira e Fernando Alípio Rollo Neto.
- Não poderia deixar de mencionar: Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva e Prof. Dr. Thiago Borges de Aguiar, professores extremamente competentes, os quais eu me inspiro, tanto pela maneira contagiante de estimular ao conhecimento quanto o respeito e humildade com os discentes.
- Ao Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições Comunitárias de Ensino Particulares (PROSUC), pelo incentivo financeiro (bolsa) durante o período do Mestrado.
- A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo: 13/04420-4, junto a Prof. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira.
- A Clínica Bariátrica de Piracicaba sob a responsabilidade do Prof. Dr. Irineu Raseira Junior, funcionárias e pacientes.

EPÍGRAFE

“Tenha coragem e seja gentil”.

Cinderela

RESUMO

Pesquisas sobre os padrões diários de atividade física dos pacientes bariátricos baseia-se principalmente em questionários de auto-relato. Dada a importância da atividade física moderada a vigorosa (AFMV) em oposição ao comportamento sedentário para resultados de saúde e sucesso cirúrgico, são necessários métodos mais válidos para medir objetivamente as atividades físicas. A questão principal é se a cirurgia bariátrica, perda de peso e os cuidados padrão após a cirurgia favoreceriam o aumento do nível de atividade física. Portanto, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos que investigaram as mudanças nos padrões de atividades físicas por meio da acelerometria triaxial após a cirurgia bariátrica. A pesquisa foi realizada em cinco bancos de dados (PubMed, Web of Science, Google Scholar, SPORTDiscus e Scopus) até dezembro de 2017. A diferença média padronizada (DMP) foi calculada usando um modelo de efeito aleatório com auxílio do programa Comprehensive Meta-Analysis. Um total de 10 estudos preencheram os critérios de inclusão para a meta-análise. No geral, os resultados não indicaram alterações significativas das atividades sedentárias (DMP = -0,055; intervalo de confiança de 95% (IC) -0,149 a 0,040; $p = 0,161$) e leves por dia (DMP = 0,020; IC 95%: 0,095 a 0,134; $p = 0,737$) pós-cirurgia bariátrica. No entanto, observou-se um efeito positivo para as AFMV por dia (DMP = 0,133; IC 95%: 0,040 a 0,226; $p = 0,005$) e para as AFMV em sessões ≥ 10 min por semana (DMP = 0,066; IC 95%: 0,039 a 0,093; $p = 0,000$). Em conclusão, a cirurgia bariátrica resultou apenas em um efeito trivial nas alterações das AFMV após a perda de peso corporal, não influenciando o comportamento sedentário. Sugere-se que os pacientes bariátricos sejam orientados sobre a importância de reduzir atividades sedentárias e aumentar o nível de atividade física.

Palavras-chave: obesidade, atividade física, comportamento sedentário.

ABSTRACT

Research into daily physical activity patterns of bariatric patients has primarily relied on self-report questionnaires. Given the importance of to moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) as opposed to sedentary behavior for health outcomes and surgical success, more valid methods for objectively measuring physical activities are necessary. The main question is whether bariatric surgery, weight loss, and standard care after surgery would favor the increase of physical activity level. Therefore, by tri-axial accelerometry, we conducted a systematic review and meta-analysis of retrospective studies that investigated the changes in physical activities patterns after bariatric surgery. The search was conducted in five electronic databases (PubMed, Web of Science, Google Scholar, SPORTDiscus, and Scopus) up to December 2017. The standardized mean difference (SMD) was calculated using a random effects model with a Comprehensive Meta-Analysis program. A total of 10 studies met the inclusion criteria for the meta-analysis. Overall, the results indicated no significant changes to sedentary (SMD = -0.055 ; 95% confidence interval (CI) -0.149 to 0.040 ; $p = 0.161$) and light activities per day (SMD = 0.020 ; 95% CI -0.095 to 0.134 ; $p = 0.737$) post bariatric surgery. However, a positive effect was observed to MVPA per day (SMD = 0.133 ; 95% CI 0.040 to 0.226 ; $p = 0.005$) and MVPA in bouts ≥ 10 min per week (SMD = 0.066 ; 95% CI 0.039 to 0.093 ; $p = 0.000$). In conclusion, bariatric surgery only resulted in a trivial effect on AFMV changes after loss of body weight, not influencing sedentary behavior. It is suggested that bariatric patients be advised on the importance of reducing sedentary activities and increasing the level of physical activity.

Keywords: obesity, physical activity, sedentary behavior.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Obesidade	15
2.2. Cirurgia bariátrica	20
2.3. Atividade física.....	25
2.4. Revisão sistemática e Meta-análise	31
3 OBJETIVO.....	37
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	37
5 ARTIGO DE REVISÃO	38
5.1 Alterações nos Padrões de Atividades Físicas Avaliadas por Acelerometria após Cirurgia Bariátrica: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise	39
REFERÊNCIAS.....	58
6 ANEXO	77
6.1 Anexo 1 Referencial Teórico: Metilação do DNA em pacientes submetidos a cirurgia DGYR.....	79
REFERÊNCIAS.....	85
6.2 Anexo 2 <i>Short Communications</i>: Efeitos da cirurgia bariátrica sobre o perfil de metilação global do DNA de leucócitos em mulheres com obesidade mórbida: estudo piloto.....	93
REFERÊNCIAS.....	102

LISTA DE TABELA DA REVISÃO DE LITERATURA

LISTA DE TABELA DO ARTIGO DE REVISÃO DOS PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Tabela 1- Características dos estudos elegíveis na revisão.....48

LISTA DE TABELA DO REFERENCIAL TEÓRICO: METILAÇÃO DO DNA EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA BARIÁTRICA

Tabela 1- Resultados dos estudos (n=5) que analisaram metilação do DNA em
pacientes submetidos a cirurgia bariátrica DGYR.....83

LISTA DE TABELA DO ARTIGO EM ANEXO DE METILAÇÃO GLOBAL DO DNA DE LEUCÓCITOS

Tabela 1- Medidas antropométricas e de composição corporal entre grupos...98

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- Figura 1** - Alteração anatômica envolvida na cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux.....22
- Figura 2** - Interpretação do gráfico em floresta e meta-análise.....34

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO DE REVISÃO DOS PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

- Figura 1**- Fluxograma do processo de seleção de pesquisa e estudo.....47
- Figura 2** - Gráfico em floresta (forest plot) da diferença da média padronizada com intervalos de confiança de 95% (IC) relativo as alterações pré e pós-cirurgia em (a) atividade sedentária e (b) atividade leve.....53
- Figura 3** - Gráfico em floresta (forest plot) da diferença da média padronizada com 95% IC relativo as alterações pré e pós cirurgia em (a) AFMV por dia e (b) AFMV em sessão ≥ 10 min.....54

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM ANEXO EM ANEXO DE METILAÇÃO GLOBAL DO DNA DE LEUCÓCITOS

- Figura 1**- Comparação da metilação global de leucócitos em mulheres obesas pré-operatório, seis meses pós-operatório e grupo controle.....99

LISTA DE ABREVIATURAS

ACSM: American College of Sport Medicine

AFMV: Atividade Física Moderada a Vigorosa

AHA: American Heart Association

BASES: British Association of Sport and Exercise Science

BG: Bypass Gástrico

BI: Balão Intragástrico

°C: grau Celsius

CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CH₃: Grupamento Metil

CpG: Citosina-Fosfato-Guanina

DCNT: Doenças Crônicas não Transmissíveis

DGYR: Derivação Gástrica em Y de Roux

DMP: Diferença da Média Padronizada

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DNMTS: DNA Metiltransferase

DP: Desvio Padrão

EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

EX: Exemplo

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

GM: Gastrectomia em Manga

GPS: Sistema de Posicionamento Global

IC: Intervalo de Confiança

IMC: Índice de Massa Corporal

Kg/m²: Quilogramas por Metro Quadrado

LAGB: Banda Gástrica Ajustável por Laparoscopia

LEP: Leptina

5-mC: 5-Metilcitosina

%5mC: Percentual 5Metilcitosina

METS: Equivalentes Metabólicos

mL: Mililitros

min/dia: Minutos por Dia

min/semana: Minutos por Semana

ND: Não diferença em relação aos valores pré cirurgia

%/min: Percentual por Minutos

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PROSUC: Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições Comunitárias de Ensino Particulares

RNA: Ácido Ribonucleico

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF: Fator de Necrose Tumoral

WHO: World Heart Organization

1 INTRODUÇÃO

A prevalência mundial da obesidade aumentou de forma exponencial nas últimas décadas, sendo reconhecido como um sério problema de saúde pública (CANELLA; NOVAES; LEVY, 2016). O consumo excessivo de alimentos, a inatividade física e o comportamento sedentário são fatores comportamentais que contribuem para o acúmulo de gordura corporal, bem como no desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (GUALANO; TINUCCI, 2011).

Em específico, a obesidade grau II e grau III estão associadas a riscos mais elevados de morbidades, ou seja, conjunto de causas capazes de produzir uma doença (NCD RISK FACTOR COLLABORATION *et al.*, 2016), resultando em redução considerável da expectativa e qualidade de vida (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009; DE LORENZO *et al.*, 2016).

Para o tratamento da obesidade, terapias comportamentais, dietas hipocalóricas e exercícios físicos são utilizados para auxiliar na redução da massa corporal, especificamente a massa de gordura corporal (DA CUNHA *et al.*, 2006; PANTELIOU; MIRAS, 2017).

No entanto, tais estratégias apresentam baixa adesão por indivíduos com obesidade (BELLE *et al.*, 2007; BLÜHER, 2014; DIXON *et al.*, 2011). Nos casos dos obesos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² e/ou indivíduos com IMC ≥ 35 kg/m² e com comorbidades associadas (diabetes tipo 2, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronária e osteo-artrite, entre outras) é indicado a cirurgia bariátrica (MCGRICE; PAUL, 2015; PANTELIOU; MIRAS, 2017).

Vários são os benefícios decorrentes da cirurgia bariátrica, como a redução do excesso de gordura corporal, influenciando de forma positiva na

melhora do processo inflamatório crônico de baixo grau, estresse oxidativo e remissão de diversas doenças crônicas não transmissíveis, sucedendo ao aumento da qualidade e expectativa de vida (RIBARIC, BUCHWALD, MCGLENNONG, 2014, DOMIENIK-KARALOWICZ *et al.* 2015).

A redução da massa de gordura é acentuada nos primeiros meses pós-cirurgia, porém com magnitude de respostas variáveis entre os indivíduos (CAREY *et al.*, 2006; CARRASCO *et al.*, 2008; PALAZUELOS-GENIS *et al.*, 2008; ANDREU *et al.*, 2010; CIANGURA *et al.*, 2010; MILLER *et al.*, 2011; IANELLI *et al.*, 2014; BAZZOCCHI *et al.*, 2015; VAURS *et al.*, 2015). Por outro lado, observa-se reganho de massa corporal por parte de alguns indivíduos ao longo do tempo após a cirurgia (BULT, VAN DALEN, MULLER, 2008; MARTINS; PAGANOTTO, 2017).

O aumento do nível de atividade física e redução do comportamento sedentário estão relacionados com a diminuição de fatores de risco cardiometabólico (KATZMARZYK *et al.*, 2003; WATKINS *et al.*, 2003; COLOMBO *et al.*, 2013). Os estudos de revisão sistemática com metanálise indicaram que após a cirurgia bariátrica há aumento do nível de atividade física quando avaliado por questionário de auto-relato (HERRING *et al.*, 2016, LIVHITS, *et al.*, 2012; JACOBI *et al.*, 2011). Em contrapartida, tem-se relatos da não alteração do nível de atividade física em pacientes após cirurgia bariátrica, quando avaliado por acelerometria (BOND *et al.*, 2010; BERGLIND *et al.*, 2015; BERGLIND *et al.*, 2016; BARTSCH *et al.*, 2016; AFSHAR *et al.*, 2017; SELBERG *et al.*, 2017).

Vários são os instrumentos empregados para avaliar o nível de atividade física, dentre estes se tem os questionários de auto-relato (HILLS; MOKHTAR; BYRNE, 2014; AINSWORTH *et al.*, 2015) e o acelerômetros (REID *et al.*, 2015; BARTSCH *et al.*, 2016; AFSHAR *et al.*, 2017). Em relação ao primeiro instrumento,

este apresenta baixo custo, de fácil aplicação e frequente em estudos epidemiológicos (LAMONTE; BLAIR, 2006). Contudo, por ser um instrumento de auto-relato depende da percepção, desta forma os dados podem ser subestimados ou superestimados nas descrições encontradas quando realizadas avaliações em indivíduos com obesidade mórbida (JOBENO *et al.*, 2011). Já o acelerômetro, avalia de forma direta o movimento corporal apresentando maior fidedignidade aos resultados obtidos, porém apresenta limitações como: alto custo, não avalia ações de membros superiores e de atividades físicas específicas (atividades aquáticas, resistida e ciclismo), e não é capaz de detectar a mudança da intensidade nas atividades realizadas em diferentes inclinações (TORQUATO *et al.*, 2016).

De forma geral, uma gama significativa de estudos indicam um aumento crescente nos casos de obesidade mórbida, associada ao expressivo número de cirurgias bariátricas, devido aos benefícios obtidos por esta (CHANG; STOLL; SONG, 2014).

Sob outra perspectiva, o nível de atividade representa um fator coadjuvante importante para a melhora da qualidade de vida destes pacientes, por contribuir com a redução da massa de gordura, manutenção e/ou ganho da massa magra, melhora na aptidão cardiorrespiratória entre outros (HERRING *et al.*, 2016).

Frente aos muitos estudos disponíveis sobre o impacto da cirurgia até o momento, este trabalho realizou um estudo inédito relativo a compilação destes dados na forma de revisão sistemática e meta-análise, importante para determinar a magnitude de alterações sobre o padrão de atividades físicas por meio de acelerômetro tria-axial após a cirurgia bariátrica.

2.1. Obesidade

A modernização junto ao crescimento econômico favoreceu as alterações no padrão alimentar e nas atividades físicas (FRADE *et al.*, 2011), aumentando de forma exponencial a prevalência da obesidade na população mundial. A etiologia da obesidade é multifatorial, decorrente de complexa interação entre fatores genéticos e comportamentais (HRUBY; HU, 2015) resultando no acúmulo excessivo de gordura corporal.

A obesidade tem sido considerada como uma doença crônica intimamente associada com a síndrome metabólica (dislipidemia, hiperglicemia, resistência a insulina e hipertensão arterial) e com o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como as cardiovasculares, diabetes do tipo 2, depressão e alguns tipos de câncer (DIXON *et al.*, 2011; RTVELADZE *et al.*, 2013; ABALLAY *et al.*, 2013; HRUBY; HU, 2015); desta forma, reduzindo consideravelmente a qualidade e expectativa de vida (LEE *et al.*, 2012; MCGRICE; PAUL, 2015).

Os mecanismos moleculares da obesidade ainda não foram completamente elucidados, porém, estudos recentes têm mostrado que a inflamação crônica sistêmica de baixo grau (REILLY; SALTIEL, 2017), a disfunção mitocondrial (LAHERA *et al.*, 2017), estresse oxidativo (MANNA; JAIN, 2015) e modificações da microbiota intestinal (TORRES-FUENTES *et al.*, 2017) são fatores importantes para o desenvolvimento das alterações cardio-metabólicas associadas ao excesso de gordura corporal.

Atualmente, a obesidade atinge diversas faixas etárias e nível sócio econômico da população (FRADE *et al.*, 2011). No ano de 2014, a prevalência da obesidade mundial (IMC > 30kg/m²) aumentou de 3,2% em 1975 para 10,8% em

homens, e de 6,4% para 14,9% em mulheres; enquanto que a prevalência da obesidade grau II (IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m²) e grau III (IMC > 40 kg/m²) foram de 2,3% e 0,64% em homens e 5,0% e 1,6% em mulheres, respectivamente (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016).

O mesmo relatório indica que se as tendências atuais continuarem, até 2025, a prevalência mundial da obesidade grau II supere 9% e 6% das mulheres e homens, respectivamente (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016). No Brasil, entre 1975 e 2014 a prevalência da obesidade grau II aumentou de 1,5% e 2,0% para 3,8% e 5,3% em homens e mulheres, respectivamente, representando um total de 8,9 milhões de adultos com IMC acima de 35 kg/m² (NCD RISK FACTOR COLLABORATION, 2016).

Comparado a indivíduos eutróficos, a obesidade mórbida está associada a um risco aumentado de aproximadamente 64% para desenvolver diabetes tipo 2, 54% para hipertensão arterial sistêmica, 9% para hipercolesterolemia, 17% para asma e 34% para artrite (MOKDAD *et al.*, 2003).

A análise colaborativa de 57 estudos prospectivos (com dados de 894.576 adultos) identificou que a mortalidade geral foi menor para indivíduos com IMC entre 22,5-25 kg/m² em ambos os gêneros e todas as idades, após a exclusão do acompanhamento precoce (< 5 anos) e ajuste para o tabagismo (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009). Entre os sujeitos com sobrepeso e obesidade (25-50 kg/m²), para cada aumento de 5 kg/m² do IMC a mortalidade associada a doença cardíaca isquêmica e acidente vascular encefálico aumenta em 39%, 116% para diabetes, 59 % para doenças renais e 82% para hepáticas, 10% de aumento da mortalidade por neoplasia, 20% para doenças respiratórias e 29% para todas as causas de mortalidade (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009). No

mesmo estudo foi indicado que a obesidade grau II reduz a sobrevida mediana em 2-4 anos e para a obesidade grau III é reduzido em 8-10 anos (valor comparável com os efeitos do tabagismo).

Desta forma, à medida que a prevalência da obesidade grau II e III aumenta na população, os custos econômicos associados ao tratamento de comorbidades cresce de forma paralela, representando um sério problema de saúde pública (HAMMOND; LEVINE, 2010). No ano de 2014, o impacto econômico global da obesidade foi estimado em 2 trilhões de dólares, representando 2,8% do produto interno bruto (PIB) global; esses valores são equivalentes ao impacto global do tabagismo, violência armada, guerra e terrorismo (DOBBS *et al.*, 2014).

No Brasil, com base nos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre 2008 e 2010, os custos totais estimados no tratamento de todas as doenças relacionadas ao sobrepeso e obesidade são de US\$ 2,1 bilhões por ano (BAHIA *et al.*, 2012). Apesar da obesidade mórbida ($IMC \geq 40\text{kg/m}^2$) ser 18 vezes menos prevalente do que a obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) na população brasileira, os custos diretos ao sistema único de saúde (SUS) são proporcionalmente maiores, representado um gasto estimado de US\$ 64,2 milhões do total de US\$ 269,6 milhões no ano de 2011 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Os gastos com saúde per capita para adultos com obesidade grau II são 81% maiores do que adultos eutróficos, 65% maior do que adultos com sobrepeso e 41% maior do que adultos com obesidade grau I (ARTERBURN; MACIEJEWSKI; TSEVAT, 2005). Além dos gastos diretos com a saúde, a obesidade exerce influencia sobre custos indiretos na perda da produtividade e crescimento econômico do país, resultando em dias de trabalho perdidos, menor produtividade, mortalidade e incapacidade permanente (POPKIN *et al.*, 2006). Portanto, é crucial

aperfeiçoar e elaborar estratégias efetivas para o tratamento e controle da obesidade grau II e III na população (MCGRICE; PAUL, 2015).

Atualmente, dentre as estratégias terapêuticas não cirúrgicas implementadas para o controle do balanço energético e tratamento da obesidade, destacam-se intervenções dietéticas (dietas hipocalóricas), exercício físico e tratamento farmacológico (WANG *et al.*, 2017). Considerando, que para reduzir o excesso de massa corporal, é bem estabelecido que o gasto energético total (taxa metabólica de repouso, atividades físicas e efeito térmico dos alimentos) deve exceder a ingestão energética (HILL; WYATT; PETERS, 2012).

Tem sido reportado que o treinamento físico associado com dietas hipocalóricas (alterações comportamentais) induzem a redução da massa corporal entre 5-10% em curto prazo, porém, o reganho ponderal significativo é observado após cinco anos em um grande percentual de indivíduos (TUCKER; SZOMSTEIN; ROSENTHAL, 2007; BASTOS *et al.*, 2013; MONTESI *et al.*, 2016). Entre os aspectos que contribuem para o reganho da massa corporal, são sugeridos: baixa aderência em longo prazo no tratamento comportamental como dieta e/ou exercício físico; diminuição da taxa metabólica de repouso (FARIA *et al.*, 2012), aumento do comportamento sedentário e adaptações fisiológicas relacionadas ao aumento do apetite e diminuição da saciedade (NOVAIS *et al.*, 2010).

O principal desafio do tratamento da obesidade não é apenas a redução do excesso de massa corporal, mas a manutenção da perda em longo prazo (MONTESI *et al.*, 2016). Assim, devido à baixa efetividade para a manutenção da redução da massa corporal por métodos tradicionais, atualmente, a cirurgia bariátrica é utilizada como um método terapêutico alternativo no controle da obesidade grau II e III associada a comorbidades (COEN; GOODPASTER, 2016).

2.2. Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica, entre os tratamentos existentes, é um método eficaz para o tratamento de indivíduos com obesidade ou em indivíduos que desenvolveram doenças crônicas associadas à obesidade (MCGRICE; PAUL, 2015). De acordo com o Conselho Federal de Medicina (2015) e a resolução N° 2.131/2015 os critérios de indicação aos pacientes para a realização da cirurgia bariátrica, independentemente da técnica a ser utilizada, são índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m² ou IMC maior que 35 kg/m² na presença de comorbidades. Incluindo a condição em que o paciente esteja a mais de 5 anos com o excesso de massa corporal e não obteve resultado satisfatório após a utilização de terapias convencionais para o tratamento da obesidade (CFM, 2015).

As contraindicações para a cirurgia bariátrica indicadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são: riscos de complicações cardíacas, doença obstrutiva das vias aéreas ou disfunção respiratória, hérnia hiatal grave, refluxo gastroesofágico, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, distúrbios psicológicos que interfira no controle em longo prazo do paciente após a cirurgia, distúrbios alimentares graves, dependência de drogas, alcoolismo, e não cumprir o tratamento médico (SANTOS *et al.*, 2010).

O paciente candidato à cirurgia bariátrica deve ser informado sobre os possíveis riscos, complicações e resultados do procedimento cirúrgico, incluindo receber o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante todas as etapas do tratamento (FERRAZ; MARTINS FILHO, 2006) para o monitoramento da redução da massa corporal e deficiências nutricionais decorrentes da cirurgia (LECUBE *et al.*, 2017).

A escolha do método cirúrgico utilizado pelo paciente acontece de forma individual, considerando o IMC inicial, comportamento alimentar, comorbidades e histórico de cirurgias anteriores (KHWAJA; BONANOMI, 2010). O tempo de espera do candidato à cirurgia bariátrica pode ser longo, podendo agravar as comorbidades e levar parte desses pacientes a óbito (CHRISTOU; EFTHIMIOU, 2009).

Dentre as técnicas de intervenção em cirurgia bariátrica, a mais realizada no mundo e considerada “padrão ouro” é a derivação gástrica em Y de *Roux* (DGYR) ou nomeada de cirurgia de Fobbi-Capella (DE MATTOS ZEVE; NOVAIS; OLIVEIRA JÚNIOR, 2012). Quando comparada às demais técnicas, apresenta grande eficiência, promove excelente redução da massa corporal e remissão de comorbidades associadas, baixa taxa de complicações e menor reincidência a obesidade (MURARA; MACEDO, LIBERALI, 2008).

Esse procedimento ocorre mediante a uma incisão abdominal, ou via laparoscópica (MARCHESINI *et al.*, 2013). O método consiste na redução da capacidade gástrica para um volume de aproximadamente 20 mL, construindo uma pequena bolsa gástrica anastomosada para a parte distal do intestino delgado; criando um formato parecido com "Y" (DE MATTOS ZEVE; NOVAIS; OLIVEIRA JUNIOR, 2012). Todo o restante do estômago, assim como o duodeno e os primeiros 30 cm de jejuno ficam permanentemente excluídos do trânsito alimentar, sendo que as secreções provenientes do estômago e do duodeno exclusivos chegam ao jejuno por uma anastomose 90 cm abaixo (GARRIDO JUNIOR, 2000). Em alguns casos, quando é colocado o anel de contenção, além de reduzir o volume gástrico, este também reduz a velocidade de esvaziamento (MONTEIRO; DE ANGELIS, 2012).

A técnica DGYR apresenta efeito restritivo (redução da capacidade do estômago em receber alimentos), mal-absortivo (diminuição da absorção dos nutrientes pelo trato digestivo) e promove alterações de hormônios relacionados ao controle do apetite (DE MATTOS ZEVE; NOVAIS; OLIVEIRA JUNIOR, 2012). A Figura 1 ilustra a anatomia operatória da DGYR.

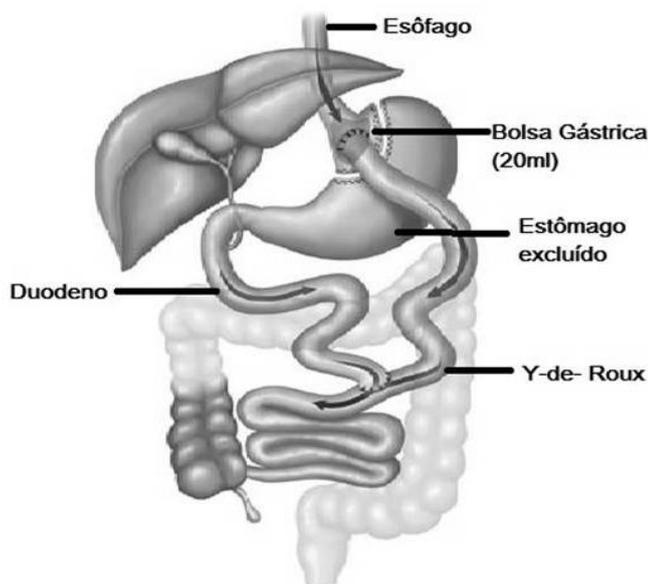


Figura 1: Alteração anômica envolvida na cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux.

Nota Fonte: Adaptado de <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-laparoscopica/>

O aumento da saciedade pós-prandial após a DGYR ocorre possivelmente pela adaptação intestinal, na qual, a pequena bolsa conectada ao intestino delgado facilita o contato do epitélio intestinal aos nutrientes, acarretando mudanças na secreção de hormônios intestinais como o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), grelina e de outros hormônios gastrointestinais, que são conhecidos por afetar o comportamento alimentar e modular o metabolismo dos nutrientes (LE ROUX *et al.*, 2006; LUTZ; BUETER, 2014; MALECKAS *et al.*, 2016).

Em uma revisão sistemática e meta-análise com resultados em médio prazo após a cirurgia de DGYR, Buchwald, Buchwald; e Mcglennon (2014) encontraram taxas de 17,2% de complicações iniciais e em longo prazo, 12,7% reoperação; 0,44% mortalidades em cirurgias abertas e de 0,16% para os procedimentos laparoscópicos. O mesmo estudo mostra que os pacientes reduzem em média 72,5% do excesso de massa corporal após cinco anos e 69,4% após dez anos da cirurgia.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (2017), o Brasil representa o segundo país do mundo em número na realização da cirurgia bariátrica, sendo que as mulheres representam 76% dos pacientes. Devido à necessidade de intervenção mais eficaz no controle da obesidade mórbida, o número de cirurgias bariátricas aumentou 7,5% em 2016, neste período foram realizadas aproximadamente 100 mil cirurgias em comparação ao ano de 2015 que realizaram em média 93,5 mil cirurgias (SBCBM, 2017). A maior prevalência da prática de cirurgia bariátrica ocorre na região sudeste, que é a região mais desenvolvida do Brasil e também onde se concentra o maior índice de obesidade mórbida do país (SANTOS *et al.*, 2010).

Após o procedimento bariátrico, é claramente visível a redução da massa corporal (COEN, GOODPASTER, 2016; DE LORENZO *et al.*, 2016), com consequente melhoria da qualidade de vida (MCGRICE; PAUL, 2015). Em adição à perda da massa corporal, a cirurgia bariátrica induz a diminuição da inflamação sistêmica de baixo grau (DE LORENZO *et al.*, 2016), melhorando significativamente a saúde metabólica (DOMIENIK-KARŁOWICZ *et al.*, 2015), função cognitiva (VERONESE *et al.*, 2017) favorecendo o aumento da longevidade (SJÖSTRÖM *et al.*, 2007).

Sob outra perspectiva no período pós-operatório, as deficiências nutricionais (principalmente de micronutrientes) são frequentemente observadas pela limitação na ingestão e absorção dos nutrientes provenientes dos alimentos (NEYLAN *et al.*, 2016), por consequência, o paciente pode desenvolver anemias, hipovitaminose (ex., ácido fólico, vitaminas B12, A e D), queda de cabelo, desnutrição proteica e transtornos alimentares (BURGOS, 2011).

Após o procedimento cirúrgico, a ingestão de carboidratos simples pode ocasionar o surgimento da “*síndrome de dumping*”, com sintomas de hipoglicemia, náuseas, vômitos, rubor, dor epigástrica, porém tende a ser por tempo limitado (FANDIÑO *et al.*, 2004). A ingestão inadequada crônica de proteína pode acarretar na diminuição acentuada da massa magra e alteração do sistema imunológico (BECKMAN; EARTHMAN, 2013).

Ainda que a cirurgia bariátrica seja uma alternativa eficaz para o tratamento da obesidade mórbida em curto e longo prazo, existe uma grande barreira para sua eficácia: a recuperação da massa corporal e o possível ressurgimento das comorbidades decorrente desse processo (BUCHWALD; BUCHWALD; MCGLENNON, 2014), que podem diminuir a eficiência do tratamento cirúrgico e exigir novas intervenções (MALECKAS *et al.*, 2016).

O estudo Mcgrice e Paul (2015) descreve que parte dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica pode recuperar até 15% da massa corporal a datar de dois a dez anos após a operação. Corroborando a esse resultado, a revisão de Bastos *et al.* (2013) mostra que a massa corporal recuperada ocorre possivelmente dois anos após a operação, com recuperação significativa da massa corporal observada após cinco anos.

As dificuldades do tratamento da obesidade podem estar relacionadas com as respostas metabólicas e fisiológicas, que resistem à manutenção da diminuição da massa corporal mediante a mecanismos compensatórios decorrentes do gasto energético, respostas neuroendócrinas, metabolismo de nutrientes e fisiologia intestinal (BLOMAIN *et al.*, 2013).

Destaca-se que a escolha pela cirurgia bariátrica deve ser considerada como último recurso, indicada em casos extremos devido aos riscos e agressão fisiológica ao organismo (VERONESE *et al.*, 2017). A concretização do processo cirúrgico não finaliza o tratamento da obesidade, constituindo então o início de um período de mudanças comportamentais e alimentares (OLIVEIRA; FORTES, 2014). Desta forma, para maximizar os resultados, é imprescindível o acompanhamento regular de uma equipe multidisciplinar englobando todas as fases do tratamento (NASCIMENTO; LIBERALI; NAVARRO, 2012) e direcionando estratégias para manutenção da perda da massa corporal ao longo dos anos.

2.3. Atividade física

Atividade física pode ser definida como qualquer tipo de movimento corporal, pelos músculos esqueléticos, que resulta em aumento do gasto energético acima dos valores de repouso absoluto. Sendo assim, todas as atividades de subsistência, lazer ou de trabalho estão inseridas neste conceito (BUTTE; EKELUND; WESTERTEP, 2012).

As atividades físicas são classificadas de acordo com o equivalente metabólico (MET), o qual é baseado na elevação do metabolismo em comparação a taxa metabólica de repouso. O valor de 1 MET é representado pelo valor relativo de consumo de oxigênio em repouso de 3,5 mL/kg/min ou pelo valor aproximado

de 1 kcal/kg/min (CRISP; VERLENGIA; OLIVEIRA, 2014). Fundamentada nos valores de MET (demanda energética acima do repouso), a atividade física realizada pode ser considerada como sedentária (< 1,5 METs), leve (entre 1,5-2,9 METs), moderada (entre 3-5,9 METs) ou vigorosa (> 6 METs) (PATE *et al.*, 1995).

Na literatura estão bem estabelecidos os benefícios da prática regular das atividades físicas com intensidade moderado-vigorosa na prevenção primária e secundária de várias doenças crônicas (ex. doenças cardiovasculares, diabetes, alguns tipos de câncer, hipertensão arterial, obesidade, depressão e osteoporose) e morte prematura (WARBURTON; NICOL; BREDIN, 2006). Importantes organizações de pesquisa como *American College of Sports Medicine* (ACSM), *American Heart Association* (AHA), *World Health Organization* (WHO), *British Association of Sport and Exercise Sciences* (BASES) entre outras, recomendam a prática mínima de 150 minutos semanais de atividades físicas com intensidade moderada (em sessões contínuas ≥ 10 minutos) ou ≥ 75 minutos de atividades vigorosas, para o desenvolvimento e manutenção da aptidão cardiorrespiratória e saúde em indivíduos adultos saudáveis (HASKELL *et al.*, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; O'DONOVAN *et al.*, 2010; GARBER *et al.*, 2011).

A inatividade física é um termo utilizado por estudos epidemiológicos para classificar os indivíduos que não atingem os níveis mínimos recomendados de atividade física (< 150 min/semana) para a saúde (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012). A inatividade física é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais causas de morte por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). A mediana da prevalência estimada da inatividade física na população adulta em todo o mundo é de 23,8% (SALLIS *et al.*, 2016), sendo assim, considerada

como um dos grandes problemas de saúde pública do século XXI (BLAIR, 2009; TROST *et al.*, 2014).

No ano de 2012, a revista científica '*The Lancenet*' publicou uma série de artigos sobre a importância das atividades físicas na prevenção de DCNT e sobre expectativa de vida (BAUMAN *et al.*, 2012; KOHL *et al.* 2012; HALLAL *et al.* 2012; LEE *et al.*, 2012). No estudo de Lee *et al.* (2012) foi estimado que a inatividade física causa entre 5,8-10,4% das principais DCNT (doenças cardíacas coronarianas, diabetes do tipo 2, câncer de mama e cólon) e 9,4% de mortalidade prematura no mundo todo. A diminuição da inatividade física na população mundial em 10% ou 25% evitaria em mais de 533 mil e 1,3 milhões de mortes por ano, respectivamente. Ademais, os autores indicam que a eliminação da inatividade física poderia aumentar a expectativa de vida da população mundial em 8 meses, valores semelhantes com a eliminação de outros importantes fatores de risco como o tabagismo e obesidade (LEE *et al.* 2012).

No Brasil, De Rezende *et al.* (2015) mostram que a inatividade física causa entre 3,29-5,89% das principais DCNT (doenças cardíacas coronarianas, diabetes do tipo 2, câncer de mama e cólon) e 5,31% de mortalidade por todas as causas. Os autores estimam que 5,31% das mortes em 2008 (53.673 mil) foram atribuídas a inatividade física e a eliminação desse fator de risco na população brasileira, resultaria no aumento de 4 meses de expectativa de vida.

A incidência de doenças crônicas associadas à inatividade física geram custos diretos à saúde pública e indiretos devido a redução da produtividade no trabalho (DAVIS *et al.*, 2014; DING *et al.*, 2016). Com base na estimativa de 142 países, Ding *et al.* (2016) reportam o efeito da inatividade física nas principais DCNT (doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, diabetes do tipo

2, câncer de mama e cólon) com valores de \$ 53,8 bilhões de custos diretos ao sistema de saúde e 13,7 bilhões em perda de produtividade em todo o mundo no ano de 2013. Importante destacar que a estimativa foi baseada em apenas cinco doenças crônicas relacionadas à inatividade física, sendo que os custos reais quando incluir todas as doenças associadas à inatividade serão muito maiores.

Recentemente, estudos indicam que o acúmulo de atividades sedentárias como um fator de risco para doenças cardio-metabólicas, independente dos outros fatores de risco (THORP *et al.*, 2011; KOSTER *et al.*, 2012). O comportamento sedentário é um componente da inatividade física, que é caracterizado por atividades de baixo gasto energético (<1,5 METs) durante postura sentada ou reclinada (TREMBLAY *et al.*, 2017).

O termo sedentário é derivado da palavra em latim *sedere*, que significa “sentar”. Nesse sentido, o comportamento sedentário tem sido avaliado de várias maneiras em estudos, incluindo o tempo auto-relatado sentado (ex. trabalhando no computador, assistindo televisão, leitura, etc.) ou por acelerômetro (< 100 *counts* por minuto) (BOUCHARD *et al.*, 2015).

Por serem consideradas diferentes variáveis, é possível que indivíduos possam ser classificados como fisicamente ativos (cumprir a diretriz de 150 minutos semanais de atividade física moderada), porém apresentar grande comportamento sedentário (passar várias horas consecutivas no dia sentado trabalhando no computador e/ou assistindo TV) (BOUCHARD *et al.*, 2015).

Pesquisas corroboram que quantidades mais elevadas de tempo total sentado diário (comportamento sedentário) estão associadas a um maior risco de morbidade e mortalidade, independentemente da inatividade física (CHAU *et al.*, 2013a; CHAU *et al.*, 2013b; BARNES *et al.*, 2012). Em adição, a associação entre

obesidade e o comportamento sedentário tem sido observado em diferentes estudos (VIOQUE; TORRES; QUILES, 2000; GOULARTE KNUTH *et al.*, 2011).

Até o presente momento, ainda não existe na literatura um limiar recomendado para as atividades sedentárias. No entanto, um importante estudo (EKELUND *et al.*, 2016) indicou que é necessário acumular uma maior quantidade de atividade física com intensidade moderada (entre 3-5,9 METs) por dia (60-75 minutos) para eliminar o risco de morte associada com tempo prolongado sentado (acima de 8 horas) por dia. Por outro lado, o mesmo estudo relata que o maior nível de atividade física moderada (60-75 minutos) atenua, mas não elimina completamente, o risco de mortalidade associado ao alto tempo assistindo televisão (acima de 5 horas) por dia.

Portanto, é importante o monitoramento da inatividade física e comportamento sedentário para identificar o risco do desenvolvimento de DCNT e mortalidade prematura. Diversos métodos são utilizados para monitorar o padrão de atividade física e gasto energético, como calorimetria indireta/direta, água duplamente marcada, monitor de frequência cardíaca e sensores de movimento. Entretanto, a ferramenta mais prática e simples para estimar o nível de atividade física e comportamento sedentário são os questionários de auto-relato (HILLS; MOKHTAR; BYRNE, 2014; AINSWORTH *et al.*, 2015).

Os questionários contêm questões que necessitam que os entrevistados relembrem a frequência, duração e intensidade dos diferentes tipos de atividades físicas que foram realizadas ao longo dia/semana (AINSWORTH *et al.*, 2015). As principais vantagens são de baixo custo e fácil aplicabilidade, utilizado principalmente em pesquisas epidemiológicas em larga escala (LAMONTE; BLAIR, 2006). Por outro lado, os questionários de auto-relato apresentam grande

subjetividade em relação à intensidade das atividades físicas realizadas e o viés nas respostas é considerado como uma das limitações desse método (SHEPHARD, 2003; HILLS; MOKHTAR; BYRNE, 2014). Atualmente, com o desenvolvimento tecnológico, um número crescente de estudos vem utilizando dispositivos que monitoram diretamente as atividades físicas.

Os instrumentos que fornecem medidas objetivas incluem pedômetros, acelerômetros e sistema de posicionamento global (GPS) que capturam e quantificam o movimento corporal, fornecendo uma medida mais acurada das atividades físicas (AINSWORTH *et al.*, 2015). Dentre estes, o acelerômetro é sensor de movimentos que grava a aceleração em unidades gravitacionais em diferentes eixos (BUTTE; EKELUND; WESTERTERP, 2012; AINSWORTH *et al.* 2015). O acelerômetro tri-axial é um instrumento capaz de detectar a aceleração do movimento corporal em três eixos (longitudinal, transversal, sagital), permitindo quantificar a frequência, duração e a intensidade das atividades físicas (PATE; O'NEILL; LOBELO, 2008; WESTERTERP, 2014) com boa precisão na medição do comportamento sedentário (HILLS; MOKHTAR; BYRNE, 2014).

Estudos indicam que o monitoramento direto pode melhorar a precisão da avaliação da atividade física em comparação com métodos auto-relatado. Segundo Lamonte; Blair (2006) indivíduos obesos e sedentários tendem a superestimar seus hábitos de prática de atividade física em maior medida, do que indivíduos que são regularmente ativos. Nesse sentido, o recente estudo de Bergh *et al.* (2017) mostra que as estimativas baseadas no nível de atividade física mensurado pelo acelerômetro após a cirurgia bariátrica foram consideravelmente menores que as estimativas subjetivas, identificando o problema de superestimação ao uso de dados de auto-relato. Em adição, no estudo de Bond *et*

al. (2010) foi indicado que pacientes bariátricos relataram um aumento de cinco vezes das atividades físicas moderada/vigorosa seis meses após a cirurgia, enquanto foi detectada redução não significativa pelo acelerômetro.

A inatividade física e comportamento sedentário são reconhecidos como importantes fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade e DCNT (GUALANO; TINUCCI, 2011). Assim sendo, a atenção dos profissionais de saúde deve ser dedicada no incentivo a prática regular de atividades físicas com intensidade moderada/vigorosa e redução do comportamento sedentário, considerando sempre a individualidade do indivíduo obeso (ex. sobrecarga articular, comprometimento respiratório, medicações e outras comorbidades associadas ao excesso de massa corporal) (LECUBE *et al.*, 2017).

2.4. Revisão sistemática e meta-análise

Artigos de revisão sistemática com meta-análise é o resultado da compilação, síntese e análise de resultados obtidos de estudos primários, que limita o enviesamento e erros aleatórios na seleção dos estudos pertinentes (HIGGINS; GREEN, 2011; GOPALAKRISHNAN; GANESHKUMAR, 2013), sendo considerados com padrão ouro em nível de evidência científica, devido aos seus protocolos rigorosos (BAENA, 2014).

Entende-se por revisão sistemática, uma revisão planejada de temas científicos, para tanto é necessário o emprego de métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar os estudos de forma crítica, tendo como base uma questão formulada de forma objetiva (DE SOUSA; RIBEIRO, 2009).

A meta-análise, por sua vez é um método estatístico, pode ser empregado para reunir quantitativamente os dados de um grupo de estudos

experimentais sob uma questão de interesse (SÁNCHEZ-MECA; MARÍN-MARTINEZ, 2010).

Tais estudo, quando abordados e elaborados de maneira correta e criteriosa, podem auxiliar em processos de tomada de decisões, como identificação de lacunas de conhecimentos, verificar a qualidade de ensaios clínicos controlados, assessorar os profissionais da área da saúde a se manterem atualizados; fornecer evidências para decisões políticas públicas, benefícios e danos comportamentos de cuidados de saúde e intervenções, reunir e resumir pesquisas relacionadas para pacientes e seus cuidadores, e entre outros (LIBERATI *et al.*, 2009; IMPELLIZZERI; BIZZINI, 2012).

Várias são as áreas de conhecimento em que as análises sistemáticas são realizadas: i) testes clínicos: diagnóstico, triagem e prognósticos; ii) intervenções de saúde pública; iii) efeitos adversos (danos); iv) avaliações econômicas (de custo) e como e por que as intervenções funcionam (GOPALAKRISHNAN; GANESHKUMAR, 2013).

A construção de revisão sistemática e meta-análises devem seguir protocolo pré-definido de acordo com normas internacionais de desenvolvimento de revisões sistemáticas, evitando desta forma uma visão tendenciosa do autor (BAENA, 2014).

Nesse sentido, existem agências e *guidelines* reconhecidos internacionalmente para a orientação da elaboração de revisão sistemática. A Colaboração Cochrane é uma organização internacional, sem fins lucrativos, sem fontes de financiamento internacionais, com sede em Oxford, Reino Unido. O Brasil possui uma seção brasileira da Colaboração Cochrane que promove a

disseminação e orientação no desenvolvimento de revisões sistemáticas e meta-análises (CENTRO COCHRANE DO BRASIL, 2009).

Outro referencial é o relatório: Principais Itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises, do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que representa um aprimoramento das diretrizes recomendadas pela “qualidade dos Relatos de meta-análises” (QUOROM) que foi elaborado em 1996 e publicado em 1999 (LIBERATI *et al.*, 2009).

A elaboração do PRISMA envolveu a participação de um grupo de 29 autores de revisões, metodologista, clínicos, médicos, editores e usuários, que se reuniram em um encontro de três dias em 2005 e na sequência participaram encontros via internet, para a conclusão (LIBERATI *et al.*, 2009).

Deste modo, com o objetivo de garantir a qualidade e imparcialidade, ao escrever uma revisão sistemática, pode utilizar a sequência e denominação das etapas preconizadas pelo método definido por Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) a saber: formulação da pergunta; localização e seleção dos estudos em bases de dados; avaliação crítica dos estudos; recolha dos dados; análise e apresentação dos dados; interpretação dos dados e aperfeiçoamento e atualização da revisão (SAMPAIO; MANCINI, 2007), facilitando a síntese e conseqüentemente a conclusão sobre determinada intervenção (DE SOUSA; RIBEIRO, 2009).

A elaboração sequencial da revisão sistemática é comumente realizada de acordo com o *guidelines* PRISMA 2009 (MOHER *et al.*, 2000). O *guidelines* PRISMA 2009 é uma lista de itens a considerar na elaboração de revisões sistemáticas e meta-análise que consiste em um checklist com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas. Entretanto, o checklist PRISMA não é um instrumento

de avaliação de qualidade para ponderar a qualidade de uma revisão sistemática e meta-análise.

No caso do uso da meta-análise esta tem por objetivo integrar quantitativamente os resultados de um grupo de estudos empírico, os quais foram selecionados a partir da pergunta inicial trabalhada (BUEHLER *et al.*, 2012). Segundo Sánchez-meca; Marín-martinez (2010) o resultado individual de cada estudo presente na meta-análise tem que ser quantificado na mesma métrica, usualmente calculando o índice do tamanho do efeito e a variância das amostras. A partir destes dados é possível obter outras informações estatística focando sob três principais vertentes: i) obtenção da média estimada do efeito de magnitude; ii) avaliar a heterogeneidade entre o efeito estimado em torno da média; iii) pesquisa para variáveis moderadas que podem explicar a heterogeneidade.

O procedimento tradicionalmente mais utilizado para descrever e apresentar uma meta-análise é por meio de um gráfico denominado gráfico em floresta (DOS SANTOS; CUNHA, 2013).

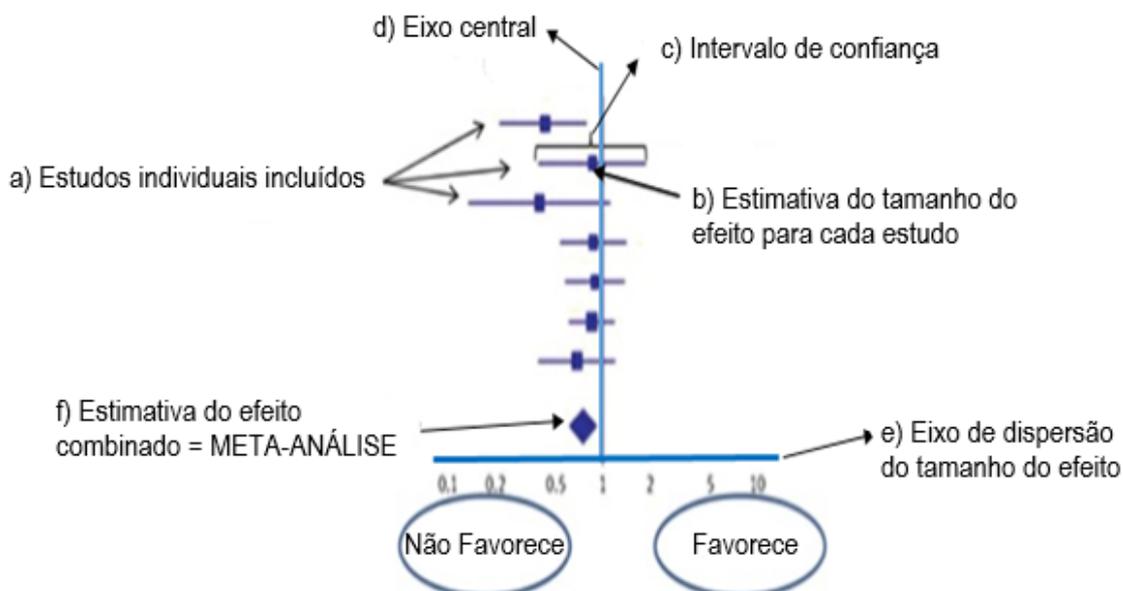


Figura 2: Interpretação do gráfico em floresta e meta-análise.

Nota Fonte: Adaptado de GOPALAKRISHNAN; GANESHKUMAR, 2013.

O gráfico em floresta ou gráfico de floresta (do inglês: *forest plot*) é a figura gráfica dos resultados estimados que sintetiza as informações sobre o efeito/precisão do tratamento de cada estudo da revisão sistemática e apresenta a meta-análise (GOPALAKRISHNAN; GANESHKUMAR, 2013). Segundo Ried (2006) o gráfico em floresta expõe:

- a) Estudos individuais incluídos na meta-análise;
- b) Estimativa do tamanho do efeito (representação gráfica - quadrado) da intervenção naquele estudo;
- c) intervalo de confiança do tamanho do efeito;
- d) Eixo central que representa a ausência de diferença entre as intervenções (linha da nulidade ou risco relativo igual a 1);
- e) Eixo horizontal ou eixo de dispersão do tamanho do efeito, constituído por um setor que não favorece e outro que favorece a intervenção.

A estimativa do peso de cada estudo é representada por um quadrado que corresponde a cada estudo incluído, esse quadrado é informativo, o tamanho deste é proporcional ao peso do estudo na meta-análise, sendo influenciado pelo tamanho da amostra e pelo número de eventos naquele estudo (GOPALAKRISHNAN; GANESHKUMAR, 2013). Nesta representação gráfica, cada linha horizontal representa o intervalo de confiança da estimativa do tamanho do efeito do estudo, quando a linha horizontal cruza a linha de eixo central significa que os dois lados que estão sendo comparados não têm diferença significativa estatisticamente (RAMALHO, 2005).

- f) O losângo ou conhecido como diamante, sintetiza o tamanho do efeito nos diferentes estudos, correspondendo a meta-análise. O losângo também é informativo, suas dimensões horizontais representam o

intervalo de confiança da estimativa da meta-análise, e a parte central representa a estimativa pontual do tamanho do efeito da meta-análise; quando o losângo cruza a linha de eixo central, significa que o resultado da meta-análise é negativo, não houve diferença significativa estatisticamente quando comparado uma intervenção a outra intervenção. Por outro lado, quando o losângo fica totalmente a direita ou totalmente a esquerda da linha de eixo central, significa que houve diferença e o lado que se desloca é o resultado final (RIED, 2006; MARTINEZ, 2007).

3. OBJETIVO GERAL

Investigar por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, a influência da cirurgia bariátrica e tratamento padrão sobre as alterações nos padrões de atividades físicas avaliada por acelerômetro triaxial.

4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os dados da presente dissertação serão apresentados no formato de artigo científico intitulado: “Alterações nos Padrões de Atividades Físicas Avaliadas por Acelerometria após Cirurgia Bariátrica: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise”. Em adição, em anexo será apresentado um referencial teórico sobre metilação do DNA (ANEXO 1) e um artigo no formato de *short communication* (Efeitos da cirurgia bariátrica sobre o perfil de metilação global do DNA de leucócitos em mulheres com obesidade mórbida: um estudo piloto [ANEXO 2]), no qual foi desenvolvido durante o período de conclusão do curso.

5.1 Alterações nos Padrões de Atividades Físicas Avaliadas por Acelerometria após Cirurgia Bariátrica: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Resumo

Pesquisas sobre os padrões diários de atividade física dos pacientes bariátricos baseia-se principalmente em questionários de auto-relato. Dada a importância da atividade física moderada a vigorosa (AFMV) em oposição ao comportamento sedentário para resultados de saúde e sucesso cirúrgico, são necessários métodos mais válidos para medir objetivamente as atividades físicas. A questão principal é se a cirurgia bariátrica, redução da massa corporal e os cuidados padrão após a cirurgia favoreceriam o aumento do nível de atividade física. Portanto, por acelerometria triaxial, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos que investigaram as mudanças nos padrões de atividades físicas após a cirurgia bariátrica. A pesquisa foi realizada em cinco bancos de dados (PubMed, Web of Science, Google Scholar, SPORTDiscus e Scopus) até dezembro de 2017. A diferença média padronizada (DMP) foi calculada usando um modelo de efeito aleatório com auxílio do programa Comprehensive Meta-Analysis. Um total de 10 estudos preencheram os critérios de inclusão para a meta-análise. No geral, os resultados não indicaram alterações significativas das atividades sedentárias (DMP = -0,055; intervalo de confiança de 95% (IC) -0,149 a 0,040; $p = 0,161$) e leves por dia (DMP = 0,020; IC 95%: 0,095 a 0,134; $p = 0,737$) pós-cirurgia bariátrica. No entanto, observou-se um efeito positivo para as AFMV por dia (DMP = 0,133; IC 95%: 0,040 a 0,226; $p = 0,005$) e para as AFMV em sessões ≥ 10 min por semana (DMP = 0,066; IC 95%: 0,039 a 0,093; $p = 0,000$). Em conclusão, a cirurgia bariátrica resultou apenas em um efeito trivial nas alterações das AFMV após a perda de peso corporal, não influenciando o comportamento sedentário. Sugere-se que os pacientes bariátricos sejam orientados sobre a importância de reduzir atividades sedentárias e aumentar o nível de atividade física.

Palavras-chave: obesidade, atividade física, comportamento sedentário.

Introdução

A cirurgia bariátrica é reconhecida como um método efetivo para induzir a redução da massa corporal de maneira significativa, controlar diversas comorbidades e aumentar a expectativa de vida em indivíduos com obesidade mórbida (MCGRICE, PAUL, 2015). Por outro lado, ao longo do tempo após-cirurgia, muitos pacientes podem apresentar reganho da massa corporal e ter uma recorrência das comorbidades (BUCHWALD; BUCHWALD; MCGLENNON, 2014). Portanto, uma abordagem interdisciplinar para o cuidador dos pacientes bariátricos desempenha um papel fundamental no sucesso da cirurgia bariátrica e no estado de saúde do paciente ao longo do tempo.

Ao usar uma abordagem interdisciplinar, uma das mudanças comportamentais que devem ser direcionadas para pacientes bariátricos é o aumento do nível de atividade física, o que pode contribuir para a eficácia da cirurgia (KING *et al.*, 2012; BOND *et al.*, 2017). A atividade física é definida como qualquer tipo de movimento corporal que resulta em um aumento no gasto de energia acima dos valores de repouso absoluto (BUTTE; EKELUND; WESTERTERP, 2012). Com base nos valores do equivalente metabólico (MET), definido como 1 kcal/kg/h, as atividades físicas podem ser classificadas como sedentárias (<1,5 METs), leve (1,5-2,9 METs), moderada (3-5,9 METs) ou vigorosa (> 6 METs) (CRISP *et al.*, 2014).

Na literatura, os benefícios de prática regular de atividades físicas moderada a vigorosa (AFMV) estão bem estabelecidos em relação à prevenção primária e secundária de várias doenças crônicas (ex. doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer, hipertensão, depressão e osteoporose) e morte prematura (WARBURTON *et al.*, 2006). Neste contexto,

importantes associações de pesquisa recomendam a prática de ≥ 150 minutos de atividade física moderada por semana (acumulada em sessões ≥ 10 minutos) ou ≥ 75 minutos de atividade física vigorosa para indivíduos adultos (HASKELL *et al.*, 2007; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; O'DONOVAN *et al.*, 2010; GARBER *et al.*, 2011). A inatividade física é um termo usado para classificar indivíduos que não alcançam as recomendações de AFMV (BOUCHARD *et al.*, 2015).

Além disso, estudos recentes indicaram que uma maior acumulação de atividades sedentárias está associada a um maior risco de morbidade e mortalidade, independentemente da inatividade física (KOSTER *et al.*, 2012; CHAU *et al.*, 2013a; CHAU *et al.*, 2013b; EKELUND *et al.*, 2016). O comportamento sedentário é um componente da inatividade física, que se caracteriza como qualquer atividade durante as horas de vigília que requer baixo gasto energético ($< 1,5$ MET) em posição sentada ou reclinada (TREMBLAY *et al.*, 2017).

Em relação à cirurgia bariátrica, duas revisões sistemáticas relataram que os pacientes mais fisicamente ativos durante o período pós-operatório apresentaram maior redução da massa corporal (LIVHITS *et al.*, 2010; EGBERTS *et al.*, 2012). No entanto, é importante notar que uma grande parte dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas (LIVHITS *et al.*, 2010; EGBERTS *et al.*, 2012) utilizaram questionários de auto-relato para determinar o nível de atividade física dos participantes. A grande subjetividade quanto à intensidade da atividade física realizada e o possível viés nas respostas dos questionários de auto-relato são as principais limitações desses estudos,

especialmente para a população obesa (LAMONTE; BLAIR, 2006; BOND *et al.*, 2010; BERGH *et al.*, 2017).

Deste modo, Bond *et al.* (2010) compararam alterações de AFMV antes e seis meses após a cirurgia bariátrica usando um instrumento de pesquisa de atividade física de auto-relato (Questionário de atividade física de Paffenbarger) com os dados obtidos utilizando o acelerômetro tria-xial. Os resultados alcançados no questionário de auto-relato mostraram um aumento de cinco vezes para AFMV pré-pós-cirurgia. Neste mesmo estudo, o acelerômetro detectou diminuições insignificantes na AFMV.

Dada a importância da AFMV, em oposição ao comportamento sedentário, para resultados de saúde e sucesso cirúrgico, são necessários métodos mais válidos para medir objetivamente as atividades físicas. Os acelerômetros triaxiais são dispositivos portáteis que medem diretamente a aceleração do movimento do corpo em três eixos (vertical, ântero-posterior e médio-lateral) (WESTERTERP, 2014). Esses dispositivos são capazes de quantificar a frequência, duração e intensidade das atividades físicas diária. Portanto, usando acelerometria triaxial, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos que investigaram as mudanças nos padrões de atividade física dos pacientes após a cirurgia bariátrica.

Metodologia

Estratégia de pesquisa

Os procedimentos de revisão seguiram as diretrizes dos Relatório de Itens para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (MOHER *et al.*, 2009). A pesquisa foi realizada em cinco base de dados eletrônicos (PubMed, Web of Science, Google Scholar, SPORTDiscus e Scopus) até dezembro de 2017, sem

restrições de idioma. Os termos utilizados para a pesquisa foram “bariatric surgery” AND [“physical activity” OR “sedentary behavior”] AND accelerometry. Após a exclusão de estudos duplicados, dois pesquisadores (CGRB e AHC) selecionaram os títulos e resumos para selecionar artigos relevantes para o tema deste estudo.

Critério de eleição

Os estudos foram elegíveis com base nos seguintes critérios de inclusão: (1) estudo prospectivo longitudinal; (2) publicado em revista científica revisada por pares; (3) incluíram indivíduos obesos ($IMC \geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$) submetidos à cirurgia bariátrica; (4) idade ≥ 18 anos; (5) usou acelerômetro triaxial para medir objetivamente atividades sedentárias ou atividades leves ou AFMV. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) resultados relatados apenas no período pré ou pós-cirurgia; (2) utilizou questionários de auto-relato para determinar padrões de atividades físicas; (3) análise de dados inferior a seis meses após a cirurgia; e (4) resumos de congressos e estudos não publicados. Os artigos de texto completo foram avaliados de forma independente pela elegibilidade por dois revisores (CGRB e AHC). O desacordo sobre a inclusão ou exclusão de estudos foi resolvido por consenso ou, se necessário, pela participação de um terceiro revisor (RV). Além disso, a lista de referência dos estudos elegíveis também foi analisada para identificar estudos potencialmente relevantes.

Extração de dados

Os mesmos dois revisores (CGRB e AHC) extraíram de forma independente os seguintes dados de cada estudo elegível: o sobrenome do primeiro autor; ano de publicação; país; número de sujeitos; sexo; idade no

período de pré-cirurgia, índice de massa corporal (IMC) pré-operatório; tipo de acelerômetro e local de uso; procedimento cirúrgico; tempo de análise e os dados. Além disso, os valores médio e desvio padrão das seguintes variáveis foram extraídos: atividade sedentária (min/dia ou %/ dia); atividade leve (min/dia ou %/ dia); e AFMV (min/dia ou %/ dia /e min/semana em sessão ≥ 10 min). Para os estudos que apresentaram dados apenas em forma de gráfico, os dados foram extraídos usando o programa WebPlotDigitizer -version 3.8. Os estudos que apresentaram os valores de resultado com erro padrão (EP) foram convertidos para desvio padrão (DP) de acordo com a fórmula: $DP = EP * \sqrt{N}$. O desacordo sobre a extração de dados foi resolvido por consenso.

Análise estatística

A meta-análise foi realizada usando o modelo de efeitos aleatórios para cada variável de resultado (atividade sedentária, atividade leve e AFMV) usando o software "Comprehensive Meta-analysis" versão 3.3.070 (Biostat Inc., Englewood, NJ, EUA). A diferença da média padronizada (DMP) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculada com a seguinte entrada de dados: média pré; desvio padrão pré (DP); média pós; DP pós; correlação pré-pós; e tamanho da amostra. Foi realizada uma análise de estudos de subgrupos para verificar a influência do tempo pós-cirurgia (seis a 11 meses ou ≥ 12 meses) nas atividades físicas. A correlação pré-pós foi estimada com a seguinte fórmula: $r = (DP^2_{pre} + DP^2_{pós} - DP^2_D) / 2 \times (DP_{pre} \times DP_{pós})$; onde DP é o desvio padrão, e DP_D é o desvio padrão do escore de diferença (pré para pós-cirurgia). DP_D foi estimado com a seguinte fórmula: $DP_D = \text{raiz quadrada} [(S^2_{pré} / n) + (S^2_{pós} / n)]$.

O limiar de magnitude adotado para interpretação dos dados de DMP foi: $\leq 0,19$ trivial; entre 0,20-0,59 pequeno; entre 0,60-1,19 moderado; entre 1,20-1,99 grande; e $\geq 2,00$ muito grande (HOPKINS *et al.*, 2009).

Heterogeneidade e risco de viés

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste de inconsistência I^2 . Valores de 25%, 50% e 75% foram considerados como indicadores de heterogeneidade baixa, moderada e alta, respectivamente. Foi realizada uma análise de sensibilidade, excluindo um estudo por vez, e o resultado foi examinado para garantir que os resultados não fossem simplesmente devido a um grande estudo ou a um estudo com um resultado extremo. Os estudos foram considerados influentes se a remoção resultou em uma mudança de DMP significativa ($p < 0,05$) para não significativa ($p > 0,05$).

5.4 Resultados

Seleção de estudo

A estratégia de busca identificou 2.423 registros nas bases de dados eletrônicas (PubMed, Web of Science, Google Scholar, SPORTDiscus e Scopus). Após uma revisão de títulos e resumos, 35 estudos foram selecionados para revisão de texto completo e de acordo com os critérios de inclusão / exclusão, 11 estudos foram considerados elegíveis. Os principais motivos de exclusão foram: dados de apenas pré-cirurgia ($n = 8$); dados de apenas pós-cirurgia ($n = 7$); acelerômetro bi-axial utilizado ($n = 2$); e variáveis não relevantes para o propósito do estudo ($n = 7$). Para a meta-análise, foram incluídos 10 estudos. O estudo de Babineau *et al.* (2015) não foi incluído na meta-análise por não informar os dados pertinentes (atividade sedentária, atividade leve e AFMV). Nos estudos de Creel *et al.* (2016) e Bond *et al.* (2017) foram incluídos na meta-

análise apenas os dados do grupo controle (cuidado padrão). A Figura 1 ilustra o fluxograma do processo de seleção de artigos para análise sistemática e meta-análise.

Características do estudo

As características gerais e os resultados de cada estudo elegível estão resumidos na Tabela 1. Os estudos (n = 11) foram publicados de 2010 a 2017 e incluíram um total de 375 indivíduos. Estes estudos foram realizados no Brasil (Crisp *et al.*, 2017), Canadá (Babineau *et al.*, 2015), EUA (Bond *et al.*, 2010; Creel *et al.*, 2016; Bond *et al.*, 2017; Wefers *et al.*, 2017), Suécia (Berglind *et al.*, 2015; Berglind *et al.*, 2015a; Berglind *et al.*, 2016; Sellberg *et al.*, 2017) e Inglaterra (Afshar *et al.*, 2017). A maioria dos estudos foram realizados em indivíduos do sexo feminino com idades entre 31 e 48 anos. Sete estudos avaliaram as mudanças das atividades físicas após a cirurgia de DGYR (Babibeau *et al.*, 2015; Berglind *et al.*, 2015; Berglind *et al.*, 2015a; Berglind *et al.*, 2016; Crisp *et al.*, 2017; Sellberg *et al.*, 2017; Wefers *et al.* 2017) e quatro estudos combinaram diferentes procedimentos cirúrgicos (Bond *et al.*, 2010; Creel *et al.*, 2016; Afshar *et al.*, 2017; Bond *et al.*, 2017). O intervalo de acompanhamento do período pré para o pós-cirúrgico variou de dois a 48 meses.

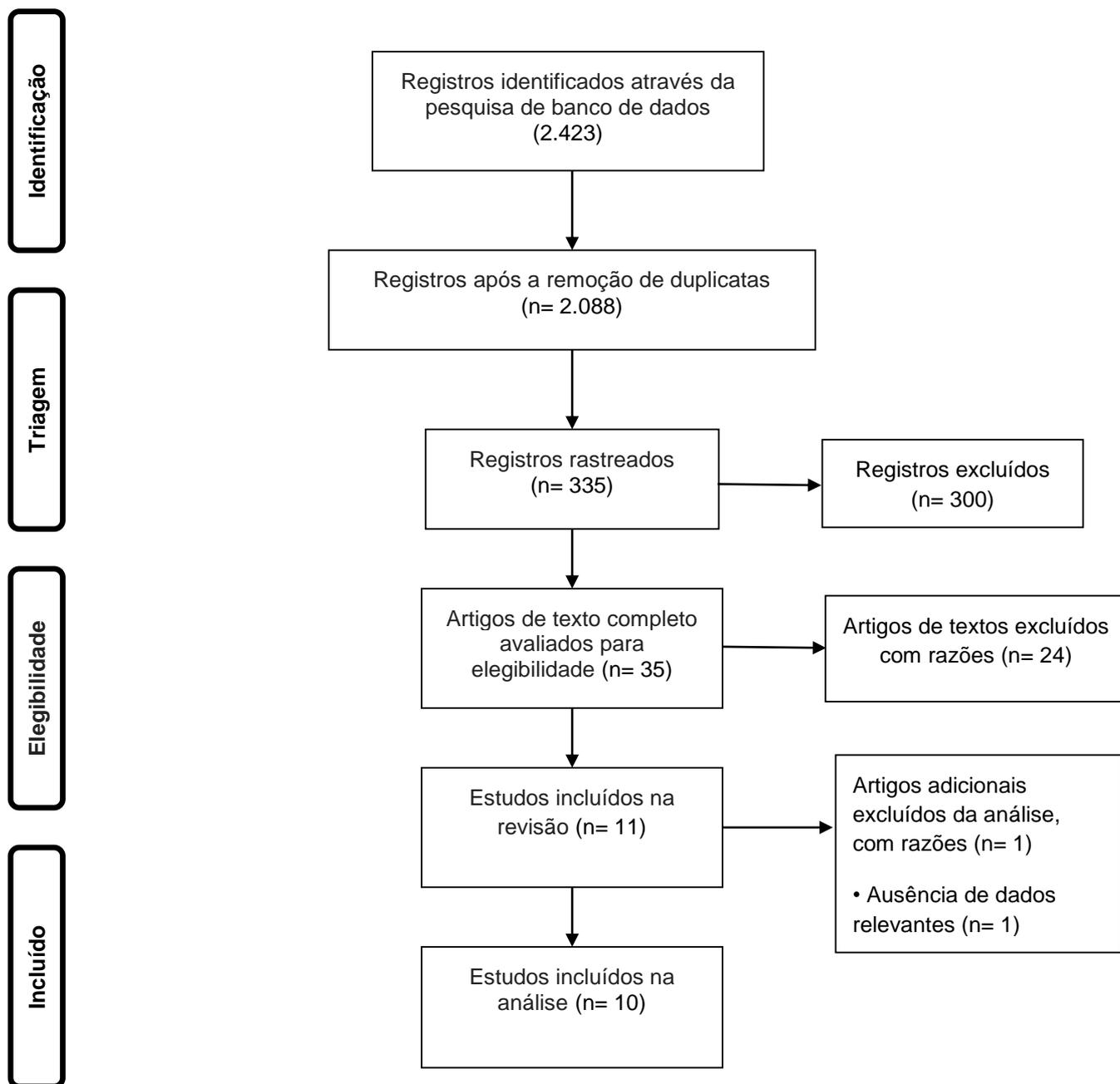


Figura 1- Fluxograma do processo de seleção de pesquisa e estudo

Tabela 1. Características dos estudos elegíveis na revisão

<i>Estudos</i>	<i>Sujeitos (sexo)</i>	<i>Idade (IMC)</i>	<i>Acelerômetro (local de uso)</i>	<i>Procedimento cirúrgico</i>	<i>Tempo de análise</i>	<i>Principais resultados (pré-pós-cirurgia)</i>
<i>Afshar et al. (2017)</i>	22 (72% feminino)	46 anos (41 kg/m ²)	Tri-axial GENEActiv (pulso)	77% BG; 18% GM; 5% BI	Pré e 6 meses após cirurgia	Sedentária (min/dia): ND Atividade leve (min/dia): ND AFMV (min/dia): ND AFMV sessão ≥10 min (min/semana): ND
<i>Babineau et al. (2015)</i>	17 (58,5% feminino)	46 anos (48 kg/m ²)	Tri-axial ActivPAL (coxa)	DGYR	Pré, 3 e 6 meses após cirurgia	Tempo sedentário: ND
<i>Berglind et al. (2016)</i>	43 (100% feminino)	39 anos (39 kg/m ²)	Tri-axial GT3X+ (quadril)	DGYR	Pré e 9 meses após cirurgia	Sedentária (min/dia): ND Atividade leve (min/dia): ND AFMV (min/dia): ND AFMV sessão ≥10 min (min/semana): ND

Continuação

*Berglind et al. (2015)*56
(100%
feminino)39 anos
(39 kg/m²)Tri-axial
GT3X+
(quadril)

DGYR

Pré e 9 meses
após cirurgiaSedentária (min/dia): ND
Atividade leve (min/dia): ND
AFMV (min/dia): ND
AFMV sessão ≥10 min (min/semana):
ND*Berglind et al. (2015a)*56
(100%
feminino)39 anos
(37 kg/m²)Tri-axial
GT3X+
(quadril)

DGYR

Pré e 9 meses
após cirurgiaSedentária (min/dia): ND
Atividade leve (min/dia): ND
AFMV (min/dia): ND
AFMV sessão ≥10 min (min/semana):
ND*Bond et al. (2017)*14
(78,6%
feminino)48 anos
(46 kg/m²)Tri-axial
SenseWear
Armband
(braço)50% DGYR;
44% BG;
6% GM.Pré e 6 meses
após cirurgia

AFMV (min/dia): ↑

Continuação

<i>Bond et al. (2010)</i>	20 (85% feminino)	47 anos (50 kg/m ²)	Tri-axial RT3 (cintura)	65% BGAL; 35% BG	Pré e 6 meses após cirurgia	AFMV sessão ≥10 min (min/semana): ND
<i>Creel et al. (2016)</i>	33 (84% feminino)	44 anos (47 kg/m ²)	Tri-axial GT3X (quadril)	DGYR GM BG	Pré, 2, 4, e 6 meses após cirurgia	6 meses: Sedentária (min/dia); ND 6 meses: Atividade leve (min/dia); ND 6 meses: AFMV (min/dia); ↑ 6 meses: AFMV sessão ≥10 min (min/semana); ↑
<i>Crisp et al. (2017)</i>	34 (100% feminino)	31 anos (44 kg/m ²)	Tri-axial GT3X+ (cintura)	DGYR	Pré, 6 e 12 meses após cirurgia	6 meses: Sedentária (%); ND 6 meses: Atividade leve (%); ND 6 meses: AFMV (%); ↑ 6 meses: AFMV sessão ≥10 min (min/semana); ND 12 meses: Sedentária (%); ND 12 meses: Atividade leve (%); ND 12 meses: AFMV (%); ND 12 meses: AFMV sessão ≥10 min (min/semana): ND

Continuação

<i>Sellberg et al. (2017)</i>	30	38 anos (39 kg/m ²)	Tri-axial GT3X+ (quadril)	DGYR	Pré, 9 e 48 meses após cirurgia	9 meses: Sedentária (min/dia); ND 48 meses: Sedentária (min/dia); ND 9 meses: Atividade leve (min/dia); ND 48 meses: Atividade leve (min/dia); ND 9 meses: AFMV (min/dia); ND 48 meses: AFMV (min/dia); ND
<i>Wefers et al. (2017)</i>	50 (86% feminino)	42 anos (38 kg/m ²)	Tri-axial SenseWear Pro Armband (braço)	DGYR	Pré e 9 meses após cirurgia	Sedentária (min/dia): ↓ Atividade leve (min/dia): ↑ AFMV (min/dia): ↑

Legenda: IMC = índice de massa corporal; BG = bypass gástrico; GM = gastrectomia manga; BI = balão intragástrico; ND = não diferença em relação aos valores pré cirurgia; DGYR = derivação gástrica em Y de Roux; ↑ = aumento em relação aos valores pré-cirurgia; BGAL = banda gástrica ajustável por laparoscopia; ↓ = diminuição em relação aos valores pré-cirurgia.

Meta-Análise

Oito estudos que avaliaram as alterações nas atividades sedentária e leve pré para pós-cirurgia foram incluídos na meta-análise, resultando em 10 artigos incluídos na revisão com 390 sujeitos. No estudo de Crisp *et al.* (2017), os dados foram incluídos no período de seis e 12 meses após a cirurgia. O estudo de Sellberg *et al.* (2017) apresentaram dados de nove e 48 meses após a cirurgia. Em geral, a meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios não indicou mudanças significativa nas atividades sedentárias (DMP = -0.055; IC 95% -0.149 a 0.040; $p = 0.260$) e atividades leves por dia (DMP = 0.020; IC 95% -0.095 a 0,134; $p = 0,737$) pós-cirurgia bariátrica. A análise de subgrupos também não mostrou efeito significativo nas atividades sedentária e leve nos períodos de seis a 11 meses pós-cirurgia e ≥ 12 meses pós cirurgia. As análises de sensibilidade mostraram que os resultados da atividade sedentária e da atividade leve não foram afetados por nenhum estudo em particular. As Figuras 2A e 2B mostram as mudanças na atividade sedentária e leve por meio do gráfico em floresta (*forest plot*) respectivamente.

Oito estudos avaliando as mudanças de AFMV por dia pré para pós-cirurgia foram incluídos na meta-análise, resultando em 11 medidas de resultado em 404 sujeitos. Crisp *et al.* (2017) apresentaram os dados de seis e 12 meses após a cirurgia e Sellberg *et al.* (2017) de nove e 48 meses após a cirurgia. No geral, a cirurgia bariátrica favorece um aumento na AFMV, com valores de DMP de 0,133 (IC 95%: 0,040 a 0,226; $p = 0,005$). Foram incluídos na meta-análise seis estudos que avaliam as alterações de AFMV em sessão ≥ 10 min por semana pré para pós-cirurgia, resultando em oito medidas de resultado em 300 sujeitos. Crisp *et al.* (2017) apresentaram dados de seis e 12 meses após a

cirurgia. No geral, a AFMV em sessão ≥ 10 min por semana também aumentou após a cirurgia, com valores de DMP de 0,066 (IC 95%: 0,039 a 0,093; $p = 0,000$). A análise de subgrupos mostrou aumento de AFMV por dia no período de seis a 11 meses pós cirurgia (DMP = 0,297, IC 95%: 0,076 a 0,519; $p = 0,008$) e aumento de AFMV em sessão ≥ 10 min por semana no período ≥ 12 meses após a cirurgia (DMP = 0,064, IC 95%: 0,037 a 0,091; $p = 0,000$). Foi observada uma alta heterogeneidade na análise geral ($I^2 = 97,0\%$ -95,6%, $p < 0,05$) e nas análises de subgrupos. As análises de sensibilidade mostraram que os resultados da AFMV não foram afetados por nenhum estudo particular. As Figuras 3A e 3B mostram gráfico em floresta (*forest plot*) das mudanças em AFMV por dia e sessão ≥ 10 min por semana, respectivamente.

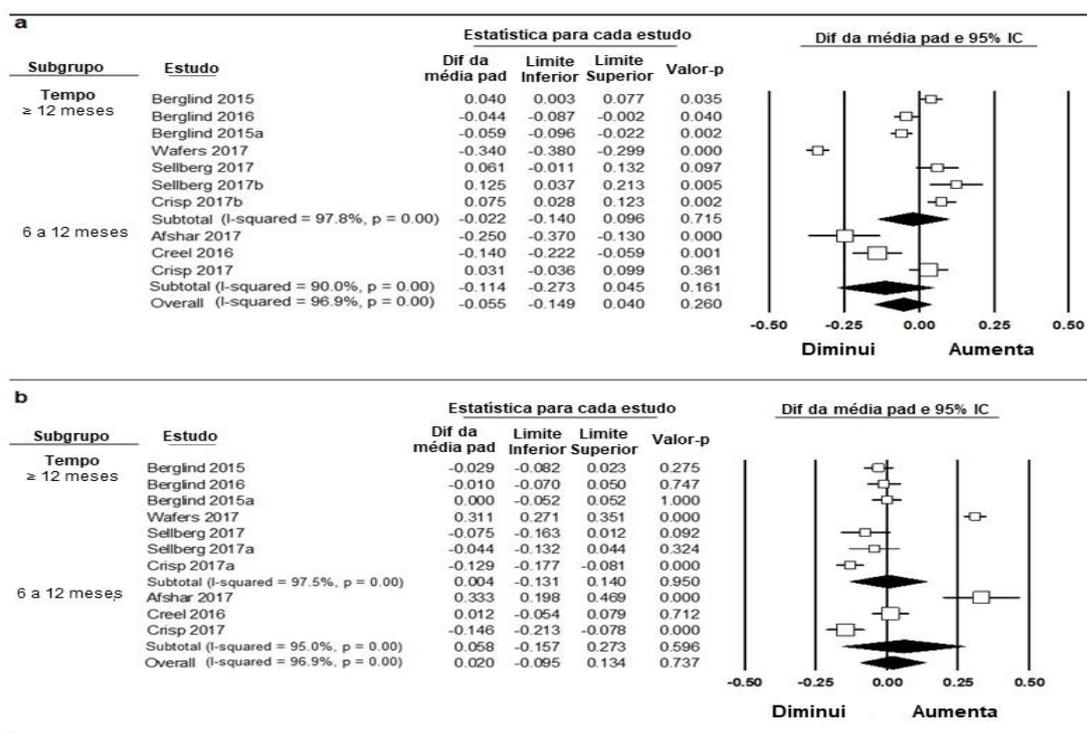


Figura 2. Gráfico em floresta (*forest plot*) da diferença da média padronizada com intervalos de confiança (IC) de 95% relativo as alterações pré e pós-cirurgia sobre (a) atividade sedentária e (b) atividade leve. O tamanho dos quadrados representados reflete o peso relativo de cada estudo. As linhas horizontais indicam IC 95%. Os diamantes representam a diferença da média ponderada para o tempo de cirurgia e para análise geral.

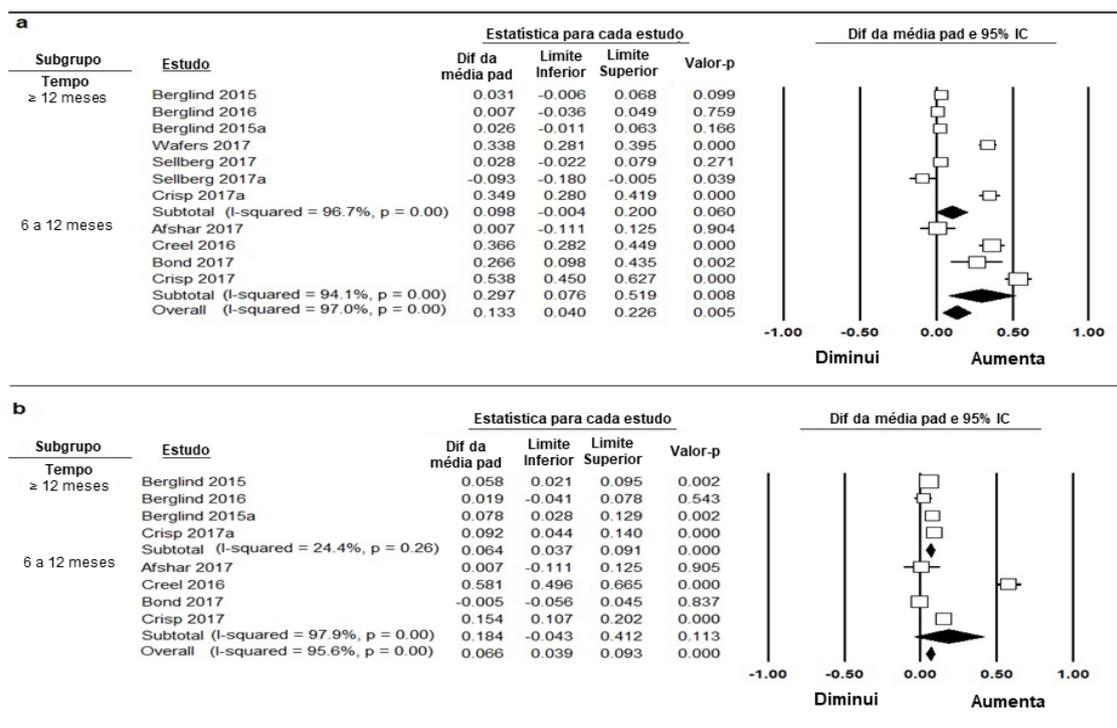


Figura 3. Gráfico em floresta (*forest plot*) da diferença da média padronizada com 95% IC relativo as alterações pré e pós cirurgia em (a) AFMV por dia e (b) AFMV em sessão ≥ 10 min. O tamanho dos quadrados representados reflete o peso relativo de cada estudo. As linhas horizontais indicam intervalo de confiança (IC) de 95%. Os diamantes representam a média ponderada para o tempo de cirurgia e para análise geral.

DISCUSSÃO

Para o nosso conhecimento, esta é a primeira meta-análise de estudos retrospectivos que investigou as alterações nos padrões de atividades físicas avaliadas por acelerometria triaxial após cirurgia bariátrica. Nossos principais achados indicam que a cirurgia bariátrica tem um efeito trivial positivo na AFMV (por dia e em sessões ≥ 10 min por semana), sem alterações nas atividades sedentárias e leves. A análise do subgrupo no período pós-cirurgia também não mostrou alterações significativas nas atividades sedentárias e leves por dia. No entanto, a cirurgia bariátrica teve um efeito pequeno na AFMV por dia no período de 6 a 11 meses após a cirurgia e um efeito trivial na AFVM em sessões ≥ 10 min por semana em ≥ 12 meses após a cirurgia.

Os indivíduos com obesidade mórbida podem apresentar várias barreiras físicas, incluindo problemas relacionados à saúde, tais como: limitações físicas, cansaço e dores no corpo (MCINTOSH; HUNTER; ROYCE, 2016; ZABATIERO *et al.*, 2016; ZABATIERO *et al.*, 2017). Conseqüentemente, eles apresentaram menor AFMV ao longo do dia em comparação aos indivíduos eutróficos (BOND *et al.*, 2010). Por outro lado, estudos observacionais indicam que a perda de peso após a cirurgia bariátrica está associada à melhora nos sintomas da fibromialgia (SABER *et al.*, 2008), artrite (AHRONI; MONTGOMERY; WATKINS, 2005) e dores nas articulações do joelho (PELTONEN; LINDROOS; TORGERSON, 2003; KORENKOV *et al.*, 2007), quadril e tornozelo (PELTONEN; LINDROOS; TORGERSON, 2003); fatores que podem favorecer o aumento da atividade física.

No entanto, a meta-análise geral mostrou que a cirurgia bariátrica tem apenas um aumento trivial na AFMV (por dia e na sessão ≥ 10 min por semana), sem afetar o tempo gasto em atividades sedentárias e leves. Portanto, os resultados dessa revisão reforçam que a perda de peso após a cirurgia não favorece significativamente as mudanças nas atividades físicas diárias *per se*, e a quantidade de alterações na AFMV não pode ser considerada suficiente para proporcionar importantes benefícios à saúde em pacientes bariátricos.

Nos candidatos à cirurgia bariátrica, muitas barreiras de atividade física (como falta de motivação e tempo, fatores ambientais, suporte social e falta de recursos) não estão relacionadas à obesidade (ZABATIERO *et al.*, 2016; ZABATIERO *et al.*, 2017). Isso pode explicar por que a cirurgia bariátrica e a perda de peso têm apenas um efeito trivial (*effect size* : $\leq 0,19$) sobre AFMV e nenhum efeito no comportamento sedentário. Assim, intervenções

comportamentais mais específicas com foco sobre as barreiras não relacionadas a obesidade devem ser consideradas para aumentar a AFMV de forma mais efetiva e para reduzir o comportamento sedentário.

Em suporte a isso, Bond *et al.* (2017) realizaram um estudo randomizado controlado em candidatos de cirurgia bariátrica mostrando que o aconselhamento de atividade física presencial foi mais eficaz na promoção da AFMV e no número de passos do que no grupo controle com cuidados padrão, e essas mudanças foram mantidas 6 meses após a cirurgia bariátrica. Tal fato, indica que os pacientes bariátricos precisam estar melhor informados sobre a importância de reduzir atividades sedentárias e aumentar o nível de atividade física.

O ponto forte desta revisão sistemática é que todos os estudos incluídos avaliaram os parâmetros de atividade física (atividades sedentárias, atividades leves e AFMV) usando um acelerômetro triaxial. Por outro lado, houve várias limitações que devem ser destacadas. Primeiro, houve significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos. Isso não foi surpreendente, uma vez que a atividade física diária é o componente mais variável do gasto energético total entre os indivíduos e os estudos foram realizados em diferentes países. Outras fontes de heterogeneidades incluem as diferenças nas características do paciente (por exemplo, gênero, idade e IMC inicial), tipo de procedimento cirúrgico (predominantemente restritivo, malabsortivo e misto restritivo/malabsortivo) e tempo de análise pós-cirurgia.

Em segundo lugar, não incluímos na análise os dados de atividade física menor que 6 meses pós-cirurgia. Apenas dois estudos avaliaram este período (BABINEAU *et al.*, 2015, CREEL *et al.*, 2016), momento em que a dieta

é mais restritiva e há uma perda acentuada no peso corporal. Em adição, apenas um estudo avaliou as atividades físicas por acelerômetro triaxial em um período de tempo superior a 12 meses (SELBERG *et al.*, 2017). Assim, são necessários mais estudos para investigar as mudanças nos padrões físicos a longo prazo após a cirurgia bariátrica.

Em conclusão, a cirurgia bariátrica resultou apenas em um efeito trivial (*effect size*: $\leq 0,19$) nas alterações das AFMV após a perda de peso corporal, não influenciando o comportamento sedentário. Sugere-se que os pacientes bariátricos sejam orientados sobre a importância de reduzir atividades sedentárias e aumentar o nível de atividade física.

REFERÊNCIAS

- ABALLAY, L. R., EYNARD, A. R.; DIAZ, M. P.; NAVARRO, A.; MUNOZ, S. E. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. **Nutrition reviews**, v. 71, n. 3, p. 168-179, 2013.
- AFSHAR, S., SEYMOUR, K., KELLY, S. B., WOODCOCK, S., HEES, V. T. Changes in physical activity after bariatric surgery: using objective and self-reported measures. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 3, p. 474-483, 2017.
- AHRONI, J. H., MONTGOMERY, K. F., WATKINS, B. M. Laparoscopic adjustable gastric banding: weight loss, co-morbidities, medication usage and quality of life at one year. **Obesity surgery**, v. 15, n. 5, p. 641-647, 2005.
- AINSWORTH, B., CAHALIN, L., BUMAN, M., ROSS, R. The current state of physical activity assessment tools. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 57, n. 4, p. 387-395, 2015.
- ANDREU, A., MOIZÉ, V., RODRÍGUEZ, L., FLORES, L., VIDAL, J. Protein intake, body composition, and protein status following bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 20, n. 11, p. 1509-1515, 2010.
- ARTERBURN, D. E., MACIEJEWSKI, M. L., TSEVAT, J. Impact of morbid obesity on medical expenditures in adults. **International journal of obesity**, v. 29, n. 3, p. 334, 2005.
- BABINEAU, O., CARVEN, T. E., REID, R. E. R., CHRISTOU, N. V., ANDERSEN, R. E. Objectively monitored physical activity and sitting time in bariatric patients pre-and post-surgery. **J Obes Bariatrics**, v. 2, n. 2, p. 1-5, 2015.
- BAENA, C. P. Revisão sistemática e metanálise: padrão ouro de evidência? **Revista Médica da UFPR**, v. 1, n. 2, p. 70-73, 2014.
- BAHIA, L., COUTINHO, E. S, BARUFALDI, L. A, ABREU, G.D.E. A, MALHÃO, T. A, DE SOUZA C. P., ARAUJO, D. V. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC public health**, v. 12, n. 1, p. 440, 2012.

BARNES, J., BEHRENS, T. K., BENDEN, M. E., BIDDLE, S., BOND, D., BRASSARD, P. *et al.* Letter to the Editor: Standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". **Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme**, v. 37, n. 3, p. 540-542, 2012.

BARTSCH, M., LANGENBERG, S., GRUNER-LABITZKE, K., SCHULZE, M., KÖHLER, H., CROSBY, R. D., MARSCHOLLEK, M., DE ZWAAN, M., MÜLLER, A. Physical activity, decision-making abilities, and eating disturbances in pre-and postbariatric surgery patients. **Obesity surgery**, v. 26, n. 12, p. 2913-2922, 2016.

BASTOS, E. C., BARBOSA, E. M., SORIANO, G. M., DOS SANTOS, E. A., VASCONCELOS, S.M. Determinants of weight regain after bariatric surgery. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 26, p. 26-32, 2013.

BAUMAN, A. E., REIS, R. S., SALLIS, J. F., WELLS, J. C., LOOS, R. J., MARTIN, B. W. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? **The lancet**, v. 380, n. 9838, p. 258-271, 2012.

BAZZOCCHI, A., PONTI, F., CARIANI, S., DIANO, D., LEURATTI, L., ALBISINNI, U., MARCHESINI, G., BATTISTA, G. Visceral fat and body composition changes in a female population after RYGBP: a two-year follow-up by DXA. **Obesity surgery**, v. 25, n. 3, p. 443-451, 2015.

BECKMAN, L., EARTHMAN, C. Nutritional implications of bariatric surgery and the role of registered dietitians. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 113, n. 3, p. 398-399, 2013.

BELLE, S. H., BERK, P. D., COURCOULAS, A. P., FLUM, D. R., MILES, C. W., MITCHELL, J. E., PORIES, W. J., WOLFE, B. M., YANOVSKI, S. Z. Safety and efficacy of bariatric surgery: Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 3, n. 2, p. 116-126, 2007.

BERGH, I., KVALEM, I. L., MALA, T., HANSEN, B. H., SNIEHOTTA, F. F. Predictors of Physical Activity After Gastric Bypass—a Prospective Study. **Obesity Surgery**, v.27, n. 8, p. 2050-2057, 2017.

BERGLIND, D., WILMER, M., ERIKSSON, U., THORELL, A., SUNDBOM, M., UDDÉN, J., RAOOF, M., HEDBERG, J., TYNELIUS, P., NASLUND, E., RASMUSSEN, F. Longitudinal Assessment of Physical Activity in Women Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obesity Surgery**. v.25, n.1, p.119-125, 2015a.

BERGLIND, D., WILLMER, M., TYNELIUS, P., GHADERI, A., NASLUND, E., RASMUSSEN, F. Women undergoing roux-en-Y gastric bypass surgery: family resemblance in pre-to postsurgery physical activity and sedentary behavior in children and spouses. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 3, p. 690-696, 2015b.

BERGLIND, D., WILLMER, M., TYNELIUS, P., GHADERI, A., NASLUND, E., RASMUSSEN, F. Accelerometer-measured versus self-reported physical activity levels and sedentary behavior in women before and 9 months after roux-en-Y gastric bypass. **Obesity Surgery**. v.26, n.7, p.1463-1470, 2016.

BLAIR, S. N. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. **British journal of sports medicine**, v. 43, n. 1, p. 1-2, 2009.

BLOMAIN, E. S., DIRHAN, D.A., VALENTINO, M.A., KIM, G. W., WALDMAN, S. A. Mechanisms of weight regain following weight loss. **ISRN obesity**, v. 16, n. 2013, p 1-7, 2013.

BLÜHER, M. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Are metabolically healthy obese individuals really healthy? **European journal of endocrinology**, v. 171, n. 6, p. R209-R219, 2014.

BOND, D. S., JAKICIC, J. M., UNICK, J. L., VITHIANANTHAN, S., POHL, D., ROYE, G. D., RYDER, B. A., SAX, H. C., WING, R. R. Pre-to Postoperative Physical Activity Changes in Bariatric Surgery Patients: Self Report vs. Objective Measures. **Obesity**, v. 18, n. 12, p. 2395-2397, 2010.

BOND, D. S., RAYNOR, H. A., THOMAS, J. G., UNICK, J., WEBSTER, J., RYDER, B., VITHIANANTHAN, S. Greater Adherence to Recommended Morning Physical Activity is Associated With Greater Total Intervention-Related Physical Activity Changes in Bariatric Surgery Patients. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 14, n. 6, p. 492-498, 2017.

BOOTH, F. W., ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p.1143-1211, 2012.

BOUCHARD, C., BLAIR, S. N. KATZMARZYK, P. T. Less sitting, more physical activity, or higher fitness? In: **Mayo Clinic Proceedings**. v. 90, n. 11. p. 1533-1540. Elsevier, 2015.

BUCHWALD, H., BUCHWALD, J. N., MCGLENNON, T. W. Systematic review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 24, n. 9, p. 1536-1551, 2014.

BUEHLER, A. M., FIGUEIRÓ, M. F., CAVALCANTI, A. B., BERWANGER, O. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. **Brasília: Ministério da Saúde**. [Sd]. Disponível em:< <http://200.214>, v. 130, p. 3-5, 2012.

BULT, M. J. F, VAN DALEN, T., MULLER, A. F. Surgical treatment of obesity. **European Journal of Endocrinology**, v. 158, n. 2, p. 135-145, 2008.

BURGOS, M. G. **Nutrição em cirurgia bariátrica**. Editora Rubio, 2011.

BUTTE, N. F., EKELUND, U., WESTERTERP, K. R. Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 44, n. 1S, p. S5-S12, 2012.

CANELLA, D. S.; NOVAES, H. M. D; LEVY, R. B. Medicine expenses and obesity in Brazil: an analysis based on the household budget survey. **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 54, 2016.

CAREY, D. G., PLIEGO, G., RAYMOND, R. L. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. **Obesity surgery**, v. 16, n. 12, p. 1602-1608, 2006.

CARRASCO, F., PAPAPIETRO, K., CSENDES, A., SALAZAR, G., ECHENIQUE, C., LISBOA, C., DÍAZ, E., ROJAS, J. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 17, n. 5, p. 608, 2007.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL (2009). Disponível em:<<http://www.centrocochranedobrasil.org.br/institucional.html>> Acesso em: 03 dez. 2017.

CHANG, S., STOLL, C. R. T., SONG, J. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. **JAMA surgery**, v. 149, n. 3, p. 275-287, 2014.

CHAU, J. Y., GRYNSEIT, A., MIDTHJELL, K., HOLMEN, J., HOLMEN, T. L., BAUMAN, A. E., VAN DER PLOEG, H. P. Sedentary behaviour and risk of mortality from all-causes and cardiometabolic diseases in adults: evidence from the HUNT3 population cohort. **Br J Sports Med**, p. bjsports-2012-091974, 2013a.

CHAU, J. Y., GRUNSEIT, A. C., CHEY, T., STAMATAKIS, E., BROWN, W. J., MATTHEWS, C. E., BAUMAN, A. E., HIDDE, P., PLOEG, V. D. Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e80000, 2013b.

CHAU, J. Y., GRUNSEIT, A., MIDTHJELL, K., HOLMEN, J., HOLMEN, T. L., BAUMAN, A. E., VAN DER PLOEG, H. P. Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults. Results from the HUNT Study, Norway. **Journal of science and medicine in sport**, v. 17, n. 1, p. 78-84, 2014.

CHRISTOU, N., EFTHIMIOU, E. Five-year outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a comprehensive bariatric surgery program in canada. **Canadian Journal of Surgery**, v. 52, n. 6, p. E249, 2009.

CIANGURA, C., BOUILLLOT, J., LLORET-LINARES, C., POITOU, C., VEYRIE, N., BASDEVANT, A., OPPERT, J. Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. **Obesity**, v. 18, n. 4, p. 760-765, 2010.

COEN, P. M.; GOODPASTER, B. H. A role for exercise after bariatric surgery? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 1, p. 16-23, 2016.

COHEN, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. **New York, NY: Routledge Academic**, 1988.

COLOMBO, C. M., MACEDO, R. M., FERNANDES-SILVA, M., CAPORAL, A. M., STINGHEN, A. E., COSTANTINI, C. R., BAENA, C. P., GUARITA-SOUZA, L. C., FARIA-NETO, J. R. Short-term effects of moderate intensity physical activity in patients with metabolic syndrome. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 11, n. 3, p. 324-330, 2013.

COLQUITT, J. L., PICKETT, K., LOVEMAN, E., FRAMPTON, G. K. Surgery for weight loss in adults. **The Cochrane Library**, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM), resolução CFM nº 2.131/2015. Disponível em: < <http://www.portalmedico.org.br>> Acesso em: 20 jun. 2017.

CORDEIRO, A. M., OLIVEIRA, G. M., RENTERÍA, J. M., GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Comunicação científica**, v. 34, n. 6, p.428-431, 2007.

CREEL, D. B., SCHUH, L. M., REED, C. A., GOMEZ, A. R., HURST, L. A., STOTE, J., CACU, B. M. A randomized trial comparing two interventions to increase physical activity among patients undergoing bariatric surgery. **Obesity**, v. 24, n. 8, p. 1660-1668, 2016.

CRISP, A. H., VERLENGIA, R., OLIVEIRA, M. R. M. LIMITAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DO EQUIVALENTE METABÓLICO (MET) PARA ESTIMATIVA DO GASTO ENERGÉTICO EM ATIVIDADES FÍSICAS. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 148-153, 2014.

CRISP, A. H., VERLENGIA, R., RAVELLI, M. N., JUNIOR, I. R., DE OLIVEIRA, M. R. M. Changes in Physical Activities and Body Composition after Roux-Y Gastric Bypass Surgery. **Obesity surgery**, p. 1-7, 2017.

DA CUNHA, A. C. P. T., PIRES NETO, C. S., DA CUNHA JÚNIOR, A. T. Indicadores de obesidade e estilo de vida de dois grupos de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. **Fitness & Performance Journal**, v. 5, n. 3, 2006.

DAVIS, J. C. VERHAGEN, E., BRYAN, S., LIU-AMBROSE, T., BORLAND, J., BUCHNER, D., HENDRIKS, M. R., WEILER, R., MORROW, J. R., VAN MECHELEN, W., BLAIR, S. N., PRATT, M., WINDT, J., AL-TUNAJI, H., MACRI, E., KHAN, K. M. 2014 consensus statement from the first Economics of Physical Inactivity Consensus (EPIC) conference (Vancouver). **Br J Sports Med**, v. 48, n. 12, p. 947-951, 2014.

DE LORENZO, A., SOLDATI, L., SARLO, F., CALVANI, M., DI LORENZO, N., DI RENZO, L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 2, p. 681, 2016.

DE MATTOS ZEVE, J. L., NOVAIS, P. O., DE OLIVEIRA JÚNIOR, N. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. **Ciência Saúde**, v. 5, n. 2, p. 132-40, 2012.

DE OLIVEIRA, M. L., SANTOS, L. M. P., DA SILVA, E. N. Direct healthcare cost of obesity in Brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0121160, 2015.

DE REZENDE, L. F. M., RABACOW, F. M., VISCONDI, J. Y. K., LUIZ, O. C., MATSUDO, V. K. R., LEE, I. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases and life expectancy in Brazil. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 12, n. 3, p. 299-306, 2015.

DE SOUSA, M. R., RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

DING, D., LAWSON, K. D., KOLBE-ALEXANDER, T. L., FINKELSTEIN, E. A., KATZMARZYK, P. T., VAN MECHELEN, W., PRATT, M. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1311-1324, 2016.

DIXON, J. B., ZIMMET, P.; ALBERTI, K.G.; RUBINO, F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. **Diabetic medicine**, v. 28, n. 6, p. 628-642, 2011.

DOBBS, R., SAWERS, C., THOMPSON, F., MANYIKA, J., WOETZEL, J. R., CHILD, P., MCKENNA, S., SPATHAROU, A. **Overcoming obesity: an initial economic analysis**. McKinsey Global Institute, 2014.

DOMIENIK-KARŁOWICZ, J., RYMARCZYK, Z., DZIKOWSKA-DIDUCH, O., LISIK, W., CHMURA, A., DEMKOW, U., PRUSZCZYK, P. Emerging markers of atherosclerosis before and after bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 25, n. 3, p. 486-493, 2015.

DOS SANTOS, E. J. F., CUNHA, M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: Estratégias metodológicas. **Millenium**, n. 44, p. 85-89, 2013.

EGBERTS, K., BROWN, W. A., BRENNAN, L., O'BRIEN, P. E. Does exercise improve weight loss after bariatric surgery? A systematic review. **Obesity surgery**, v. 22, n. 2, p. 335-341, 2012.

EKELUND, U., STEENE-JOHANNESSE, J., BROWN, W. J., FAGERLAND, M. W., OWEN, N., POWELL, K. E., BAUMAN, A., LEE, I. M. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1302-1310, 2016.

FANDIÑO, J., BENCHIMOL, A. K., COUTINHO, W. F., APPOLINÁRIO, J. C. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 26, n. 1, p. 47-51, 2004.

FARIA, S. L., BUFFINGTON, C., CARDEAL, M. A., GOUVÊA, H. R. Energy expenditure before and after Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 22, n. 9, p. 1450-1455, 2012.

FERRAZ, E. M., MARTINS FILHO, E. D. Cirurgia bariátrica: indicação e importância do trabalho multidisciplinar. **Einstein**, v. 4, n. 1, p. S71-2, 2006.

FRADE, R. D.; NOVAES, J. S.; NOVAES, G. S.; REIS, V. M. Obesidade. In: **Grupos especiais: avaliação, prescrição e emergências clínicas em atividades físicas**. São Paulo: Ícone, p. 81, 2011.

GARBER, C. E., BLISSMER B., DESCHENES, M. R., FRANKLIN, B. A., LAMONTE, M. J., LEE, I. M., NIEMAN, D. C., SWAIN, D. P. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GARRIDO JUNIOR, A. B. Cirurgia em obesos mórbidos: experiência pessoal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 106-110, 2000.

GOPALAKRISHNAN, S., GANESHKUMAR, P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. **Journal of family medicine and primary care**, v. 2, n. 1, p. 9, 2013.

GOULARTE KNUTH, A., MALTA, D. C., DUMITH, S. C., PEREIRA, C. A., MORAIS NETO, O. L., TEMPORÃO, J. G., PENNA, G., HALLAL, P. C. Prática de atividade física e sedentarismo em brasileiros: resultados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2008. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 9, 2011.

GUALANO, B., TINUCCI, T. Physical inactivity, exercise and chronic diseases. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 25, n. SPE, p. 37-43, 2011.

HALLAL, P. C., ANDERSEN, L. B., BULL, F. C., GUTHOLD, R., HASKELL, W., EKELUND, U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **The lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247-257, 2012.

HAMMOND, R. A., LEVINE, R. The economic impact of obesity in the United States. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 3, p. 285-295, 2010.

HASKELL, W. L., LEE, I. M., PATE, R.R, POWELL, K. E., BLAIR, S. N., FRANKLIN, B. A., MACERA, C. A., HEATH, G. W., THOMPSON, P. D., BAUMAN, A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1081, 2007.

HERRING, L. Y., STEVINSON, C., DAVIES, M. J., BIDDLE, S., JH., SUTTON, C., BOWREY, D., CARTER, P. Changes in physical activity behaviour and physical function after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 17, n. 3, p. 250-261, 2016.

HIGGINS, J., GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. John Wiley; Sons, 2011.

HILL, J. O., WYATT, H. R., PETERS, J. C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126-132, 2012.

HILLS, A. P., MOKHTAR, N., BYRNE, N. M. Assessment of physical activity and energy expenditure: an overview of objective measures. **Frontiers in nutrition**, v. 1, 2014.

HRUBY, A.; HU, F. B. The epidemiology of obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673, 2015.

HOPKINS, G. W., MARSHALL, W. S., BATTERHAM, M. A., HANIN J. Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 41, n. 1, p. 3-12, 2009.

IANNELLI, A., MARTINI, F., RODOLPHE, A., SCHNECK, A., GUAL, P., TRAN, A., HÉBUTERNE, X., GUGENHEIM, J. Body composition, anthropometrics, energy expenditure, systemic inflammation, in premenopausal women 1 year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surgical endoscopy**, v. 28, n. 2, p. 500-507, 2014.

IMPELLIZZERI, F. M., BIZZINI, M. Systematic review and meta-analysis: A primer. **International journal of sports physical therapy**, v. 7, n. 5, p. 493, 2012.

JACOBI, D., CIANGURA, C., COUET, C., OPPERT, J. M. Physical activity and weight loss following bariatric surgery. **Obesity reviews**, v. 12, n. 5, p. 366-377, 2011.

JOSBENO, D. A. KALARCHIAN, M., SPARTO, P. J., OTTO, A. D., JAKICIC, J. M. Physical activity and physical function in individuals post-bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 21, n. 8, p. 1243-1249, 2011.

KATZMARZYK, P. T., LEON, A. S., WILMORE, J. H., SKINNER, J. S., RAO, D. C., RANKINEN, T., BOUCHARD, C. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 10, p. 1703-1709, 2003.

KHWAJA, H. A., BONANOMI, G. Bariatric surgery: techniques, outcomes and complications. **Current anaesthesia & critical care**, v. 21, n. 1, p. 31-38, 2010.

KING, W. C., HSU, J. Y., BELLE, S. H., COURCOULAS, A. P., EID, G. M., FLUM, D. R., MITCHELL, J. E., PENDER, J. R., SMITH, M. D., STEFFEN, K. J., WOLFE, B. M. Pre-to postoperative changes in physical activity: report from the longitudinal assessment of bariatric surgery-2 (LABS-2). **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 8, n. 5, p. 522-532, 2012.

KING, W. C., BOND, D. S. The importance of pre and postoperative physical activity counseling in bariatric surgery. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 41, n. 1, p. 26, 2013.

KOHL, H. W., CRAIG, C. L., LAMBERT, E. V., INOUE, S., ALKANDARI, J. R., LEETONGIN, G., KAHLMEIER, S. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 294-305, 2012.

KORENKOV, M., SAUERLAND, S., JUNGINGER, T. Surgery for obesity. **Current opinion in gastroenterology**, v. 21, n. 6, p. 679-683, 2005.

KOSTER, A., CASEROTTI, P. PATEL, K. V., MATTHEWS, C. E., BERRIGAN, D., VAN DOMELEN, D. R., BRYCHTA, R. J., CHEN, K. Y., HARRIS, T. B. Association of sedentary time with mortality independent of moderate to vigorous physical activity. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. e37696, 2012.

LAHERA, V., DE LAS HERAS, N., LÓPEZ-FARRÉ, A., MANUCHA, W., FERDER, L. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. **Current hypertension reports**, v. 19, n. 2, p. 11, 2017.

LAMONTE, M. J., BLAIR, S. N. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and adiposity: contributions to disease risk. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 9, n. 5, p. 540-546, 2006.

LE ROUX, C. W., AYLWIN, S. J., R BATTERHAM, R. L., BORG, C. M., COYLE, F., PRASAD, V., SHUREY, S., GHATEI, M. A., PATEL, A. G., BLOOM, S. R. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. **Annals of surgery**, v. 243, n. 1, p. 108, 2006.

LECUBE, A., MONEREO, S., RUBIO, M. A., MARTÍNEZ-DE-ICAYA, P., MARTÍ, A., SALVADOR, J., MASMIQUEL, L., GODAY, A., BELLIDO, D., LURBE, E., GARCÍA-ALMEIDA, J. M., TINAHONES, F. J., GARCÍA-LUNA, P. P., PALACIO, E., GARGALLO, M., BRETÓN, I., MORALES-CONDE, S., CAIXÀS, A., MENÉNDEZ, E., PUIG-DOMINGO, M., CASANUEVA, F. F. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)**, v. 64, p. 15-22, 2017.

LEE, I. M., SHIROMA, E. J., LOBELO, F., PUSKA, P., BLAIR, S. N., KATZMARZYK, P. T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **The lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219-229, 2012.

LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J., MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

LIVHITS, M., MERCADO, C., YERMILOV, PARIKH, J. A., DUTSON, E., MEHRAN, A., KO, C. Y., GIBBONS, M. M. Exercise following bariatric surgery: systematic review. **Obesity surgery**, v. 20, n. 5, p. 657-665, 2010.

LIVHITS, M., MERCADO, C., YERMILOV, I., PARIKH, J. A., DUTSON, E., KO, C. Y., GIBBONS, M. M. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. **Obesity surgery**, v. 22, n. 1, p. 70-89, 2012.

LUTZ, T. A., BUETER, M. Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Digestive surgery**, v. 31, n. 1, p. 13, 2014.

MALECKAS, A., GUDAITYTĖ, R., PETEREIT, R., VENCLAUSKAS, L., VELIČKIENĖ, D. Weight regain after gastric bypass: etiology and treatment options. **Gland surgery**, v. 5, n. 6, p. 617, 2016.

MANNA, P., JAIN, S. K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 13, n. 10, p. 423-444, 2015.

MARCHESINI, J. C., MARCHESINI, J. B., BARETTA, G. A. P. G., CASTRO, G. R. A., SADOWSKI, J. A., WAGNER H. SOBOTTKA, W. H., FEISTLER, R. Bypass gástrico laparoscópico por incisão única transumbilical-Gelpoint®. **ABCD-Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. supl. 1, p. 83-84, 2013.

MARTINEZ, E. Z. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 40, n. 2, p. 223-235, 2007.

MARTINS, J. S. S., PAGANOTTO, M. Hábitos de vida no pós-operatório de gastroplastia: correlação com peso pós-operatório de gastroplastia. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 4, 2017.

MCGRICE, M., PAUL, K. D. Interventions to improve long-term weight loss in patients following bariatric surgery: challenges and solutions. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 8, p. 263, 2015.

MCINTOSH, T., HUNTER, D. J., ROYCE, S. Barriers to physical activity in obese adults: a rapid evidence assessment. **Journal of Research in Nursing**, v. 21, n. 4, p. 271-287, 2016.

MILLER, G. D., CARR, J. J., FERNANDEZ, A. Z. Regional fat changes following weight reduction from laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 189-192, 2011.

MOHER, D., COOK, D. J., EASTWOOD, S., OLKIN, I., RENNIE, D., STROUPP, D. F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. **Revista espanola de salud publica**, v. 74, n. 2, p. 107-118, 2000.

MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MOKDAD, A. H., FORD, E. S, BOWMAN, B. A., DIETZ, W. H., VINICOR, F., BALES, V. S., MARKS, J. S. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. **Jama**, v. 289, n. 1, p. 76-79, 2003.
MONTEIRO, A. DE ANGELIS, I. Cirurgia Bariátrica: uma opção de tratamento para obesidade mórbida. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 1, n. 3, 2012.

MONTESI, L., GHOCH, M. E., BRODOSI, L., CALUGI, S., MARCHESINI, G., GRAVE, R. D. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 9, p. 37-46, 2016.

MURARA, J. R., DE MACEDO, L. L. B., LIBERALI, Rafaela. Analysis of the efficiency/effective of bariatric surgery (anti-obesity gastroplasty) on the weight loss and against severe obesity/Análise da eficácia da cirurgia bariátrica na redução de peso corporal e no combate a obesidade mórbida. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 2, n. 7, p. 87-100, 2008.

NASCIMENTO, N. M., LIBERALI, R., NAVARRO, F. Status da perda ponderal após gastroplastia em pacientes obesos. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 6, n. 31, 2012.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377-1396, 2016.

NEYLAN, C. J., KANNAN, U., DEMPSEY, D. T., WILLIAMS, N. N., DUMON K. R. The surgical management of obesity. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 45, n. 4, p. 689-703, 2016.

NOVAIS, P. F. S., JUNIOR RASERA, I., LEITE, C. V. S., DE OLIVEIRA, M. R. M. Body weight evolution and classification of body weight in relation to the results of bariatric surgery: roux-en-Y gastric bypass. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 3, p. 303-310, 2010.

O'DONOVAN, G., BLAZEVICH A. J., BOREHAN, C., COOPER, A. R., CRANK, H., EKELUND, U., FOX, K. R., GATELY, P., GILES-CORTI, B., GILL, J. M., HAMER, M., MCDEMOTT, I., MURPHY, M., MUTRIE, N., RELLY, J. J., STAMATAKIS, E. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. **Journal of sports sciences**, v. 28, n. 6, p. 573-591, 2010.

SÁNCHEZ-MECA, J., MARÍN-MARTÍNEZ, F. Meta-analysis in psychological research. **International Journal of Psychological Research**, v. 3, n. 1, 2010.

SAXTON, J. M., STAMATAKIS, E. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. **Journal of sports sciences**, v. 28, n. 6, p. 573-591, 2010.

SOUSA, M. R., RIBEIRO, A. L. P. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 2009.

OLIVEIRA, M. R. M., FORTES, R. C. Efeitos da Gastroplastia Redutora com Derivação Intestinal em Y de Roux sobre a obesidade grave e Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura. **Com. Ciências Saúde. [Internet]**, v. 24, n. 3, p. 267-280, 2014.

PALAZUELOS-GENIS, T., MOSTI, M., SÁNCHEZ-LEENHEER, S., HERNÁNDEZ, R., GARDUÑO, O., HERRERA, M. F. Weight loss and body composition during the first postoperative year of a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 18, n. 1, p. 1-4, 2008.

PANTELIOU, E., MIRAS, A. D. What is the role of bariatric surgery in the management of obesity? **Climacteric**, v. 20, n. 2, p. 97-102, 2017.

PATE, R. R., PRATT, M., BLAIR, S. N., HASKELL, W. L., MACERA, C. A., BOUCHARD, C., BUCHNER, D., ETTINGER, W., HEATH, G. W., KING, A. C., KRISKA, A., LEON, A. S., MARCUS, B. H., MORRIS, J., PAFFENBARGER, R. S., PATRICK, K., POLLOCK, M. L., RIPPE, J. M., SALLIS, J., WILMORE, J. H. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **Jama**, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995.

PATE, R. R., O'NEILL, J.R., LOBELO, F. The evolving definition of "sedentary". **Exercise and sport sciences reviews**, v. 36, n. 4, p. 173-178, 2008.

PELTONEN, M., LINDROOS, A. K., TORGERSON, J. S. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and long-term changes after conventional and surgical obesity treatment. **Pain**, v. 104, n. 3, p. 549-557, 2003.

POPKIN, B., KIM, S., RUSEV, E. R., DU, S., ZIZZA, C. Measuring the full economic costs of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases. **Obesity reviews**, v. 7, n. 3, p. 271-293, 2006.

PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **The Lancet**, v. 373, n. 9669, p. 1083-1096, 2009.

RAMALHO, A. Manual para redacção de estudos e projectos de revisão sistemática com e sem metanálise. **Coimbra: Formasau**, 2005.

RAMOS, A., FARIA, P. M., FARIA, A. Revisão Sistemática de Literatura: contributo para a inovação na investigação em Ciências da Educação. **Revista Diálogo Educacional**, v. 14, n. 41, 2014.

REID, R.R. E., CARVER, T. E., ANDERSEN, K. M., COURT, O., ANDERSEN, R. E. Physical activity and sedentary behavior in bariatric patients long-term post-surgery. **Obesity surgery**, v. 25, n. 6, p. 1073-1077, 2015.

REILLY, S. M., SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature reviews. Endocrinology**, 2017.

RIBARIC, G., BUCHWALD, J. N., MCGLENNON, T. W. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. **Obesity surgery**, v. 24, n. 3, p. 437-455, 2014.

RIED, K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs: a practical guide. **Australian Family Physician**, v. 35, n. 8, p. 635-8, 2006.

RTVELADZE, K., MARSH, T., WEBBER, L., KILPI, F., LEVY, D., CONDE, W., MCPHERSON, K., BROWN, M. Health and economic burden of obesity in Brazil. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e68785, 2013.

SABER, A. A., ELGAMAL, M. H., MCLEOD, M. K. Bariatric surgery: the past, present, and future. **Obesity surgery**, v. 18, n. 1, p. 121-128, 2008.

SALLIS, J. F., BULL, F., GUTHOLD, R., HEATH, G. W., INOUE, S., KELLY, P., OYEYEMI, A. L., PEREZ, L. G., RICHARDS, J., HALLAL, P. C. Progress in physical activity over the Olympic quadrennium. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1325-1336, 2016.

SAMPAIO, R. F., MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SANTOS, L. M. P., DE OLIVEIRA, I. V., PETERS, L. R., W. L. CONDE. Trends in morbid obesity and in bariatric surgeries covered by the Brazilian public health system. **Obesity surgery**, v. 20, n. 7, p. 943-948, 2010.

SELLBERG, F., WILLMER, M., TYNELIUS, P., BERGLIND, D. Four years' follow-up changes of physical activity and sedentary time in women undergoing roux-en-Y gastric bypass surgery and appurtenant children. **BMC surgery**, v. 17, n. 1, p. 133, 2017.

SHEPHARD, R. J. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. **British journal of sports medicine**, v. 37, n. 3, p. 197-206, 2003.

SJÖSTRÖM, L., NARBRO, K., SJÖSTRÖM, D., KARASON, K., LARSSON, B., WEDEL, H., LYSTIG, T., SULLIVAN, M., BOUCHARD, C., CARLSSON, B., BENGTSSON, C., DAHLGREN, S., GUMMESSON, A., JACOBSON, P., KARLSSON, J., LINDROOS, A., LÖNROTH, H., NÄSLUND, I., OLBERS, T.,

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). Disponível em: <<http://www.sbcbm.org.br/wordpress/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-cresce-75-em-2016/>> Acesso em: 13 set. 2017.

STENLÖF, K., TORGERSON, J., ÅGREN, G., CARLSSON, L. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. **New England journal of medicine**, v. 357, n. 8, p. 741-752, 2007.

THORP, A. A., OWEN, N., NEUHAUS, M., DUNSTAN, D. W. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. **American journal of preventive medicine**, v. 41, n. 2, p. 207-215, 2011.

TORQUATO, E., GERAGE, A. M., MEURER, S. T., BORGES, R. A., SILVA, M. C., BENEDETTI, T. R. B. Comparação do nível de atividade física medido por acelerômetro e questionário IPAQ em idosos. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 21, n. 2, p. 144-153, 2016.

TORRES-FUENTES, C., SCHELLEKENS, H., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. The microbiota–gut–brain axis in obesity. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n.10, p. 747-756, 2017.

TREMBLAY, M. S., AUBERT, S., BARNES, J. D., SAUNDERS, T. J., CARSON, V., LATIMER-CHEUNG, A. E., CHASTIN, S. F. M., ALTENBURG, T. M., CHINAPAW, M. J. M. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) Terminology Consensus Project process and outcome. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 75, 2017.

TROST, S. G., BLAIR, S. N., KHAN, K. M. Physical inactivity remains the greatest public health problem of the 21st century: evidence, improved methods and solutions using the ‘7 investments that work’ as a framework. 2014.

TUCKER, O. N., SZOMSTEIN, S., ROSENTHAL, R. Nutritional consequences of weight-loss surgery. **Medical Clinics of North America**, v. 91, n. 3, p. 499-514, 2007.

VAURS, C., DIMÉGLIOB, C., CHARRASC, L., ANDUZEC, Y., CHALRET DU RIEUD, M., RITZA, P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. **Diabetes & metabolism**, v. 41, n. 5, p. 416-421, 2015.

VERONESE, N., FACCHINI, S., STUBBS, B., LUCHINI, C., MARCO SOLMI, M., MANZATO, E., SERGI, G., MAGGI, S., COSCO, T., FONTANA, L. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 72, p. 87-94, 2017.

VIOQUE, J., TORRES, A., QUILES, J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. **International journal of obesity**, v. 24, n. 12, p. 1683, 2000.

ZABATIERO, J., HILL, K., GUCCIARDI, D. F., HAMDORF, J. M., TAYLOR, S. F., HAGGER, M. S., SMITH, A. Beliefs, barriers and facilitators to physical activity in bariatric surgery candidates. **Obesity surgery**, v. 26, n. 5, p. 1097-1109, 2016.

ZABATIERO, J., SMITH, A., HILL, K., HAMDORF, J. M., TAYLOR, S. F., HAGGER, M. S., GUCCIARDI, D. F. Do factors related to participation in physical activity change following restrictive bariatric surgery? A qualitative study. **Obesity research & clinical practice**, 2017.

WANG, Z., YUAN, D., DUAN, Y., LI, S., HOU, S. Key factors involved in obesity development. **Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, p. 1-8, 2017.

WARBURTON, D. E. R., NICOL, C. W., BREDIN, S. S. D. Health benefits of physical activity: the evidence. **Canadian medical association journal**, v. 174, n. 6, p. 801-809, 2006.

WATKINS, L. L., SHERWOOD, A., FEINGLOS, M., HINDERLITER, A., BABYAK, M., GULLETTE, E., WAUGH, R., BLUMENTHAL, J. A. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 16, p. 1889-1895, 2003.

WEFERS, J. F., WOODLIEF, T. L., CARNERO, E. A., HELBLING, N. L., ANTHONY, S. J., DUBIS, G. S., JAKICIC, J. M., HOUMARD, J.A., GOODPASTER, B. H., COEN, P. M. Relationship among physical activity, sedentary behaviors, and cardiometabolic risk factors during gastric bypass surgery–induced weight loss. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 2, p. 210-219, 2017.

WESTERTERP, K. R. Reliable assessment of physical activity in disease: an update on activity monitors. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 17, n. 5, p. 401-406, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global recommendations on physical activity for health. 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/3/9789244599976_rus.pdf
Acesso em: 01 out. 2017.

ANEXO 1

6.1 Referencial Teórico: Metilação do DNA em pacientes submetidos a cirurgia DGYR

Metilação do DNA

As respostas celulares, bem como seu controle, encontram-se sobre a interação dos estímulos ambientais com moléculas sensoras, as quais ativam uma série de vias de sinalização intracelular e/ou moléculas que, direta ou indiretamente, interagem com o genoma, ativando e/ou reprimindo as determinadas respostas adaptativas celulares (KANHERKAR; BHATIA-DEY; CSOKA, 2014). Dentre os fatores de controle do fluxo da informação genética, têm-se os mecanismos epigenéticos por meio da: (I) metilação do DNA; (II) modificações da interação das histonas (por acetilação e metilação) com o DNA genômico e (III) pela ação de RNA não codificantes (BESSA; DODE, 2013; MULLER; PRADO, 2008).

A metilação de DNA, na maioria das vezes, é um processo em que ocorre por adição covalente a ligação de grupamento metil (-CH₃) ao resíduo do carbono 5' da citosina, quando a mesma está ligada a guanina por uma ligação fosfato, denominados dinucleotídeos CpGs, do Inglês "*cytosine-phosphate-guanine*", formando a 5-metilcitosina (m⁵-C) (DAS; SINGAL, 2004). Tais ligações ocorrem por meio de enzimas denominadas de DNA metiltransferases (SALA *et al.*, 2017). As DNA metiltransferases (DNMTs) são enzimas responsáveis por catalisar a metilação do DNA, sendo que a DNMT1 é responsável por manter os padrões preexistentes de metilação, e as DNMT3a e DNMT3b são responsáveis pela metilação em moléculas de DNA não metiladas (*de novo*) recém-sintetizadas (ROUHI *et al.*, 2008; COSTA; PACHECO, 2013).

A quantidade de citosina metilada representa aproximadamente 1% do total de bases no DNA e afeta entre 70-80% de todos os dinucleotídeos CpG no genoma humano (BIRD, 2002). As distribuições da CpG não são aleatórias, são frequentemente localizadas em torno de regiões promotoras, estas regiões ricas em CpG são denominadas de “ilhas de CpG” (ANTEQUERA; BIRD, 1993). Tanto os genes *housekeeping*, como genes com padrão de expressão tecido-específico, apresentam ilhas de CpG (SINGAL e GINDER, 1999).

Regiões promotoras com ilhas CpG não metiladas, favorecem transcrição da informação genica, por permitir a ação dos fatores de transcrição, por outro lado, a ilhas de CpG metiladas, inibem a ação dos fatores de transcrição, inibindo a transcrição da informação genética (CASATI; COLCIAGO; CELOTTI, 2010).

O padrão de metilação ao longo do genoma humano pode alterar, frente aos estímulos internos e externos (BARROS; OFFENBACHER, 2009; BAAR, 2010). Uma vez metilado o DNA, este pode ter a resposta gênica suprimida (BARROS; OFFENBACHER, 2009). Por outro lado, a desmetilação do DNA é também um importante componente epigenético da transcrição gênica que ocorre por meio da remoção do grupamento metil, permitindo a expressão de genes (SCOURZIC; MOULY; BERNARD, 2015).

A obesidade é um fenótipo complexo que decorre da complexa interação de vários genes com os fatores ambientais e comportamentais. No entanto, estudos indicam que a estimativa de herdabilidade entre populações variam entre 16 a 85% sobre o IMC e entre 35-63% para o percentual de gordura corporal (YANG; KELLY; HE, 2007).

Em relação ao tratamento da obesidade mórbida pela cirurgia bariátrica, estudos indicam que os resultados sobre as alterações do peso corporal e remissão de comorbidades podem variar entre os indivíduos (WANDERLEY; FERREIRA, 2010) levando a hipotetizar que a genética e/ou epigenética possam influenciar nos resultados da cirurgia. Considerando a importância da metilação do DNA sobre o controle da expressão gênica e consequentemente do fenótipo, diversos estudos vêm investigando a influência da cirurgia bariátrica sobre o padrão da metilação do DNA.

Resumidamente, Martín-Núñez *et al.* (2016) investigaram o efeito de duas técnicas de cirurgia bariátrica (DGYR e gastrectomia vertical) sobre o perfil de metilação global do DNA de leucócitos em pacientes obesos com e sem diabetes do tipo 2. Os dados não indicaram diferença significativa no padrão de metilação seis meses após-cirurgia, independente da técnica cirúrgica e do diabetes do tipo 2. Em adição, foi observada uma correlação positiva ($r=0,486$) entre a metilação global do DNA com peso corporal no período pré-cirurgia. Benton *et al.* (2015) investigou as alterações de metilação do DNA do tecido adiposo em mulheres submetidas à cirurgia de DGYR. Foi indicado no estudo alteração significativa na metilação global no DNA do tecido adiposo subcutâneo e omental após a cirurgia (média 17 meses).

Outros estudos, avaliaram a metilação do DNA em tecido específico, (MARCHI *et al.*, 2011; BENTON *et al.*, 2015; NILSSON *et al.*, 2015; BOSTROM *et al.* 2016). Marchi *et al.* (2011) avaliaram o perfil de metilação da região promotora do gene da leptina (*LEP*) e a expressão deste gene no tecido adiposo branco. No estudo foi evidenciado que a metilação parece controlar a expressão da leptina em células específicas; no entanto, mudanças induzidas pela redução

da massa corporal na expressão da leptina podem não ser dependentes da metilação.

Nilsson *et al.* (2015) avaliaram o perfil de metilação de DNA de leucócitos (distância média do genoma entre a metilação do DNA da região promotora) de obesos submetidos a cirurgia de bariátrica em de Y Roux e de indivíduos eutróficos. A análise de metilação do DNA foi realizada em regiões promotoras específicas. Os resultados indicaram que distância média do tamanho do genoma da região promotora de metilação do DNA seis meses após a cirurgia de DGYR foi menor quando comparado aos valores pré-cirurgia e mais próximo ao grupo controle. Em adição, foram observadas alterações significativas no perfil de metilação em 51 regiões promotoras após a cirurgia (28 apresentaram aumento do percentual de metilação e 23 apresentaram diminuição). Bostrom *et al.* (2016) investigou as alterações do padrão de metilação de genes relacionados com a hipertensão arterial seis meses após a cirurgia de DGYR. Os dados indicaram correlação significativa de 24 regiões promotoras com as alterações da pressão arterial sistêmica.

De forma geral, grande parte dos estudos indicam alterações no padrão de metilação do DNA tanto global quanto em genes específicos após a cirurgia bariátrica, permitindo uma provável modulação do epigenoma por meio da redução da massa corporal pela cirurgia. Deste modo, analisar as alterações da metilação global do DNA de leucócitos, considerado como um biomarcador das alterações biológicas, poderá contribuir para diagnóstico e/ou tratamento do possível resultado após a cirurgia bariátrica (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados dos estudos (n=5) que analisaram metilação do DNA em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica DGYR

Nº	Estudo	Sujeitos (n)	Média da idade (anos)	Tempo de análise	Amostra	Principais resultados
01	Benton <i>et al.</i> (2015)	15 mulheres	44±10	Pré e 18 meses após	Adiposo (Subcutâneo e intra-abdominal)	Alteração na metilação do DNA no tecido adiposo subcutâneo e omental antes e após a cirurgia.
02	Bostrom <i>et al.</i> (2016)	11 pacientes	46,9±11,9	Pré e 6 meses após	Sangue	Identificaram dois novos locos CpG associados a redução nos níveis de PAS após a cirurgia bariátrica.
03	Marchi <i>et al.</i> (2011)	Grupo 1= 6 Grupo 2= 3 Grupo 3= 8	41,0±4,8 37,0±4,9 45,7±5,0	-	Tecido adiposo subcutâneo e visceral	Diminuição na expressão gênica da leptina no tecido adiposo branco pós cirurgia, sem alteração significativa no nível de metilação da região promotora do gene.
04	Martín-Núñez <i>et al.</i> (2016)	15 não-diabético 16 diabéticos 15 não-diabéticos 14 diabéticos	44,2±8,02 41,5±9,5 42,5±9,2 51,7±7,7	Pré e 6 meses após	Sangue	A metilação global não é modificada, enquanto genes de sequências específicas como TNF são modificados após cirurgia bariátrica.
05	Nilsson <i>et al.</i> (2015)	11 pacientes obesos 16 controle	47±4 24±1	Pré e 6 meses após	Sangue	A distância média do genoma entre a metilação do DNA da região promotora dos pacientes obesos após a cirurgia foi reduzida e ficou mais próxima ao grupo controle.

Legenda: DYGB = derivação gástrica em Y de Roux.; PAS =pressão arterial sistólica; TNF =fator de necrose tumoral.

Biomarcadores, são características que ocorrem naturalmente e que permitem identificar ou monitorar um determinado processo ou doença patológica (CRUJEIRAS; DIAZ-LAGARES, 2015). Estes refletem exposições aos fatores ambientais, predizem doenças com desenvolvimento tardio e/ou em curso ou determina a resposta de pacientes em terapia, e entre outras (CRUJEIRAS, DIAZ-LAGARES, 2015).

Em termos dos biomarcadores genéticos, a agência regulatória de Medicina Européia (EMA) e o Comité para produtos medicinais para o uso em Humanos (CHMP) e a Conferência internacional sobre harmonização de requerimentos técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso em Humanos (ICH), introduziu o conceito de Biomarcador Genômico (GB) em 2006 (CHMP/ICH/437986/2006), o qual é definido como uma característica de DNA ou RNA que é um indicador de processos biológicos normais, processo patológicos e/ou respostas para intervenções terapêuticas ou outras. Dentre os biomarcadores genéticos voltados para o DNA, tem as modificações destes, como por exemplo a metilação (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2007).

As células sanguíneas (ex. leucócitos), devido a fácil acessibilidade são rotineiramente empregadas em estudos de biomarcadores genéticos, como determinação do tamanho do telomero, microRNA circulantes e metilação global do DNA. A relação entre esses marcadores com as alterações sobre o fenótipo e sua relação com determinadas doenças crônicas são clinicamente relevantes para o monitoramento e predição ao sucesso do tratamento da obesidade grave/mórbida.

REFERÊNCIAS

ANDREU, A., MOIZÉ, V., RODRÍGUEZ, L., FLORES, L., VIDAL, J. Protein intake, body composition, and protein status following bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 20, n. 11, p. 1509-1515, 2010.

ANTEQUERA, F., BIRD, A. Number of CpG islands and genes in human and mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 24, p. 11995-11999, 1993.

ARTERBURN, D. E., MACIEJEWSKI, M. L., TSEVAT, J. Impact of morbid obesity on medical expenditures in adults. **International journal of obesity**, v. 29, n. 3, p. 334, 2005.

BAAR, K. Epigenetic control of skeletal muscle fibre type. **Acta physiologica**, v. 199, n. 4, p. 477-487, 2010.

BARROS, S. P., OFFENBACHER, S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. **Journal of dental research**, v. 88, n. 5, p. 400-408, 2009.

BAZZOCCHI, A., PONTI, F., CARIANI, S., DIANO, D., LEURATTI, L., ALBISINNI, U., MARCHESINI, G., BATTISTA, G. Visceral fat and body composition changes in a female population after RYGBP: a two-year follow-up by DXA. **Obesity surgery**, v. 25, n. 3, p. 443-451, 2015.

BENTON, M. C., JOHNSTONE, A., ECCLES, D., HARMON, B., HAYES, M. T., LEA, R. A., GRIFFITHS, L., HOFFMAN, E. P., STUBBS, R. S., MACARTNEY-COXSON, D. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. **Genome biology**, v. 16, n. 1, p. 8, 2015.

BESSA, I. R., DODE, M. A. N. Ovocênese e modificações epigenéticas. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 37, n. 3, p. 241-248, 2013.

BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. **Genes & development**, v. 16, n. 1, p. 6-21, 2002.

BOSTROM, A., MWINYI, J., VOISIN, S., WU, W., SCHULTES, B., ZHANG, K., SCHIÖTH, H. B. Longitudinal genome-wide methylation study of Roux-en-Y gastric bypass patients reveals novel CpG sites associated with essential hypertension. **BMC medical genomics**, v. 9, n. 1, p. 20, 2016.

CAI, D., LIU, T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B. **Aging (Albany NY)**, v. 4, n. 2, p. 98, 2012.

CASATI, L., COLCIAGO, A., CELOTTI, F. Epigenetic mechanisms in health and diseases. **Brasilia medica**, v. 47, n. 2, p. 208-217, 2010.

CAREY, D. G., PLIEGO, G., RAYMOND, R. L. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. **Obesity surgery**, v. 16, n. 12, p. 1602-1608, 2006.

CARRASCO, F., PAPAPIETRO, K., CSENDES, A., SALAZAR, G., ECHENIQUE, C., LISBOA, C., DÍAZ, E., ROJAS, J. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 17, n. 5, p. 608, 2007.

CARRASCO, F., ROJAS, P., RUZ, M., REBOLLEDO, A., CODOCEO, J., NOSTROZA, J., MIZÓN, C., PAPAPIETRO, K., CSENDES, A., ROJAS, J., PIZARRO, F., OLIVARES, M. Gasto energético y composición corporal en mujeres con obesidad severa y mórbida sometidas a bypass gástrico. **Revista médica de Chile**, v. 136, n. 5, p. 570-577, 2008.

CIANGURA, C., BOUILLLOT, J., LLORET-LINARES, C., POITOU, C., VEYRIE, N., BASDEVANT, A., OPPERT, J. Dynamics of change in total and regional body composition after gastric bypass in obese patients. **Obesity**, v. 18, n. 4, p. 760-765, 2010.

COLE, A. J., KUCHINIA, A. J., BECKMAN, L. M., JAHANSOUZ, C., MAGER, J. R., SIBLEY, S. D., EARTHMAN, C. P. Long-term body composition changes in women following Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Journal of parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 4, p. 583-591, 2017.

COSTA, E. B. O., PACHECO, C. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 34, n. 2, p. 125-136, 2013.

CRUJEIRAS, A.B.; DIAZ-LAGARES, A. DNA Methylation in Obesity and Associated Diseases. *In*: GÁRCIA-GIMÉNEZ, J.L. (Org.). *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*. 1. ed. Cambridge: Academic Press, 2015, p. 319-320. Disponível em: < https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=lang_en&id=u9HUBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Epigenetic+Biomarkers+and+Diagnostics.&ots=2o_MFzRx0H&sig=4TdjYibFII323uDha_MUTsnFTY#v=onepage&q=Epigenetic%20Biomarkers%20and%20Diagnostics.&f=false > Acesso em 6 de fevereiro de 2018.

DAS, S. K., ROBERTS, S. B., KEHAYIAS, J. J., WANG, J., GEORGE HSU, L. K., SHIKORA, S. A., SALTZMAN, E., MCCRORY, M. A. Body composition assessment in extreme obesity and after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 284, n. 6, p. E1080-E1088, 2003.

DAS, P. M., SINGAL, R. DNA methylation and cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 22, n. 22, p. 4632-4642, 2004.

DE FREITAS JUNIOR, W. R., ILIAS, E. J., KASSAB, P., CORDTS, R., PORTO, P. G., RODRIGUES, F. C. M., TAHA, M. I. A., CARRARA, P., AGUIAR, I. C., OLIVEIRA, L. V. F., CASTRO, O., MALHEIROS, C. A. Assessment of the body composition and the loss of fat-free mass through bioelectric impedance analysis in patients who underwent open gastric bypass. **The Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

DE OLIVEIRA, C. C. NICOLETTI, C. F., SOUZA PINHEL, M. S., DE OLIVEIRA, B. A. P., QUINHONEIRO, D. C. G., NORONHA, N. Y., FASSINI, P. G., MARCHINI, J. S., DA SILVA JUNIOR, W. A., SALGADO JUNIOR, W., NONINO, C. B. Influence of expression of UCP3, PLIN1 and PPARG2 on the oxidation of substrates after hypocaloric dietary intervention. **Clinical Nutrition**, v.15, 2017.

DE SOUZA PINHEL, M. A., NORONHA, N. Y., NICOLETTI, C. F., DE OLIVEIRA, B. A. P., CORTES-OLIVEIRA, C., PINHANELLI, V. C., SALGADO JUNIOR, W. A., SOUZA, D. R. S., MARCHINI, J. S., NONINO, C. B. Changes in global transcriptional profiling of women following obesity surgery bypass. **Obesity surgery**, p. 1-11, 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Definition for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. **European Medicines Agency website**, 2007. Disponível em:< http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf > Acesso em: 13 jan.2018.

GÓMEZ-AMBROSI, J., ANDRADA, P., VALENTI', V., ROTELLAR, F., SILVA, C., CATALAN, V., RODRÍGUEZ, A., RAMÍREZ, B., MONCADA, R., ESCALADA, J., SALVADOR, J., FRUHBECK, G. Dissociation of body mass index, excess weight loss and body fat percentage trajectories after 3 years of gastric bypass: relationship with metabolic outcomes. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 9, p. 1379-1387, 2017.

HORVATH, S., ERHART, W., BROSD, M., AMMERPOHLE, O., VON SCHÖNFELSF, W., AHRENSF, M., HEITSF, N., BELLG, J. T., TSAIG, P., SPECTOR, T. D., DELOUKASH, I. P., SIEBERTE, R., SIPOSK, B., BECKERF, T., RÖCKENL, C., SCHAFMAYERF, C., HAMPE, J. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 43, p. 15538-15543, 2014.

IANNELLI, A., MARTINI, F., RODOLPHE, A., SCHNECK, A., GUAL, P., TRAN, A., HÉBUTERNE, X., GUGENHEIM, J. Body composition, anthropometrics, energy expenditure, systemic inflammation, in premenopausal women 1 year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surgical endoscopy**, v. 28, n. 2, p. 500-507, 2014.

KANHERKAR, R. R., BHATIA-DEY, N., CSOKA, A. B. Epigenetics across the human lifespan. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 2, 2014.

KARMALI, S., BRAR, B., SHI, X., SHARMA, A. M., GARA, C. BIRCH, D. W. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. **Obesity surgery**, v. 23, n. 11, p. 1922-1933, 2013.

LERARIO, A. C., LOTTENBERG, S. A. Mecanismos ambientais implicados no ganho de peso e as oportunidades para prevenção da obesidade. **Einstein**, v. 4, n. Supl 1, p. S7-S13, 2006.

LI, W., ZHU, L., MO, Z., YANG, X., WANG, G., LI, P., TAN, J., YE, F., STRAIN, J., IM, I., ZHU, S. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on body composition and insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. **Obesity surgery**, v. 24, n. 4, p. 578-583, 2014.

LOOS, R. J. F., JANSSENS, A. C. J. W. Predicando a obesidade poligênica usando informações genéticas. **Metabolismo celular**, v. 25, n. 3, p. 535-543, 2017.

MARCHI, M., LISI, S., CURCIO, M., BARBUTI, S., PIAGGI, P., CECCARINI, G., NANNIPIERI, M., ANSELMINO, M., DI SALVO, C., VITTI, P., PINCHERA, A., SANTINI, F., MAFFEI, M. Human leptin tissue distribution, but not weight loss-dependent change in expression, is associated with methylation of its promoter. **Epigenetics**, v. 6, n. 10, p. 1198-1206, 2011.

MARTÍN-NÚÑEZ, G. M., CABRERA-MULERO, A., ALCAIDE-TORRES, J., GARCÍA-FUENTES, E., TINAHONES, F. J., MORCILLO, S. No effect of different bariatric surgery procedures on LINE-1 DNA methylation in diabetic and nondiabetic morbidly obese patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 3, p. 442-450, 2017.

MILLER, G. D., CARR, J. J., FERNANDEZ, A. Z. Regional fat changes following weight reduction from laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 189-192, 2011.

MORCILLO, S., MARTÍN-NÚÑEZ, G. M., GARCÍA-SERRANO, S., GUTIERREZ-REPISO, C., RODRIGUEZ-PACHECO, F., VALDES, S., GONZALO, M., ROJO-MARTINEZ, G., MORENO-RUIZ, F. J., RODRIGUEZ-CAÑETE5, A., TINAHONES, F., GARCÍA-FUENTES, E. Changes in SCD gene DNA methylation after bariatric surgery in morbidly obese patients are associated with free fatty acids. **Scientific Reports**, v. 7, 2017.

MULLER, H. R., PRADO, K. B. Epigenética: um novo campo da genética. **RUBS**, v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008.

NICOLETTI, C. F., CAMELO JR, J. S., DOS SANTOS, J. E., MARCHINI, J. S., SALGADO JR, W., NONINO, C. B. Bioelectrical impedance vector analysis in obese women before and after bariatric surgery: changes in body composition. **Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 569-574, 2014.

NICOLETTI, C. F., DE OLIVEIRA, A. P. R. P., BROCHADO, M. J., F., OLIVEIRA, B. P., DE SOUZA PINHEL, M. A., MARCHINI, J. S., SANTOS, J. E., SALGADO JUNIOR, W., SILVA JUNIOR, W. A., NONINO, C. B. UCP1-3826 A> G polymorphism affects weight, fat mass, and risk of type 2 diabetes mellitus in grade III obese patients. **Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 83-87, 2016a.

NICOLETTI, C. F., NONINO, C. B., DE OLIVEIRA, B. A. P., PINHEL, M. A. S., MANSEGO, M. L., MILAGRO, F. I., ZULET, M. A., MARTINEZ, J. A. DNA methylation and hydroxymethylation levels in relation to two weight loss strategies: energy-restricted diet or bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 26, n. 3, p. 603-611, 2016.

NILSSON, E. K., ERNST, B., VOISIN, S., SÄLLMAN ALMÉN, M., BENEDICT, C., MWINYI, J., FREDRIKSSON, R., SCHULTES, B., SCHIÖTH, H. B. Roux-en-Y gastric bypass surgery induces genome-wide promoter-specific changes in DNA methylation in whole blood of obese patients. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. e0115186, 2015.

OLIVEIRA, B. A. P., PINHEL, M. A. S., NICOLETTI, C. F., OLIVEIRA, C. C. O., QUINHONEIRO, D. C. G., NORONHA, N. Y., MARCHINI, J. S., MARCHRY, A. J., JUNIOR, W. S., NONINO, C. B. UCP1 and UCP3 expression is associated with lipid and carbohydrate oxidation and body composition. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0150811, 2016.

PALAZUELOS-GENIS, T., MOSTI, M., SÁNCHEZ-LEENHEER, S., HERNÁNDEZ, R., GARDUÑO, O., HERRERA, M. F. Weight loss and body composition during the first postoperative year of a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 18, n. 1, p. 1-4, 2008.

ROCHA, V. Z., FOLCO, E. J. Inflammatory concepts of obesity. **International journal of inflammation**, v. 2011, 2011.

ROUHI, A., MAGER, D. L., HUMPHRIES, R. K., KUCHENBAUER, F. MiRNAs, epigenetics, and cancer. **Mammalian Genome**, v. 19, n. 7-8, p. 517, 2008.

SALA, P., TORRINHAS, R. S. M. M., FONSECA, D. C., RAVACCI, G. R., WAITZBERG, D. L., GIANELLA-NETO, D. Tissue-specific methylation profile in obese patients with type 2 diabetes before and after Roux-en-Y gastric bypass. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, p. 15, 2017.

SCHNEIDER, J., PETERLI, R., GASS, M., SLAWIK, M., PETERS, T., WÖLNERHANSEN, B. K. Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: a prospective randomized trial. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 12, n. 3, p. 563-570, 2016.

SCOURZIC, L., MOULY, E., BERNARD, O. A. TET proteins and the control of cytosine demethylation in cancer. **Genome medicine**, v. 7, n. 1, p. 9, 2015.

SINGAL, R., GINDER, G. D. DNA methylation. **Blood**, v. 93, n. 12, p. 4059-4070, 1999.

SOUZA PINHEL, M. A., NORONHA, N. Y., NICOLETTI, C. F., QUINHONEIRO, D. C. G., CORTES-OLIVEIRA, C., SALGADO-JUNIOR, SILVA-JUNIOR, W. A., MARCHINI, J. S., SOUZA, D. R. S., NONINO, C. B. Comparasion of gene expression. Profi le between blood cells and White adipose tissue of patients with obesity. **Nutricion hospitalaria**, v. 34, n. 3, 2017.

STRAIN, G. W., GAGNER, M., POMP, A., DAKIN, G., INABNET, W. B., HSIEH, J., HEACOCK, L., CHRISTOS, P. Comparison of weight loss and body composition changes with four surgical procedures. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 5, n. 5, p. 582-587, 2009.

STRAIN, G. W., MICHEL GAGNER, M., INABNET, W. B., DAKIN, G., POMP, A. Comparison of effects of gastric bypass and biliopancreatic diversion with duodenal switch on weight loss and body composition 1–2 years after surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 3, n. 1, p. 31-36, 2007.

TAHERGORABI, Z., KHAZAEI, M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. **ARYA atherosclerosis**, v. 9, n. 4, p. 247, 2013.

TAMBOLI, R., HOSSAIN, H. A., MARKS, P. A., ECKHAUSER, A. W., RATHMACHER, J. A., PHILLIPS, S. E., BUCHOWSKI, M. S., KONG Y. CHEN, K. Y., ABUMRAD, N. N. Body Composition and Energy Metabolism Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. **Obesity**, v. 18, n. 9, p. 1718-1724, 2010.

VAURS, C., DIMÉGLIOB, C., CHARRASC, L., ANDUZEC, Y., CHALRET DU RIEUD, M., RITZA, P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. **Diabetes & metabolism**, v. 41, n. 5, p. 416-421, 2015.

VOISIN, S., EYNON, N., YAN, X., BISHOP, D. J. Exercise training and DNA methylation in humans. **Acta Physiologica**, v. 213, n. 1, p. 39-59, 2015.

WAHL, S., DRONG, A., LEHNE, B., LOH, M., SCOTT, W. R., KUNZE, S. et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. **Nature**, v. 541, n. 7635, p. 81-86, 2017.

WANDERLEY, E. N., FERREIRA, V. A. Obesity: a plural perspective. **Ciencia & saude coletiva**, v. 15, n. 1, p. 185-194, 2010.

YANG, W., KELLY, T., HE, J. Genetic epidemiology of obesity. **Epidemiologic reviews**, v. 29, n. 1, p. 49-61, 2007.

ANEXO 2

6.2 Efeitos da cirurgia bariátrica sobre o perfil de metilação global do DNA de leucócitos em mulheres com obesidade mórbida: estudo piloto

RESUMO

O presente estudo investigou os efeitos da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) sobre o perfil de metilação global do DNA de leucócitos. Onze mulheres obesas candidatas a cirurgia bariátrica e dez mulheres eutrófica controle participaram do estudo. Antes e seis meses após a cirurgia DGYR, foram realizadas medidas de composição corporal e coletas de sangue para análise da metilação global do DNA de leucócitos. As mulheres obesas apresentavam maior índice de metilação global comparado as mulheres controle ($12,5 \pm 5,7$ % vs. $3,5 \pm 2,8$ %). Após a cirurgia, os resultados indicaram redução significativa ($p < 0,05$) nos parâmetros de composição corporal (massa corporal [-30,0%], massa de gordura [-47,8%], massa livre de gordura [-10,4%] e água corporal [-10,6%]). No entanto, não foi observada alteração sobre a metilação global ($9,7 \pm 4,8$ %). Em conclusão, apesar da acentuada redução no conteúdo de gordura corporal, no período de seis meses após a cirurgia bariátrica não houve alteração no padrão de metilação global do DNA de leucócitos.

Palavras-chave: cirurgia bariátrica, epigenética, composição corporal.

INTRODUÇÃO

Hoje é reconhecido que fatores ambientais impactam diretamente sobre o genoma, alterando o controle do fluxo da informação genética (transcrição e tradução) por mecanismos epigenéticos (MAYER, 2005). A modificação no padrão de metilação do DNA altera a capacidade dos fatores de transcrição acessar a região promotora e, conseqüentemente, a expressão gênica (WANG *et al.*, 2014).

Atualmente, reconhece a alteração do padrão de metilação do DNA em diversas doenças como no câncer, diabetes e doenças cardiovasculares (WANG *et al.* 2014). Nesse contexto, a obesidade mórbida é uma condição que tem sido investigada pela literatura e associada com as alterações epigenéticas (OZANNE, 2015). A cirurgia bariátrica promove redução significativa na massa corporal total, o que pode ser influenciado por fatores genéticos e mecanismos epigenéticos que participam da regulação do peso corporal (NICOLETTI *et al.*, 2016).

Vários autores têm analisado em diferentes tecidos as alterações na metilação após a cirurgia bariátrica, tanto metilação global do DNA como em regiões específicas (MARCHI *et al.*, 2011; AHRENS *et al.*, 2013; BARRES *et al.*, 2013; NILSSON *et al.*, 2015; BENTON *et al.*, 2015; NICOLETTI *et al.*, 2016; DONKIN *et al.*, 2016; MARTÍN-NÚÑES *et al.*, 2017). Considerando que a metilação do DNA pode ser um biomarcador para obesidade e comorbidades associadas (NICOLETTI *et al.*, 2016), o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da cirurgia DGYR sobre as alterações do padrão de metilação global do DNA de leucócitos em mulheres com obesidade mórbida.

Nossa hipótese inicial é que pacientes bariátricas apresentassem padrão de metilação global do DNA de leucócitos diferenciado em relação as mulheres eutróficas controle e, que a cirurgia de DGYR associada à redução da gordura

corporal alterasse o padrão de metilação global em comparação ao estado pré-cirurgia.

METODOLOGIA

Sujeitos

Participaram do estudo onze mulheres obesas (idade = $27,4 \pm 2,9$ anos e IMC = $44,6 \pm 2,5$ kg/m²) candidatas a cirurgia bariátrica e dez mulheres controle (idade = $22,2 \pm 2,6$ anos e IMC = $23,3 \pm 3,1$ kg/m²).

Os critérios de elegibilidade para as participantes obesas foram: (a) ter idade entre 20 e 35 anos; (b) índice de massa corporal ≥ 40 kg/m² e < 50 kg/m²; (c) e estar aguardando na fila de espera para a cirurgia bariátrica. Os critérios de elegibilidade para a grupo controle foram: (a) ter idade entre 20 e 35 anos; (b) índice de massa corporal $> 18,5$ kg/m² e ≤ 25 kg/m². Os critérios de não inclusão para ambos os grupos foram: (a) não apresentar doenças como: diabetes mellitus, hipotireoidismo, infecção por HIV, neoplasias, cardiopatias, nefropatias e hepatopatias; (b) não utilizar medicamentos que causem alterações metabólicas e absorptivas como: diuréticos, anfetaminas, hormônios tireoidianos, topiramato, orlistat e corticosteróides; e (c) ser fumante.

Foram selecionadas apenas voluntários do sexo feminino devido à maior frequência de cirurgias nesta população e também visando a homogeneização da amostra.

Previamente à realização do estudo, todas as voluntárias responderam a um questionário (anamnese) para avaliar o estado de saúde, e assinaram, voluntariamente o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) após terem sido informados sobre a pesquisa e todos os procedimentos envolvidos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE: 61849016.0.0000.5507).

Desenho Experimental

Trata-se de um estudo do tipo longitudinal, de coorte prospectiva, com duração de seis meses. As pacientes bariátricas foram recrutadas em uma clínica de cirurgia bariátrica, localizada na cidade de Piracicaba (São Paulo, Brasil) e foram submetidas à cirurgia DGYR pela mesma equipe médica. Antes e seis meses após a cirurgia, foram realizadas medidas antropométricas (massa corporal, estatura e IMC), de composição corporal (massa de gordura, massa livre de gordura e conteúdo total de água corporal) e coletadas amostras de sangue (~4 mL em tubos a vácuo com EDTA) para a extração do DNA genômico de leucócitos. As voluntárias do grupo controle foram recrutadas em uma Universidade e foram realizadas as medidas antropométricas, de composição corporal e coleta de sangue para extração do DNA com intuito de comparação ao grupo de mulheres com obesidade mórbida submetidas a cirurgia bariátrica.

Aqui, nos propusemos identificar alterações no padrão de metilação global do DNA leucócitos como um biomarcador genômico sistêmico acessível e clinicamente relevante para avaliar o desenvolvimento da obesidade e suas consequências (WALLEY; BLAKEMORE; FROGUEL, 2006).

Medidas

O DNA genômico foi extraído utilizando kit comercial *blood genomicPrep Mini Spin kit* (GE Healthcare, EUA). A metilação global do DNA (percentual de 5-metilcitosina) foi determinada por anticorpo e quantificação colorimétrica, utilizando o kit comercial *5-mC DNA ELISA kit* (Zymo Research). Todas as amostras foram analisadas em duplicatas de acordo com as recomendações do fabricante.

A estatura foi determinada por um estadiômetro fixo vertical (marca SECA) com escala de 1,0 mm. A composição corporal foi estimada por equipamento de bioimpedância vertical (Inbody 230, Biospace, Coréia do Sul), que utiliza análise direta segmentar e multifrequencial em oito pontos táteis. Todas as análises foram realizadas no período da manhã em um ambiente com temperatura controlada (24-25°C) seguindo orientações padrões (KYLE *et al.*, 2004).

Análise Estatística

Inicialmente, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação dos dados obtidos foi realizada por Análise de Variância (ANOVA), seguido pelo teste *post hoc* de Bonferroni. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Na tabela 1 encontram-se os valores das medidas antropométricas e de composição corporal entre os grupos: Controle e Mulheres obesas avaliadas nos momentos pré e seis meses após cirurgia bariátrica.

Tabela 1. Medidas antropométricas e de composição corporal entre grupos.

Variáveis	Controle (n=10)	Obesas Pré-operatório (n=11)	Obesas 6 meses Pós-operatório (n=11)	Δ% Pré e 6 meses pós-operatório
Idade (anos)	22,2 ± 2,6 ^a	27,4 ± 2,9	--	--
Massa Corporal (kg)	66,2 ± 10,0 ^{a,b}	112,0 ± 8,0	78,4 ± 6,6 ^a	-30,0
IMC (kg/m ²)	23,3 ± 3,1 ^{a,b}	44,6 ± 2,5	31,2 ± 2,6 ^a	-30,0
Conteúdo de Água Corporal (kg)	35,1 ± 4,0 ^a	39,1 ± 3,0	35,0 ± 3,0 ^a	-10,0
Massa Magra Livre de Gordura (kg)	45,4 ± 9,2 ^a	53,2 ± 4,2	47,7 ± 4,2	-10,3
Massa de Músculo Esquelético (kg)	26,6 ± 3,3 ^a	30,0 ± 2,6	26,1 ± 2,5 ^a	-13,0
Massa de Gordura (kg)	18,6 ± 7,0 ^{a,b}	58,8 ± 4,5	30,7 ± 4,9 ^a	-47,8
Gordura (%)	27,4 ± 7,2 ^{a,b}	52,5 ± 1,5	39,1 ± 4,1 ^a	-25,5

^a diferença significativa comparado com o momento pré-operatório; ^b diferença significativa comparado com o momento 6 meses pós-operatório; Dados expressos como média ± desvio padrão e Δ% delta percentual.

Foi observada redução significativa ($p < 0,05$) sobre a massa corporal ($\Delta = -30,0 \pm 3,7\%$), IMC ($\Delta = -30,0 \pm 3,7\%$), massa de gordura ($\Delta = -47,8 \pm 6,7\%$), massa magra livre de gordura ($\Delta = -10,4 \pm 3,6\%$), massa de músculo esquelético ($\Delta = -13,2 \pm 4,1\%$), percentual de gordura ($\Delta = -25,7 \pm 6,4\%$) e conteúdo de água corporal ($\Delta = -10,6 \pm 3,6\%$) na comparação pré e 6 meses após-cirurgia DGYR. O grupo controle apresentou menores valores para todas as variáveis em relação ao momento pré-cirurgia, sem diferença significativa para massa magra livre de gordura, massa de músculo esquelético e água corporal na comparação com o momento seis meses após cirurgia.

Na figura 1 encontram-se os valores em % 5-mC (percentual 5-metilcitosinas) de metilação global do DNA de leucócitos. Para as pacientes bariátricas não foi detectada alteração significativa ($p=0,50$) no padrão de metilação global em obesas pré-cirurgia ($12,5 \pm 5,7$ %) e obesas seis meses pós-operatório ($9,7 \pm 4,8$ %). O grupo controle apresentou menores valores ($3,5 \pm 2,8$ %), sendo este significativos na comparação com as pacientes bariátricas em ambos os momentos.

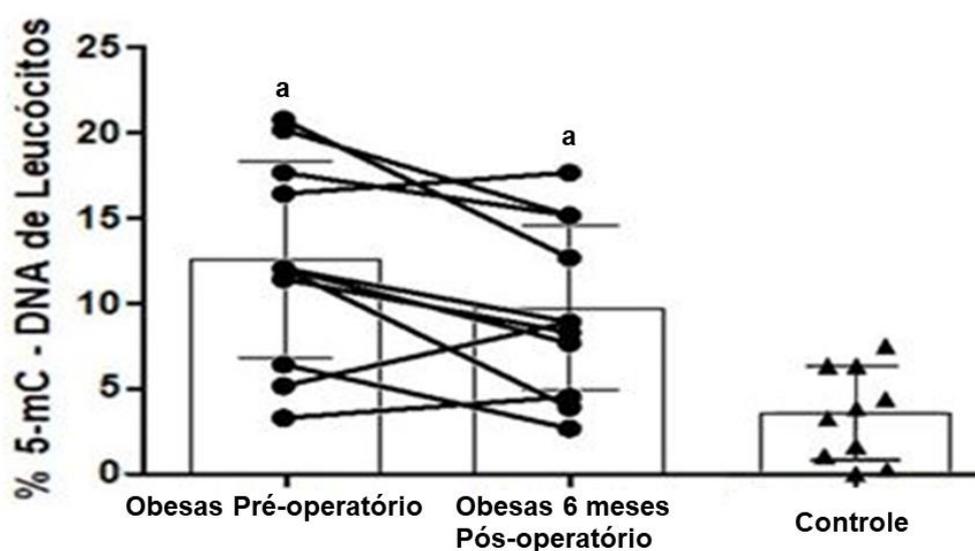


Figura 1: Comparação da metilação global de leucócitos em mulheres obesas pré-operatório, seis meses pós-operatório e grupo controle. ^a diferença significativa ($p < 0,05$) comparado ao grupo controle.

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que padrão de metilação global do DNA em leucócitos não se alterou significativamente seis meses após a cirurgia DGYR, mesmo com a acentuada redução da gordura corporal. Em comparação as mulheres eutróficas controle, as mulheres com obesidade mórbida apresentam um padrão de metilação global diferente e o mesmo não foi normalizado no período de seis meses após a cirurgia. Desta forma, confirmando de forma parcial a nossa hipótese inicial.

No presente estudo, os resultados corroboram com os dados apresentados por Bostrom *et al.* (2016) que em geral, indicam que não foram encontradas diferenças significativas nos resultados da metilação dos 24 locais de CpG detectados em pacientes obesos pré e seis meses após a cirurgia DGYR.

Neste contexto, Barres *et al.* (2013) analisaram níveis de metilação global do DNA no momento pré cirurgia, e seis meses após a cirurgia de DGYR, mostrando que os níveis globais de metilação nos sítios CpG no músculo esquelético foram semelhantes antes e depois da perda de peso induzida por cirurgia. Além disso, a metilação global foi similar entre as mulheres que eram obesas e as mulheres eutróficas (estatura e massa corporal adequados à idade e estado de saúde).

Nessa mesma linha de raciocínio, o estudo realizado por Martín-Núñez *et al.* (2017) não apresentou diferença estatisticamente significativa nos níveis de metilação global no período pré cirurgia e aos seis meses após a cirurgia bariátrica, esta observação concorda com nossos resultados. Esses resultados sugerem que o perfil de metilação global do DNA de leucócitos após seis meses a cirurgia bariátrica não apresentam alterações significativas.

Por outro lado, quando analisado o padrão de metilação do DNA em regiões específicas como no tecido adiposo em pacientes bariátricos, os estudos denotam resultados controversos ao presente estudo. De acordo com o estudo de Nilsson *et al.* (2015), os pacientes obesos aos seis meses após a cirurgia de DGYR e os controles apresentam mudanças generalizadas na metilação de DNA específica significativamente menor, em comparação com o período pré cirurgia, sugerindo que a redução na massa corporal e na glicemia plasmática em jejum

acarretadas pela cirurgia, podem desempenhar um papel de alterações simultâneas na metilação do DNA.

Em adição, Benton *et al.* (2015) mostram que na análise do perfil global de metilação do DNA do tecido adiposo (subcutâneo e omento) em períodos pré e após 18 meses o by-pass gástrico Roux-em-Y associado à redução da massa corporal, a metilação global do DNA de mulheres obesas foi maior no tecido adiposo subcutâneo e no omento no momento pré cirurgia.

No entanto, o estudo de MARCHI *et al.* (2011) que analisaram o perfil de metilação do promotor do gene de leptina e sua expressão em tecido adiposo e do fígado em pacientes nos períodos pré e após a cirurgia bariátrica, indicaram que as modificações induzidas pela redução da massa corporal na expressão da leptina parecem não depender da metilação na região promotora de seu gene.

Em conclusão, nossos achados fornecem evidências de que apesar da acentuada redução no conteúdo de gordura corporal, no período de seis meses após a cirurgia bariátrica não houve alteração no padrão de metilação global do DNA de leucócitos. Essas descobertas podem constituir a base para novas investigações e esclarecimentos sobre os efeitos moleculares da cirurgia de bypass gástrico. Sugere-se que estudos adicionais são necessários para investigar a influência do período de um ano após cirurgia bariátrica, momento em que se tem maior estabilização da redução da massa corporal.

REFERÊNCIAS

AHRENS, M., AMMERPOHL, O., SCHONFELS, W. V., KOLAROVA, J., BENS, S., BARRES, R., KIRCHNER, H., RASMUSSEN, M., YAN, J., KANTOR, F. R., KROOK, A., NASLUND, E., ZIERATH, J. R. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. **Cell Reports**, v. 3, n. 4, p. 1020-1027, 2013.

BARRES, R., KIRCHNER, H., RASMUSSEN, M., YAN, J., KANTOR, F. R., KROOK, A., NASLUND, E., ZIERATH, J. R. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. **Cell Reports**, v. 3, n. 4, p. 1020-1027, 2013.

BENTON, M. C., JOHNSTONE, A., ECCLES, D., HARMON, B., HAYES, M. T., LEA, R. A., GRIFFITHS, L., HOFFMAN, E. P., STUBBS, R. S., MACARTNEY-COXSON, D. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. **Genome biology**, v. 16, n. 1, p. 8, 2015.

DONKIN, I., VERSTEYHE, S., INGERSLEV, L. R., WORKMAN, C. T., ZIERATH, J. R., BARRE` S, R. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. **Cell metabolism**, v. 23, n. 2, p. 369-378, 2016.

MARCHI, M., LISI, S., CURCIO, M., BARBUTI, S., PIAGGI, P., CECCARINI, G., NANNIPIERI, M., ANSELMINO, M., DI SALVO, C., VITTI, P., PINCHERA, A., SANTINI, F., MAFFEI, M. Human leptin tissue distribution, but not weight loss-dependent change in expression, is associated with methylation of its promoter. **Epigenetics**, v. 6, n. 10, p. 1198-1206, 2011.

MARTÍN-NÚÑEZ, G. M., CABRERA-MULERO, A., ALCAIDE-TORRES, J., GARCÍA-FUENTES, E., TINAHONES, F. J., MORCILLO, S. No effect of different bariatric surgery procedures on LINE-1 DNA methylation in diabetic and nondiabetic morbidly obese patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 3, p. 442-450, 2017.

MAYER, S., GILSBACH, R., PREISSI, S., ORDONEZ, E. B. M., SCHNICK, T., BEETZ, N., LOTHER, A., ROMMEL, C., IHLE, H. M., BUGGER, H., RUHLE, F., SCHREPPER, A., SCHWARZER, M., HEILMANN, C., SHASHI, U. B., WILPERT, J., KRETZ, O., VON ELVERFELDT, D., ORTH, J., AKTORIES, K., BEYERSDORF, F., BODE, C., STILLER, B., KRUGER, M., THUM, T., DOENST, T., STOLL, M., HEIN, L. Adrenergic repression of the epigenetic reader MeCP2 facilitates cardiac adaptation in chronic heart failure. **Circulation research**, p. CIRCRESAHA.115.306721, 2015.

MEZA, M. N., CARRILLO, J. A. Biomarkers, Obesity, and Cardiovascular Diseases. In: **Role of Biomarkers in Medicine**. InTech, 2016.

NICOLETTI, C. F., NONINO, C. B., DE OLIVEIRA, B. A. P., PINHEL, M. A. S., MANSEGO, M. L., MILAGRO, F. I., ZULET, M. A., MARTINEZ, J. A. DNA methylation and hydroxymethylation levels in relation to two weight loss strategies: energy-restricted diet or bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 26, n. 3, p. 603-611, 2016.

NILSSON, E. K., ERNST, B., VOISIN, S., SÄLLMAN ALMÉN, M., BENEDICT, C., MWINYI, J., FREDRIKSSON, R., SCHULTES, B., SCHIÖTH, H. B. Roux-en Y gastric bypass surgery induces genome-wide promoter-specific changes in DNA methylation in whole blood of obese patients. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. e0115186, 2015.

NOVELLI, G., CICCACCI, C., BORGIANI, P., AMATI, M. P., ABADIE, E. Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. **Clinical cases in mineral and bone metabolism**, v. 5, n. 2, p. 149, 2008.

OZANNE, S. E. Epigenetic signatures of obesity. **New England Journal of medicine**, v. 372, n. 10, p. 973-974, 2015.

WALLEY, A. J., BLAKEMORE, A. I. F., FROGUEL, P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. **Human molecular genetics**, v. 15, n. suppl_2, p. R124-R130, 2006.

WANG, L., ZHANG, J., DUAN, J., GAO, X., ZHU, W., LU, X., YANG, L., ZHANG, J., LI, G., CI, W., LI, W., ZHOU, Q., ALURU, N., TANG, F., HE, C. Programming and inheritance of parental DNA methylomes in mammals. **Cell**, v. 157, n. 4, p. 979-991, 2014.