

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Otto Henrique Nienov

Seguimento de polineuropatia periférica em obesos graus II e III sem diabetes (homens e mulheres na pré- e pós-menopausa): efeito da cirurgia bariátrica

Porto Alegre

2019

Otto Henrique Nienov

Seguimento de polineuropatia periférica em obesos graus II e III sem diabetes (homens e mulheres na pré- e pós-menopausa): efeito da cirurgia bariátrica

Tese apresentada como pré-requisito para a obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Schmid

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Nienov, Otto Henrique

Seguimento de polineuropatia periférica em obesos graus II e III sem diabetes (homens e mulheres na pré- e pós-menopausa): efeito da cirurgia bariátrica / Otto Henrique Nienov. -- 2019.

160 f.

Orientadora: Helena Schmid.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Polineuropatias. 2. Obesidade. 3. Cirurgia bariátrica. 4. HDL-colesterol. 5. Atividade física. I. Schmid, Helena, orient. II. Título.

“O que não me mata me torna mais forte.”

(Friedrich Wilhelm Nietzsche)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais e avós, pela dedicação, incentivo e exemplo; à minha orientadora Profa. Dra. Helena Schmid, por acreditar na minha competência e por instigar e desenvolver meu saber; aos meus colegas de grupo de pesquisa, Lisiane Stefani Dias, Fernanda Dapper Machado, Daiane Rodrigues, Camila Perlin Ramos, Larissa Carlos da Silva e Profa. Dra. Emilian Rejane Marcon, pela amizade e companheirismo; à equipe do Centro de Tratamento da Obesidade do Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por possibilitarem a realização do estudo; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por dispor a bolsa de Doutorado e; ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia e a todos os professores, pelos ensinamentos e por sustentarem o meu caminho, que é aprender e disseminar conhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1. Estratégia de busca.....	19
2.2. Polineuropatia periférica.....	21
2.3. Polineuropatia periférica e obesidade	24
2.4. Polineuropatia periférica e cirurgia bariátrica.....	27
2.5. Polineuropatia periférica e menopausa	35
2.6. Polineuropatia periférica e atividade física.....	37
2.7. Atividade física e cirurgia bariátrica.....	40
2.8. Polineuropatia periférica, HDL-colesterol, atividade física e cirurgia bariátrica	46
2.9. Mapa conceitual	53
3 JUSTIFICATIVA	54
4 PROBLEMAS DO ESTUDO	55
5 HIPÓTESES	56

	5
5.1 Hipóteses nulas	56
5.2 Hipóteses alternativas	56
6 OBJETIVOS	58
6.1 Objetivo principal	58
6.2 Objetivos secundários	58
REFERÊNCIAS	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS	158
PERSPECTIVAS	159

LISTA DE ABREVIATURAS

%PEP: percentual de perda de excesso de peso (do inglês, %EWL, *percentual excess weight loss*)

2-h 75-g OGTT: *two-hour 75-gram oral glucose tolerance test*

ABCA1: *ATP-binding cassette transporter A1*

ABCG1: *ATP-binding cassette transporter G1*

ACSM: *American College of Sports Medicine*

ADAPT: *Activity for Diabetic Polyneuropathy*

AF: Atividade física (do inglês, PA, *physical activity*)

Apo: Apolipoproteína

ASBS: *American Society for Bariatric Surgery*

CAD: *Coronary artery disease*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CB: Cirurgia bariátrica (do inglês, BS, *bariatric surgery*)

CEC: *Cholesterol efflux capacity*

CETP: Proteína de transferência de éster de colesterol

CVD: *Cardiovascular disease*

CVR: *Cardiovascular risk*

DBP: *Diasolic blood pressure*

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica (do inglês, NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*)

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2 (do inglês, T2DM, *type 2 diabetes mellitus*)

DN4: *Douleur Neuropathique en 4 Questions*

ECR: Ensaio clínico randomizado (do inglês, RCT, *randomized controlled trial*)

EW: *Excess weight*

GLP-1: Peptídeo semelhante a glucagon 1

HBA1c: Hemoglobina glicada (do inglês, *glycosylated hemoglobin*)

HDL-C: Lipoproteína de alta densidade (do inglês, *high-density lipoprotein*)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*)

HR: Hazard Ratio

Hz: Hertz

IC: Intervalo de confiança (do inglês, CI, *confidential interval*)

ICAM-1: *Intercellular adhesion molecule-1*

IMC: Índice de massa corporal (do inglês, BMI, *body mass index*)

IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*)

FSH: *Follicle-stimulating hormone*

LABS-2: *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2*

LCAT: Lecitina colesterol acil-transferase

LDL-C: Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein*)

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LPL: Lipase lipoprotéica

MET: *Metabolic equivalent of task*

MNSI: Instrumento para Rastreamento de Neuropatia de Michigan (do inglês, *Michigan Neuropathy Screening Instrument*)

MONICA/KORA: *Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/ Cooperative Research in the Region of Augsburg*

MrOS: *Osteoporotic Fractures in Men Study*

ND: Neuropatia diabética

NDS: *Neuropathy Deficit Score*

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NP: Neuropatia periférica

NSS: *Neuropathy Symptom Score*

OMS: Organização Mundial da Saúde (do inglês, WHO, *World Health Organization*)

OR: Odds Ratio

PASE: *Physical Activity Scale for the Elderly*

PLTP: Proteína de transferência de fosfolipídios

PNP: Polineuropatia periférica (do inglês, PPN, *peripheral polyneuropathy*)

PYY: Polipeptídeo Y

RCT: Transferência reversa de colesterol

RP: Razão de prevalência (do inglês, PR, *prevalence ratio*)

RR: *Risk ratio*

RYGB: Bypass gástrico em Y de Roux (do inglês, *Roux-en-Y gastric by-pass*)

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono (do inglês, OSAS, *obstructive sleep apnea syndrome*)

SBP: *Systolic blood pressure*

SG: Sleeve gástrico (do inglês, *sleeve gastrectomy*)

SM: Síndrome metabólica

SOS: *Swedish Obese Subjects*

SR-B1: *Scavenger-receptor B1*

STOP-BANG: *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender*

TC: *Total cholesterol*

TG: *Triglycerides*

TNF: Fator de necrose tumoral

TSH: *Thyroid-stimulating hormone*

VCAM-1: *Vascular cell adhesion molecule-1*

VIGITEL: Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL: Lipoproteína de muita baixa densidade

WC: *Waist circumference*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Procedimento de bypass gástrico em Y de Roux (RYGB)	29
Figura 2. Procedimento de sleeve gástrico (SG)	30
Figura 3. Menopausa e flutuação dos níveis de estrogênio.	36
Figura 4. Mapa conceitual.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Busca de palavras-chave nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS.....	19
Tabela 2. Cruzamento de palavras-chave nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS ...	20
Tabela 3. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS.....	21

RESUMO

Introdução: A polineuropatia periférica (PNP) têm sido a complicação neurológica mais comum descrita após a cirurgia bariátrica (CB). No entanto, há pouca evidência sobre o impacto da CB na incidência e progressão da PNP.

Objetivos: Avaliar a incidência e a progressão da PNP em indivíduos obesos graves sem diabetes após CB por laparoscopia e identificar fatores de risco.

Métodos: Neste estudo de coorte prospectivo, 322 indivíduos submetidos a CB por laparoscopia, 133 ao bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e 189 ao sleeve gástrico (SG), foram avaliados para PNP pelo Instrumento para Rastreamento de Neuropatia de Michigan (MNSI) antes e após 6 meses da CB e divididos de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de PNP no início do estudo. Causas conhecidas da PNP foram excluídas. Secundariamente, uma amostra menor desta coorte foi avaliada para atividade física (AF), através da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), e para os níveis de HDL-colesterol (HDL-C) antes e após 6 e 15 meses da CB.

Resultados: A prevalência de PNP pré-CB foi de 21,4% e diminuiu para 8,7% pós-CB. Quando olhamos para o grupo PNP (+) (n = 69) no início do estudo, a persistência de PNP pós-CB foi de 20,3% (n = 14) após 6 meses. No grupo PNP (-) (n = 253) pré-operatório, a incidência de PNP pós-CB foi de 5,5% (n = 14) e mostrou-se independentemente associada com menor nível sérico de HDL-C (p = 0,001). O risco de PNP aumentou de 7,4 a 8,6% a cada redução de 1 mg/dL no HDL-C. A AF aumentou após 6 e 15 meses de CB comparado ao período pré-operatório (p < 0,001) e, ser ativo antes da CB foi associado com maior aumento de HDL-C após 15 meses da CB comparado a não ser ativo no pré-operatório (18,2% versus 10,9%; p = 0,035). Como o aumento de HDL-C ocorreu somente após 15 meses da CB e se associou com

o percentual de perda de excesso de peso (%PEP) ($p = 0,030$), talvez essa incidência de PNP após a CB diminua com maior tempo de acompanhamento.

Conclusão: A prevalência de PNP diminuiu após 6 meses de CB, mas novos casos de PNP pós-CB foram independentemente associados com menores níveis séricos de HDL-C. A AF talvez seja uma importante recomendação para evitar a incidência e progressão da PNP após a CB, uma vez que a prática de AF aumenta os níveis de HDL-C.

Palavras-chave: Polineuropatia periférica; Obesidade; Cirurgia bariátrica; HDL-colesterol; Atividade física; Perda de peso.

ABSTRACT

Introduction: The most common neurological complication described after bariatric surgery (BS) is peripheral polyneuropathy (PPN). However, there is poor evidence about the impact of BS on the incidence and progression of PPN.

Objectives: To evaluate the incidence and progression of PPN in non-diabetic severe obese subjects after laparoscopic BS and to identify risk factors.

Methods: In this prospective cohort study, 322 subjects undergoing laparoscopic BS, 133 by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and 189 by sleeve gastrectomy (SG), were evaluated for PPN by the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) before and after 6 months of BS and divided according to presence (+) or absence (–) of PPN at baseline. Known causes of PPN were excluded. Secondary, a minor sample of this cohort was evaluated for physical activity (PA), through the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), and for high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels before and after 6 and 15 months of BS.

Results: The prevalence of pre-BS PPN was 21.4% and decreased to 8.7% post-BS. When we look to the PPN (+) group (n = 69) at baseline, the persistence of post-BS PPN was 20.3% (n = 14) after 6 months. In the PPN (–) group (n = 253) at baseline, the incidence of post-BS PPN was 5.5% (n = 14) and it showed independently associated with low HDL-C levels (p = 0.001). The PPN risk increased from 7.4 to 8.6% at each 1 mg/dL decrease in HDL-C. PA increased significantly after 6 and 15 months of BS compared to preoperative (p < 0.001) and, being active before BS was associated with higher increase of HDL-C after 15 months of BS compared to being non-active at baseline (18.2% versus 10.9%; p = 0.035). As the increase in HDL-C occurred only 15 months after BS and was associated with the % excess weight loss

(%EWL) ($p = 0.030$), maybe this incidence of post-BS PPN decreases with longer follow-up time.

Conclusion: The prevalence of PPN decreased after 6 months of BS, but new cases of post-BS PPN appeared and they were independently associated with low HDL-C. PA could be an important recommendation to avoid the incidence and progression of post-BS PPN, since the practice of PA increases HDL-C levels.

Keywords: Peripheral polyneuropathy; obesity; bariatric surgery; HDL cholesterol; physical activity; weight loss.

1. INTRODUÇÃO

A polineuropatia periférica (PNP) representa um importante problema de saúde, por estar associada a dor neuropática, perda da sensibilidade protetora, aumento da morbidade resultante de ulceração e amputações, aumento do risco de queda e diminuição da qualidade de vida (1-4). A PNP pode estar relacionada a vários fatores causais e de risco associados a disfunções do metabolismo. A etiologia mais comum é o diabetes, representando 32 a 53% dos casos (5-7).

Em estudo prévio encontramos uma prevalência de 11% de PNP em indivíduos obesos graves (obesidade grau II e III) com síndrome metabólica (SM) sem diabetes, e houve associação independente com baixos níveis de HDL-colesterol (HDL-C) (8). Já em mulheres obesas graves sem diabetes encontramos prevalência similar (11,6%), mas uma associação independente com idade e/ou com o estado pós-menopáusicos (9).

Outros estudos vêm associando a presença e/ou gravidade da PNP com as dislipidemias, em particular elevados níveis de colesterol total (10), LDL-colesterol (LDL-C) (10) e triglicerídeos (2,10-14) e baixo HDL-C (2,15). Além disso, elevados níveis de triglicerídeos podem ser um fator de risco para amputação de membros inferiores (16-18), enquanto que níveis elevados de HDL-C conferem efeito protetor (18).

Papel atero-protetor também tem sido reconhecido pela transferência reversa de colesterol do HDL (19-21) e, estudos *in vitro*, tem mostrado que partículas de HDL-C podem ser captadas por axônios distais lesados, sendo o colesterol utilizado para a regeneração destas fibras (22). Um baixo HDL-C, além de ser um marcador para uma doença cardiovascular futura ou concomitante, associa-se em inúmeras situações clínicas, a baixos níveis de atividade física

(AF) (23) e a principal recomendação feita para aumentar os níveis de HDL-C é a prática de AF (23-25).

A obesidade e suas complicações, incluindo as dislipidemias (26), vêm sendo associadas com o risco de neuropatia e/ou dor neuropática em pacientes com (3) e sem diabetes (26) e no pré-diabetes (14) e, tal risco aumenta quando a obesidade está associada à baixa AF (27). Tal hipótese vem sendo sustentada por estudos experimentais em animais obesos que sugerem uma redução da condução nervosa e alterações na função sensitiva quando estes apresentam hipertrigliceridemia (28).

A cirurgia bariátrica (CB) é considerada o tratamento mais eficaz para obesidade mórbida em comparação ao tratamento clínico convencional, causando rápida, substancial e sustentada perda de peso, com baixa mortalidade e melhora das comorbidades relacionadas à obesidade, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (29).

A PNP tem sido descrita como a complicação neurológica mais comumente relatada após a CB e aparentemente atribuída às deficiências nutricionais causadas pela restrição da ingestão alimentar e/ou limitação da absorção intestinal (30). Mas, quando verificamos a literatura, as evidências sobre o impacto da CB na PNP bem como fatores de risco relacionados com a incidência e progressão da PNP pós-CB não são claras.

Assim, no presente estudo, buscou-se estabelecer a incidência e progressão da PNP em indivíduos obesos graves (obesidade grau II e III) sem diabetes submetidos à CB por laparoscopia e identificar fatores de risco, tais como maior peso corporal, maior circunferência da cintura, menor percentual de perda de excesso de peso (%PEP), hipertensão arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-C baixo, baixos níveis séricos de vitamina B₁₂, sexo masculino, pós-menopausa e sedentarismo relacionados à CB.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Estratégia de busca

Inicialmente, definiu-se as palavras-chave e realizou-se a busca nas bases de dados. A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave: 1) *Peripheral Polyneuropathy*, 2) *Obesity*, 3) *Bariatric Surgery*, 4) *Menopause* 5) *Cholesterol, HDL* e 6) *Physical Activity*, nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS (Tabela 1).

Tabela 1. Busca de palavras-chave nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS.

Palavras-chave	PubMed	Embase	LILACS
<i>Peripheral Polyneuropathy</i>	26.280	675	78
<i>Obesity</i>	205.192	561.991	5.681
<i>Bariatric Surgery</i>	23.094	42.783	998
<i>Menopause</i>	54.750	69.994	1.215
<i>Cholesterol, HDL</i>	27.193	104.049	2.016
<i>Physical Activity</i>	178.470	432.231	11.197

Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave nas bases de dados: 1) *Peripheral Polyneuropathy AND Obesity*; 2) *Peripheral Polyneuropathy AND Bariatric Surgery*; 3) *Peripheral Polyneuropathy AND Menopause*; 4) *Peripheral Polyneuropathy AND Menopause AND Bariatric Surgery*; 5) *Peripheral Polyneuropathy AND Cholesterol, HDL*; 6) *Peripheral Polyneuropathy AND Bariatric Surgery AND Cholesterol, HDL*; 7) *Bariatric Surgery AND Cholesterol, HDL*; 8) *Peripheral Polyneuropathy AND Physical Activity*; 9)

Peripheral Polyneuropathy AND Physical Activity AND Bariatric Surgery e; 10) *Bariatric Surgery AND Physical Activity* (Tabela 2).

Tabela 2. Cruzamento de palavras-chave nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS.

Palavras-chave	PubMed	Embase	LILACS
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Obesity</i>	78	19	7
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Bariatric Surgery</i>	26	8	4
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Menopause</i>	28	0	0
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Menopause AND Bariatric Surgery</i>	0	0	0
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Cholesterol, HDL</i>	104	7	1
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Bariatric Surgery AND Cholesterol, HDL</i>	0	0	0
<i>Bariatric Surgery AND Cholesterol, HDL</i>	82	910	16
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Physical Activity</i>	131	21	2
<i>Peripheral Polyneuropathy AND Physical Activity AND Bariatric Surgery</i>	0	0	0
<i>Physical Activity AND Bariatric Surgery</i>	411	1.929	50

Após leitura dos títulos e resumos, selecionou-se os artigos pertinentes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente (Tabela 3). Também se realizou busca nas referências dos artigos selecionados e removeu-se os artigos duplicados. Por fim, realizou-se a leitura crítica dos artigos.

Tabela 3. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Embase e LILACS.

	PubMed	Embase	LILACS
Número total de artigos	860	2.894	80
Número de artigos selecionados	180	25	5

2.2 Polineuropatia periférica

A PNP representa um importante problema de saúde, especialmente quando na sua evolução se associa a dor neuropática, perda da sensibilidade protetora, aumento da morbidade resultante de ulceração e amputações, aumento do risco de queda e diminuição da qualidade de vida (1-4). A PNP é caracterizada por um dano que acomete o nervo periférico, podendo envolver fibras motoras, sensoriais ou autonômicas (31). Entre a sintomatologia, é relatada a presença de dormência, formigamento, fraqueza muscular e/ou dor que tipicamente se inicia nos dedos e se distribui em padrão de bota-e-luva (6), classicamente descrito no diabetes (32). Outro sintoma frequente é a dificuldade de equilíbrio, que pode resultar em quedas e fraturas (33).

A PNP pode estar relacionada a vários fatores causais e de risco relacionados a disfunções do metabolismo tais como idade avançada, peso corporal, hiperglicemia (diabetes, pré-diabetes e glicemia de jejum alterada), dislipidemias (hipertrigliceridemia e HDL-C baixo), obesidade, estresse oxidativo, etilismo, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B₁₂, doença renal crônica, doença hepática aguda, hipoproteinemias, doenças inflamatórias, vasculares (doença arterial periférica), autoimunes (artrite reumatoide, lúpus, sarcoidose) e infecciosas

(HIV positivo, hepatite B e C, hanseníase), neoplasias, drogas neurotóxicas (quimioterápicos) e CB (1,2,5,6,10,13,34-38).

No diabetes, a PNP afeta 45 a 50% dos indivíduos (26,28,39), sendo o fator de risco mais importante e prevalente para a formação de úlceras, estando presente em 80% dos pacientes diabéticos que apresentam ulceração nos pés (3,40), as úlceras nos pés precedendo 85% das amputações que ocorrem em pacientes diabéticos (3,32). Estima-se uma incidência de PNP por ano, para todas as causas, de 77 a cada 100.000 pessoas com 18 anos ou mais (41), sendo o diabetes a causa mais comumente identificada (7,42,43). A prevalência de PNP no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) varia de 10 a 34% e de 8 a 25% no DM2, e essa prevalência aumenta com a duração do diabetes e com o aumento da idade (44-48). Se considerarmos a PNP assintomática, a prevalência chega a 54% no DM1 e 45% no DM2 (45) e, estima-se uma incidência anual de 2.800 a cada 100.000 pessoas com DM1 e 6.100 a cada 100.000 pessoas com DM2 (49,50).

Segundo a *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), o controle glicêmico intensivo reduz a incidência e progressão da neuropatia em indivíduos com DM1 mas, em pacientes com DM2, não está claro que o controle da glicemia tenha efeito tão marcante, embora outras complicações microvasculares possam ser claramente prevenidas (51-54). Os fatores etiológicos mais importantes relacionados à neuropatia diabética (ND) são o mau controle glicêmico, idade, duração do diabetes, obesidade visceral, altura, hipertensão, idade, tabagismo, hipoinsulinemia e dislipidemia (6).

Evidências de estudos populacionais indicam que há um gradiente na prevalência de neuropatia, com uma maior frequência nos diabéticos (28%), seguido pelos pré-diabéticos (11,3%), nos com hiperglicemia de jejum (13%) e, finalmente, aqueles com normoglicemia (7,4%) (55). Tem sido sugerido que a neuropatia relacionada ao pré-diabetes representa a fase

mais precoce da ND (14) e é caracterizada por ser menos grave (56,57) e por inicialmente acometer as fibras finas (56,58–61). Entre 11 e 62% dos pacientes com PNP idiopática tem pré-diabetes ou glicemia de jejum alterada (58-65) e, em indivíduos com pré-diabetes, 11 a 25% apresentam neuropatia periférica (NP) e 13 a 26% tem dor neuropática (27,60,61,66-68).

Estudo prévio encontrou uma prevalência de 11% de PNP em indivíduos obesos graves com SM sem diabetes, e houve associação independente com baixos níveis séricos de HDL-C (8). Em outro estudo transversal em mulheres obesas graves sem diabetes encontramos prevalência similar (11,6%), mas uma associação independente com idade e pós-menopausa (9).

A dor neuropática está presente em aproximadamente um terço dos pacientes com PNP e é definida como consequência direta de uma lesão que afeta o sistema somato-sensorial e autonômico (69,70). Os fatores de risco descritos para dor neuropática são idade, obesidade e baixa AF (27,68). A dor neuropática é caracterizada por dor persistente ou episódica que tipicamente piora à noite e melhora durante a caminhada, localizada predominantemente nos pés e descrita como dor em queimação (1). Exerce impacto substancial no bem-estar físico, mental, psicológico e emocional do indivíduo, causando, particularmente, interferência considerável no sono e nas atividades diárias (38,71).

Dada a alta prevalência de PNP, os testes de rastreamento para neuropatia, como o Instrumento para Rastreamento de Neuropatia de Michigan (MNSI), devem ser considerados como ferramenta útil na avaliação destes pacientes. A PNP é uma desordem complexa, no qual um diferente conjunto de fibras nervosas pode ser afetado de forma gradual e distinta entre os indivíduos acometidos (1). A percepção vibratória com diapasão de 128 Hz e sensação de pressão com um monofilamento 10.0 Semmes-Weinstein são os melhores testes para discriminar aqueles com e sem neuropatia de fibras grossas (72). No entanto, alguns pacientes

podem apresentar apenas envolvimento de fibras finas. Esses pacientes podem ser difíceis de rastrear porque geralmente apresentam alterações de sensibilidade dolorosa e térmica e podem ser assintomáticos. Além disso, os estudos de velocidade de condução nervosa e eletromiografia podem apresentar-se normais, o que pode levar ao não diagnóstico (6).

2.3 Polineuropatia periférica e obesidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é de que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões sejam obesos (73). No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, encontra-se entre o sobrepeso e a obesidade (74). Segundo dados da Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2017, 18,9% da população brasileira estava obesa (75).

A obesidade, definida como um acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo, pode ser classificada de acordo com o índice de massa corporal (IMC) – peso (em quilos) dividido pela altura ao quadrado (em metros) (76) –, em obesidade grau I (IMC \geq 30 a 34,9 kg/m²), grau II (IMC \geq 35 a 39,9 kg/m²) e grau III (IMC \geq 40 kg/m²) (77).

A obesidade está associada a resistência insulínica e a SM e contribui para o desenvolvimento da hipertensão, dislipidemias e hiperglicemia (78). Vários estudos vêm ligando a obesidade e suas complicações, incluindo a dislipidemia (26), com o risco de neuropatia e/ou dor neuropática em pacientes com (3) e sem diabetes (26) e no pré-diabetes (14) e, tal risco, aumenta quando a obesidade está associada à baixa AF (27).

Lupachyk et al. (2013), em um estudo experimental com ratos Zucker obesos (n = 10), demonstraram que a hipertrigliceridemia desempenha um papel importante na redução da velocidade de condução nervosa e provoca alterações na função sensorial, causando neuropatia pré-diabética por estresse oxidativo-nitrosativo (28). Outros modelos animais de obesidade induzida por dieta demonstraram tanto alterações microvasculares como disfunção neural em animais não hiperglicêmicos (79,80). Esses estudos mostram diminuição do relaxamento vascular e diminuição na velocidade da condução nervosa, do fluxo endoneural e da nocicepção térmica. Camundongos C57BL6/J alimentados com uma dieta rica em gordura desenvolvem obesidade, hiperglicemia pós-prandial e neuropatia (80).

Anderson et al. (2014) estudaram se a condição pré-diabética ou uma dieta rica em gordura poderiam causar PNP. Para isso, grupos de camundongos C57BL6 e Swiss Webster foram alimentados com uma dieta contendo 60% de gordura por 8 meses e comparados com grupos diabéticos controlados e tratados com estreptozotocina que foram alimentados com uma dieta padrão contendo 10% de gordura. Ambos desenvolveram intolerância à glicose, indicativo da resistência à insulina, mas apenas os camundongos C57BL6 mostraram hiperglicemia. Camundongos C57BL6 alimentados com dieta rica em gordura desenvolveram disfunção nervosa, indicado pela diminuição da velocidade da condução nervosa e pela hiperalgesia térmica. Estes dados indicam que uma dieta rica em gordura pode favorecer a ocorrência de neuropatia (81).

Noutro estudo, utilizando uma dieta com alto teor de gordura em camundongos pré-diabéticos C57BL6, foi visto um déficit na velocidade de condução nervosa sensitivo-motora, hiperalgesia térmica e redução do comprimento dendrítico. Dietas com alto teor de gordura podem causar grandes danos nas fibras nervosas mielinizadas e pequenos danos nas fibras nervosas sensoriais, levando assim a neuropatia. O comprimento dendrítico pode ser um

marcador mais sensível para a detecção precoce de PNP e a diminuição do fornecimento de sangue aos nervos e o aumento do estresse oxidativo podem contribuir para o desenvolvimento e gravidade da PNP (82). Camundongos não diabéticos alimentados com uma dieta rica em gordura desenvolvem níveis elevados de LDL-C, ácidos graxos livres e triglicerídeos, bem como aumento do estresse oxidativo. Estes camundongos desenvolvem déficit sensorial e na velocidade de condução nervosa antes mesmo de desenvolverem intolerância à glicose (83).

O peso e a circunferência da cintura foram fatores de risco independentes para PNP e dor neuropática em sujeitos diabéticos que participaram do estudo MONICA/KORA (27,55,68). No *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2001-2004, os obesos foram mais propensos a ter PNP (OR 2,20; 95%IC: 1,43-3,39) em comparação com indivíduos não obesos. Assim, a obesidade e a presença de dois ou mais fatores de risco cardiometabólicos aumentam acentuadamente a probabilidade de ocorrência de PNP (11).

A associação da PNP com a SM parece ser atribuível principalmente à obesidade, que pode levar ao aumento dos níveis de fator de necrose tumoral (TNF) e lipídios circulantes (triglicerídeos e ácidos graxos livres), que por sua vez podem agravar a hiperglicemia, por aumentar a resistência insulínica, mas também podem atuar de forma independente na função nervosa. Elevadas concentrações de TNF e de lipídios podem levar ao aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e efeitos neurotóxicos (14,84).

Em um estudo conduzido em 249 indivíduos com PNP idiopática e 709 controles, 55% dos sujeitos com PNP tinham SM enquanto que, em contrapartida, no grupo controle, haviam 34%. Foi observado que a obesidade abdominal e a hipertensão foram componentes da SM prevalentes nos pacientes com PNP (85). Vários estudos apontam associações entre a presença e/ou gravidade da PNP e dislipidemia, em particular, elevados níveis de colesterol total (10),

LDL-C (10) e triglicerídeos (10-14) e, baixo HDL-C (2,14). No entanto, há estudos que não observaram tais associações (27).

Estudos apontam também que os níveis elevados de triglicerídeos podem ser um fator de risco para amputação de membros inferiores (15-17), independentemente dos níveis de HDL-C e LDL-C (17), e se correlacionam com a perda da densidade das fibras nervosas mielinizadas (13). No entanto, níveis elevados de HDL-C conferem efeito protetor para amputação (17). Tal hipótese vem sendo sustentada por estudos experimentais que sugerem um retardamento da velocidade de condução nervosa sensorial e mudanças na função sensitiva atribuídos ao HDL-C baixo sérico (28). Os triglicerídeos séricos elevados em conjunto com baixos níveis de HDL-C estão associados a SM e a obesidade e aumentam o risco cardiovascular (86). Callaghan et al. (2011) em um estudo realizado com 28.700 diabéticos, além de demonstrar associação dos níveis aumentados de triglicerídeos com o risco de amputação de membros inferiores, ainda relacionou os níveis de hemoglobina glicada (HBA1c) e a altura com o risco de amputação (17).

2.4 Polineuropatia periférica e cirurgia bariátrica

A CB é considerada o tratamento mais eficaz para obesidade mórbida comparado ao tratamento clínico convencional, causando rápida, considerável e sustentada perda de peso, com baixas taxas de mortalidade e melhora das comorbidades relacionadas à obesidade, como o DM2, hipertensão, DHGNA e SAOS, entre outras (29).

Com o aumento das taxas de obesidade em todo mundo (87,88), se presume que o número de procedimentos de CB venha a aumentar (89). Com isso, também há um aumento da

incidência das complicações cirúrgicas. Uma dessas complicações pode ser a PNP, atribuída principalmente as deficiências nutricionais causadas pela restrição na ingestão de alimentos e/ou limitação da absorção intestinal (30). No entanto, são poucas as evidências sobre o impacto da CB na incidência e progressão da PNP pós-CB.

Os procedimentos bariátricos contribuem para deficiências nutricionais, restringindo a ingestão de alimentos e/ou limitando a absorção intestinal. As deficiências nutricionais mais comumente descritas incluem deficiências de tiamina (vitamina B₁), cobalamina (vitamina B₁₂), folato (vitamina B₉), vitamina D, vitamina E, ferro, cálcio, fosfato, magnésio e cobre. Após a CB, os pacientes devem permanecer em dietas ricas em proteínas e de baixo teor de gordura com suplementação vitamínica e monitorar frequentemente possíveis deficiências nutricionais (30).

O bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) é o procedimento cirúrgico bariátrico mais frequentemente realizado, com baixas taxas de morbidade e mortalidade em comparação com outras técnicas, além de excelente controle das comorbidades. Além disso, provoca uma importante perda de peso, aproximadamente 70% do excesso de peso após 12 meses e 83% após 24 meses (90). No RYGB, uma pequena bolsa (15-30 mL de volume) é criada na parte superior do estômago e separada do resto do estômago. Esta é ligada à porção média do intestino delgado (jejuno) para formar um braço em "Y" (Figura 1) (91).

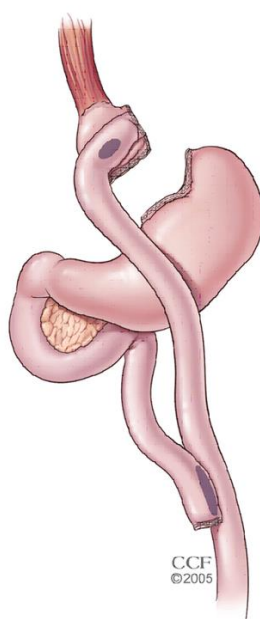


Figura 1. Procedimento de bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) (92).

Com este procedimento, a ingestão de carboidratos pode ocasionar a chamada síndrome de dumping, caracterizada por náuseas, vômitos, rubor, dor epigástrica e sintomas de hipoglicemia. Como não há produção de ácido clorídrico e de fator intrínseco pelas células parietais do estômago, a absorção de vitamina B₁₂ pode ser prejudicada (93). Também ocorre diminuição dos níveis de grelina (hormônio orexígeno e adipogênico) e uma sinalização precoce do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que reduz a velocidade de esvaziamento gástrico, aumenta a secreção de insulina e promove saciedade central, e do polipeptídeo Y (PYY), que diminui a motilidade intestinal e aumenta a saciedade (94).

A gastrectomia vertical, também conhecida como sleeve gástrico (SG) ou gastrectomia em manga – apresentada originalmente como o primeiro tempo do duodenal *switch* – consiste na remoção de 70 a 80% do estômago proximal ao antro, preservando o piloro e diminuindo o potencial ulcerogênico (Figura 2) (95,96). Geralmente é utilizado como primeiro tempo cirúrgico em superobesos (IMC > 50 kg/m²), objetivando significativa perda de peso, diminuindo o risco cirúrgico, e o segundo tempo do tratamento pode ser realizado com melhores

condições técnicas e melhor estado clínico do paciente. Dentre as vantagens deste procedimento tem-se a não exclusão do duodeno do trânsito alimentar, portanto, não há interferência com o sítio de absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B (97,98).

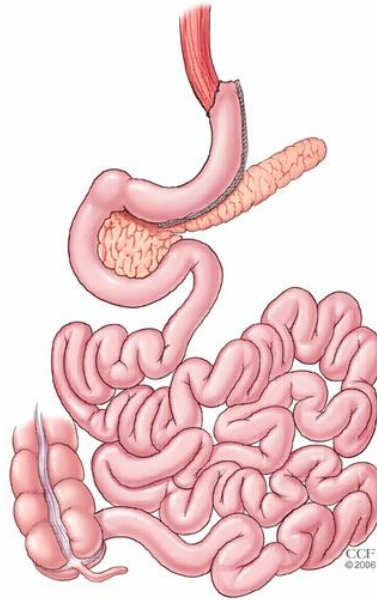


Figura 2. Procedimento de sleeve gástrico (SG) (92).

Os primeiros relatos avaliando PNP e CB surgiram a partir de séries de casos retrospectivos e relatos de caso. Chang, Adams-Huet & Provost (2004) buscaram avaliar, através de um questionário sobre NP pós-cirúrgica enviado para cirurgiões membros da *American Society for Bariatric Surgery* (ASBS), casos específicos de NP pós-CB, seu diagnóstico e tipo de CB realizada. Dos 808 questionários enviados, 257 (31,8%) retornaram. De 168.010 casos bariátricos, 109 casos de NP pós-cirúrgica foram descritos, o que equivale a 5,9 casos a cada 10.000 procedimentos cirúrgicos. Deficiências de tiamina (vitamina B₁) e/ou cobalamina (vitamina B₁₂) foram relatadas em 40% dos casos, sendo 18 casos resolvidos com suplementação vitamínica. Os diagnósticos mais comuns foram encefalopatia de Wernicke,

deficiência de tiamina e síndrome de Guillain-Barré. A procedimento cirúrgico mais comum foi o RYGB (99).

Thaisetthawatkul et al. (2004) buscaram verificar se a NP ocorria com maior frequência após a CB em comparação a uma coorte de obesos submetidos à colecistectomia, considerada uma cirurgia abdominal de grande porte similar. As coortes retrospectivas foram pareadas por idade e sexo e avaliadas para NP através de biópsia de nervo periférico. Dos 435 sujeitos submetidos à CB, 71 (16,0%) desenvolveram NP, uma frequência de NP maior do que após a colecistectomia (4/126; 3%) ($p < 0,001$). Dos casos de NP relatados, 27 foram PNP, 39 mononeuropatias e cinco radiculopatias. As biópsias de nervo mostraram dano axonal e inflamação perivascular. A desnutrição pareceu ser o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de NP pós-bariátrica (100).

Revisão da literatura de 50 relatos de caso envolvendo 96 pacientes com sintomas neurológicos após procedimentos bariátricos, apresentou como formas mais comuns a NP (62%) e encefalopatia (31%). Dentre os 60 pacientes com NP, 40 (67%) apresentavam PNP e 18 (30%) mononeuropatias. Também foram relatadas encefalopatia de Wernicke, rabdomiólise e síndrome de Guillain-Barré. Na mesma revisão, de 18 séries cirúrgicas relatadas entre 1976 e 2004, 133 de 9996 pacientes (1,3%) apresentavam complicações neurológicas. Deficiências de micronutrientes após bypass gástrico foram avaliadas em 957 pacientes em oito relatos. Um total de 236 (25%) tinham deficiência de vitamina B₁₂ e 11 (1%) tinham deficiência de vitamina B₁ (101).

Na coorte retrospectiva subsequente, Thaisetthawatkul et al. (2010) submeteram 393 sujeitos a um tratamento nutricional intensivo antes e após a CB, entre 1985 e 2002. A análise univariada apontou como fatores de risco aumento da HbA_{1c} e triglicérides, tempo prolongado de hospitalização, presença de sintomas gastrintestinais pós-operatórios, náuseas e vômitos. A

NP mostrou-se menos frequente (7% vs. 13%, $p < 0,010$) e comumente PNP (1% vs. 7%, $p < 0,001$) em comparação a coorte anterior. Segundo os autores, uma abordagem multidisciplinar com seguimento nutricional intensivo diminuiria o risco de desenvolvimento de NP após a CB (102).

Dentre as alterações neurológicas descritas após a CB, a PNP representa em torno de 54% destas complicações, apresentando-se como um PNP sensitivo-motora, que ocorre meses a anos após a CB e é caracterizada por parestesia dolorosa nos membros inferiores, perda da sensibilidade dolorosa e térmica, fraqueza muscular e dificuldade de marcha (90,91,103-109). A dor neuropática também tem sido relatada após a CB. Uma incidência de 33% de dor neuropática pós-CB foi descrita, com melhora após reposição vitamínica (106).

A maioria dos casos de PNP pós-CB têm sido relacionados ao RYGB (91,100,101,104,110-114). Estudo retrospectivo em 592 casos de SG entre 2009 e 2014 encontrou uma prevalência de PNP de 1,18% (115). Um estudo caso-controle em 16 neuropatas e 16 não-neuropatas pós-SG, associou a PNP com níveis mais baixos de vitaminas B1 e B2, cobre e maior idade (116).

Pacientes com DM2 apresentam remissão precoce da hiperglicemia após a CB entre 40 a 95% (29,117-120). Num estudo de coorte prospectivo com 20 pacientes DM2 e IMC entre 25 e 35 kg/m² submetidos a RYGB por laparoscopia, a ND foi avaliada pelo *Neuropathy Symptom Score* (NSS) e pelo *Neuropathy Deficit Score* (NDS). Houve diminuição significativa do IMC ($32,8 \pm 2,1$ kg/m² versus $25,6 \pm 2,5$ kg/m²; $p < 0,001$) e dos níveis de HbA1c ($8,5 \pm 1,2\%$ versus $7,1 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$), e a neuropatia sintomática foi reversível em 67,0% dos pacientes após RYGB (117). Na coorte subsequente, a melhora da glicemia de jejum e da HbA1c não se correlacionaram com a melhora da neuropatia. A diminuição da nitrotirosina correlacionou-se com a melhora dos escores do NDS após 6 e 12 meses ($r = 0,9$; $p < 0,001$ e; $r = 0,68$, $p = 0,03$).

A diminuição do metilglioxal após 6 meses correlacionou-se com a diminuição dos escores do NDS após 12 meses ($r = 0,897$; $p = 0,003$). Com isso, o RYGB parece melhorar o estresse oxidativo, nitrosativo e carbonílico, envolvidos na casuística da ND (121).

Miras et al. (2015) mostraram, em um estudo prospectivo caso-controle de 70 pacientes cirúrgicos obesos com DM2 submetidos a RYGB pareados por idade, sexo e duração da diabetes com 25 obesos que seguem tratamento clínico, que a curto prazo, a CB pode melhorar a nefropatia diabética, mas não apresenta efeitos sobre a retinopatia ou neuropatia (122). Estudo de coorte retrospectivo em 17 DM2 com IMC acima de 35 kg/m^2 submetidos ao RYGB, encontrou um percentual menor de pacientes com neuropatia (31,3%) em comparação ao início do estudo (52,9%), mas sem significância estatística ($p > 0,05$). Destes, 11,8% permaneceram fazendo uso de hipoglicemiantes ($p < 0,001$) (123). Coleman et al. (2016) em uma coorte retrospectivo ($n = 4.683$) de DM2 submetidos à CB entre 2001 e 2011, mostraram que pacientes que apresentavam remissão do DM2 tinham 29% menor risco de doença microvascular incidente em comparação com pacientes que não tiveram remissão (HR 0,71; IC95%: 0,60-0,85) (124).

No estudo *Swedish Obese Subjects* (SOS), 2.010 pacientes do grupo cirúrgico (13% RYGB ($n = 265$), 19% banda gástrica ($n = 376$) e 68% SG ($n = 1.369$)) foram comparados com 2.037 indivíduos controles (tratamento convencional). Os indivíduos foram divididos em grupos conforme seu status glicêmico em: normal ($n = 2.838$), pré-diabetes ($n = 591$), diabetes detectada ($n = 246$) e diabetes estabelecida ($n = 357$). No estudo, a incidência de neuropatia após a CB foi baixa e mostrou-se apenas associada à CB no subgrupo com pré-diabetes ($p = 0,001$) (125).

As deficiências nutricionais que ocorrem após a CB, devido a ingestão restrita, sintomas gastrointestinais prolongados (como náuseas, vômitos, diarreia e síndrome de dumping), e

limitada absorção no intestino delgado, têm sido atribuídas ao desenvolvimento de PNP pós-CB (126). Dentre as deficiências vitamínicas e de micronutrientes descritas como relacionadas à PNP, têm sido citadas as deficiências de vitamina A (105,127), vitamina B₁ (30,101,108,109,115,116,126-130), vitamina B₂ (106,128), vitamina B₆ (108,127,128,131), vitamina B₉ (131), vitamina B₁₂ (90,101,109,110,114,126,128,129,132), vitamina D (133,134), cobre (90,110,114,116,126,129,135-138) e selênio (134). Algumas dessas deficiências ocorrem semanas após a CB, como a deficiência de vitamina B₁, outras após meses, como a de vitamina B₁₂, ou até mesmo anos, como a de cobre (126). Em casos graves, as deficiências vitamínicas e de micronutrientes podem ser irreversíveis (129).

A deficiência de vitamina B₁₂ ocorre devido à ausência ou redução da acidez do estômago, bem como do fator intrínseco. O paciente com deficiência de vitamina B₁₂ apresenta parestesias, diminuição dos reflexos de estiramento muscular e fraqueza associada à espasticidade (aumento do tônus muscular, envolvendo hipertonia e hiperreflexia, no momento da contração muscular), perda da posição e da sensibilidade vibratória. Os pacientes podem ainda apresentar perda da visão, demência, psicose e alterações de humor. Raramente sintomas autonômicos podem ser observados (139).

Dentre as possíveis outras causas de PNP pós-CB relatadas na literatura, presume-se que dietas desequilibradas, rápida perda de peso e períodos prolongados de vômitos causem a desnutrição que pode levar à PNP relacionada as deficiências nutricionais (100,105,127,140). Além disso, alguns autores hipotetizam que a rápida perda de peso pode causar uma compressão no nervo (141). Um papel inflamatório e imunológico também tem sido atribuído (101,106), principalmente porque tem sido demonstrada melhora dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo pós-CB e diminuição da ocorrência de PNP (107,121). Também tem sido inferido que o tipo e tempo decorrido do procedimento cirúrgico podem estar relacionados com o desenvolvimento e progressão da PNP (30,109).

Existe consenso sobre a suplementação de vitaminas e de micronutrientes após a CB, o que inclui o uso de multivitamínicos e, em casos específicos, de ferro, vitamina D, ácido fólico, citrato de cálcio, zinco, cobre, selênio e vitaminas do complexo B (74,92). É importante a adesão à suplementação após a CB para evitar o desenvolvimento de deficiências nutricionais, anemias, dificuldade de marcha e alterações de sensibilidade. Por isso, recomenda-se a suplementação vitamínica e de minerais, monitoramento dos micronutrientes, dieta adequada, seguimento nutricional pós-CB, acompanhamento da perda de peso, abordagem multidisciplinar antes e após a CB, AF e fisioterapia para prevenir atrofia e melhorar a força muscular, principalmente naqueles com deficiências nutricionais (102-105,112,126-128,131,135).

2.5 Polineuropatia periférica e menopausa

A menopausa é definida como um período de transição, caracterizado pela progressiva redução dos estrogênios, resultando em ausência da menstruação, e pela presença dos sinais e sintomas classicamente descritos, como fogachos, suores noturnos, distúrbios do sono, redução da libido, secura vaginal, ganho de peso e pele seca (Figura 3) (142). A redução dos estrogênios, por sua vez, está associada ao aumento do peso e da gordura visceral, assim como maior prevalência de hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. A redução do gasto energético e da AF neste período também aumenta o risco de ganho de peso das mulheres na pós-menopausa (143).

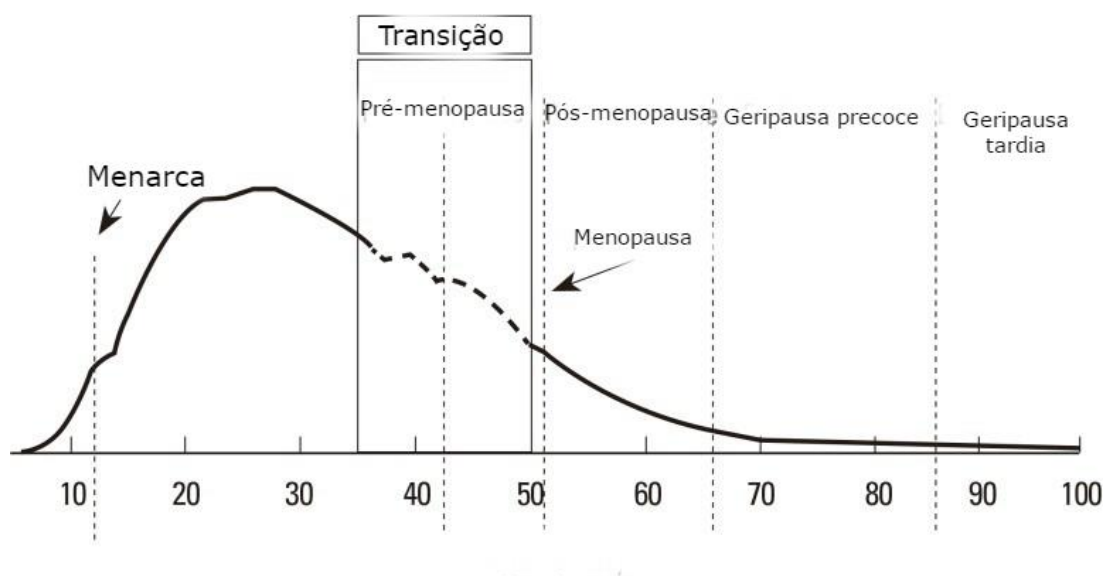


Figura 3. Menopausa e flutuação dos níveis de estrogênio.

Adaptado de Kim et al. (2015) (144).

Estudo transversal realizado pelo nosso grupo em 450 mulheres com obesidade severa pré- e pós-menopáusicas, avaliadas para PNP através do MNSI, encontrou uma prevalência de 11,6% de PNP. Na análise univariada, PNP mostrou-se associada com idade, pós-menopausa e hipertensão ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p = 0,016$, respectivamente), e houve uma tendência a uma associação com o risco de apneia do sono ($p = 0,101$). Na análise multivariada, em dois modelos distintos, pós-menopausa (RP = 2,84; IC95%: 1,74-4,64; $p = 0,001$) e idade (RP = 1,05; IC95%: 1,03-1,07; $p = 0,001$) foram independentemente associadas a PNP (9). Como a idade e a pós-menopausa mostraram-se colineares, não foi possível determinar quais fatores associados com envelhecimento (por exemplo, diminuição dos níveis de estrogênio, aumento da gordura corporal) são mais importantes para causar PNP em mulheres obesas.

Um estudo caso-controle em 18 mulheres pós-menopáusicas que recebiam terapia hormonal (1 mg de estradiol + 100 mg de progesterona) e 46 mulheres pós-menopáusicas que não faziam reposição hormonal observou, após ajuste para idade e IMC, uma menor velocidade

de condução nervosa nas mulheres pós-menopáusicas que não recebiam terapia hormonal (145). No entanto, o efeito do estrogênio não foi avaliado individualmente, uma vez que a terapia hormonal consistia em estradiol e progesterona.

Singh et al. (2016) em um estudo transversal em 30 mulheres pós-menopáusicas com NP (idade: $51,4 \pm 7,9$) e 30 mulheres pós-menopáusicas sem NP (controle) (idade: $52,5 \pm 4,9$), mostraram que mulheres pós-menopáusicas com NP apresentam menor velocidade de condução nervosa (nervos mediano, ulnar e peroneal comum, bilateralmente) e menores níveis de estrogênio e progesterona do que o grupo controle. Na análise de regressão linear, o estrogênio mostrou principal efeito sobre a velocidade de condução nervosa (146). Além do pequeno tamanho amostral, o estudo não incluiu nenhum parâmetro antropométrico e laboratorial que pudessem ter interferido no desfecho do estudo.

Estes poucos estudos mostram uma possível relação entre a pós-menopausa e a PNP, o que contribui com nossa hipótese de que a PNP tem uma associação com o estado menopausal e é mais grave nas mulheres pós-menopáusicas com obesidade severa sem diabetes. Porém, estes estudos apresentam limitações quanto ao delineamento, tamanho amostral e outras variáveis não mensuradas, além de não avaliarem a incidência, progressão e fatores de risco para PNP após a CB.

2.6 Polineuropatia periférica e atividade física

Segundo a OMS, a prática de 150 minutos de AF aeróbica de intensidade moderada a vigorosa por semana (ou equivalente) reduz o risco de doença cardiovascular em 30%, o risco de diabetes em 27% e o risco de câncer de mama e cólon entre 21 e 25%. Além disso, a AF tem efeitos positivos na saúde mental, reduzindo estresse, ansiedade e depressão e, possivelmente, retardando os efeitos da doença de Alzheimer e outras formas de demência (73).

Estudos avaliando a AF em sujeitos com PNP não diabética são escassos. Quando ocorrem as complicações crônicas do diabetes, como retinopatia, nefropatia e ND, a probabilidade de os indivíduos seguirem as diretrizes de AF é menor em comparação com aqueles sem complicações (147). O dano ao nervo prejudica a função dos receptores, causando perda do equilíbrio e da propriocepção (148). No DM2, pode haver perda da força muscular dos membros inferiores (149), levando a instabilidade ao andar e aumento do risco de quedas (148). Essas limitações prejudicam a qualidade de vida, pois podem inviabilizar atividades cotidianas como caminhar (148). A perda de força muscular está relacionada com a gravidade do DM2 que, associada com o envelhecimento e a inatividade física poderia agravar a perda da força muscular, bem como a presença e gravidade da ND (149).

Atualmente, o ensaio clínico randomizado (ECR) *Activity for Diabetic Polyneuropathy* (ADAPT) busca determinar o impacto da AF na progressão da ND e na qualidade de vida destes indivíduos (150). Serão 140 indivíduos com DM2 e ND leve a moderado randomizados em grupo intervenção, o qual receberá 18 meses de treinamento físico supervisionado, aconselhamento para reduzir o comportamento sedentário e aconselhamento dietético individualizado e, em grupo controle, o qual receberá aconselhamento sobre dieta e AF no início e aos 9 meses. Os desfechos primários são a progressão da ND medida pela densidade das fibras nervosas intra-epidérmicas na biópsia da pele distal da coxa e o escore *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* e os desfechos secundários incluem medidas de dor, marcha, equilíbrio e mobilidade.

Um estudo transversal que avaliou a associação entre PNP e condicionamento físico a partir de dados de um estudo de coorte de base populacional de mulheres de meia-idade com e sem diabetes (n = 396), encontrou uma prevalência de PNP de 27,8% avaliada pelo MNSI e mostrou que PNP pode desempenhar um papel nas limitações do condicionamento físico e gerar

futura incapacidade. Além disso, o IMC associou-se à PNP e ao condicionamento físico. Pode ser que a obesidade seja favorecida pela PNP. Indivíduos que apresentam dormência ou dor nos membros inferiores podem ser menos ativos fisicamente e a inatividade, particularmente na meia-idade, talvez seja um fator de risco para a obesidade (148). O estudo limita-se pelo fato de serem dados secundários de uma coorte, havendo apenas uma única avaliação para PNP, inclusão de sujeitos com e sem diabetes e amostra composta exclusivamente por mulheres.

O *Osteoporotic Fractures in Men Study* (MrOS) avaliou se a função do nervo periférico sensoriomotor estava associada à AF em 328 homens mais velhos ($78,8 \pm 4,7$ anos de idade). A função nervosa foi avaliada pelo teste de condução nervosa, monofilamento e sintomas de PNP e a AF pelo *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE). Houve variação na associação entre as medidas de PNP com a AF (151). Limitações do estudo incluem problemas no teste de condução nervosa (indivíduos de maior idade apresentam amplitudes muito baixas de velocidade de condução nervosa) e a amostra composta por somente homens.

Nolan et al. (2016) avaliaram o nível de AF autorreferida através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em 481 sujeitos com DM2, com e sem ND. Indivíduos com DM2 e ND foram fisicamente menos ativos do que aqueles sem ND (1.433 (495-3.390) MET-min/sem *versus* 2.106 (876-4.380) MET-min/sem; $p = 0,04$) e 49% dos diabéticos neuropatas atenderam às recomendações 150 min ou mais de AF moderada por semana, em comparação com 57% dos diabéticos sem ND (152). Esses achados demonstram que sujeitos com DM2 e ND são menos ativos do que sujeitos sem ND.

Na dor neuropática, estudo retrospectivo em 2.358 diabéticos avaliados pelo questionário *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4), encontrou uma prevalência de dor neuropática de 7,6% ($n = 179$). Após ajuste para possíveis confundidores, o risco de dor neuropática foi maior no grupo que não praticava AF (OR 3,38; IC95%: 1,54-9,79) (153).

Limitações do estudo incluem a utilização de ferramentas subjetivas para avaliar a dor neuropática e a avaliação da AF foi subjetiva e limitada à duração da AF e não incluiu categoria ou intensidade da AF.

Do exposto, pode-se pressupor que a AF talvez seja uma estratégia para retardar a progressão da ND. Teoricamente, a AF pode atenuar a progressão da ND por meio do papel na modulação da inflamação e regulação dos níveis glicêmicos (154). Revisão da literatura mostrou que a AF também pode ter impacto positivo na dor neuropática (155). Porém, os estudos eram de pequeno tamanho amostral, usaram diferentes instrumentos, havia alto risco de viés de cegamento e conflitos de interesse.

Dados do NHANES 2003-2004, que avaliou 339 diabéticos entre 40-85 anos de idade para ND através do monofilamento e a AF através do acelerômetro, mostrou que os diabéticos que se envolviam em níveis de AF mais elevados (moderada à vigorosa) e tinham níveis normais de HbA1c eram menos propensos a ter ND (154). Neste contexto, estudos são necessários para esclarecer os efeitos da AF na presença de PNP.

2.7 Atividade física e cirurgia bariátrica

Em indivíduos obesos graves as intervenções no estilo de vida, que incluem modificações na dieta e aumento da AF, são o primeiro passo para alcançar a perda de peso e tratar comorbidades relacionadas a obesidade, seguida por terapia farmacológica, antes de se considerar a CB (156,157). No entanto, a perda de peso significativa e sustentada por meio de mudanças no estilo de vida e da farmacoterapia não têm sido alcançadas nestes indivíduos (158).

A CB tem se mostrado eficaz na perda de peso substancial e sustentada a longo prazo e na resolução de comorbidades mas, sem a mudança de comportamentos, a manutenção do peso corporal pode ser prejudicada (158,159). A AF é um componente de programas de modificação de estilo de vida recomendado antes da CB com a finalidade de melhorar a capacidade física dos pacientes, diminuir as complicações cirúrgicas (160) e obter melhores resultados no pós-operatório (159), além de reduzir a mortalidade e o risco de doença cardiovascular, DM2 e de alguns cânceres, melhorar a saúde mental e a qualidade de vida (161,162).

A OMS e o *American College of Sports Medicine* (ACSM) recomendam a realização de um mínimo de 150 min/semana de AF de intensidade moderada a vigorosa para perda de peso e evitar o reganho de peso em adultos com excesso de peso (163,164). Apesar das recomendações para adoção da prática de AF no pré-operatório, estudos recentes mostram que a maioria dos pacientes obesos é inativa e sedentária e têm adotado pequenas mudanças de comportamento no pós-operatório (162,165). Revisão sistemática e meta-análise mostrou que a CB não influenciou o comportamento sedentário, indicando que os sujeitos pós-bariátricos precisam estar mais conscientes sobre a importância de reduzir as atividades sedentárias e aumentar o nível de AF após a CB (166).

A prática de AF no pós-operatório pode ser importante para evitar o reganho de peso e a perda de massa magra, além de melhorar a aptidão cardiorrespiratória de pacientes submetidos à CB (167). A perda e a manutenção da perda de peso variam entre os pacientes após a CB e o reganho de peso pode ser explicado pela falta de adesão às recomendações dietéticas e de AF (168). Estudos avaliando os níveis de AF pós-operatória da CB tem encontrado resultados conflitantes (168-176), incluindo ECR que utilizaram o exercício físico como intervenção (177-180) e apresentaram importantes limitações.

O *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2* (LABS-2) mostrou um aumento da AF após a CB relacionada a uma maior perda de peso após 12 meses da CB. O número de sujeitos que passaram a realizar ≥ 150 min/semana de AF após a CB aumentou (29,7% versus 46%, $p < 0.001$), assim como mais sujeitos deixaram de ser inativos do que se tornaram inativos após a CB ($p < 0.001$) (174). Após 3 anos da coorte, apesar dos sujeitos realizarem pequenas melhorias nos hábitos de vida e manterem a AF, os níveis de AF pós-CB não atingiram o recomendado. O número de sujeitos que realizava ≥ 150 min/semana de AF não se diferenciou do tempo basal (3,4% versus 6,5%, $p = 0.450$) (173). Apesar da amostra representativa e do tempo de seguimento, o estudo LABS-2 incluiu diversas técnicas cirúrgicas (RYGB, duodenal switch com derivação biliopancreática, SG, Bypass gástrico com banda e banda gástrica ajustável), não deixando claro se os resultados são generalizáveis para todos os procedimentos. Além disso, o equipamento utilizado para monitorar a AF apresentava limitações e o estudo incluiu sujeitos com obesidade grau I.

Uma coorte retrospectiva de 4.569 sujeitos submetidos ao RYGB, avaliados para AF antes e 15, 24, 36 e 48 meses após a CB, mostrou uma associação positiva da mudança de AF com o %PEP (181). No entanto, trata-se de um estudo retrospectivo e que apresentou elevada perda de seguimento, principalmente aos 36 e 48 meses pós-CB. Bergh et al. (2016), em um estudo de coorte com 230 sujeitos submetidos ao RYGB após um ano, não observaram associação entre a mudança no nível de AF e a perda de peso, mas viram que os sujeitos com maiores níveis de AF pré-operatória foram os mais ativos no pós-operatório (168). Na coorte subsequente, que avaliou 112 sujeitos submetidos ao RYGB após 18 a 24 meses, também não houve associação entre a perda de peso e a AF mensurada tanto pelo IPAQ como pelo acelerômetro (169).

Bond et al. (2009), em uma coorte de 190 sujeitos submetidos ao RYGB avaliados pelo IPAQ após um ano, categorizaram os sujeitos conforme o IPAQ pré- e pós-operatório em ativo/ativo (≥ 200 min/semana de AF/ ≥ 200 min/semana de AF), inativo/ativo (< 200 min/semana de AF/ ≥ 200 min/semana de AF) e inativo/inativo (< 200 min/semana de AF/ < 200 min/semana de AF). No estudo, observaram maiores reduções de peso ($52,5 \pm 15,4$ versus $46,4 \pm 12,8$ kg) e de IMC ($18,9 \pm 4,6$ versus $16,9 \pm 4,2$ kg/m²) nos sujeitos que ficaram ativos após a CB do que aqueles que permaneceram inativos (182). Na mesma coorte, foi visto que os participantes que passaram a ser ativos perderam 6 kg adicionais, reduziram o IMC em mais duas unidades e perderam 8% a mais do excesso de peso em comparação àqueles que permaneceram inativos, independentemente da idade, sexo, etnia, peso e IMC pré-operatórios. Também 32% dos sujeitos não alterou os seus níveis de AF no pós-operatório e, dos que se tornaram ativos (68%), passaram de 63 min/semana de AF para 846 min/semana após a CB.

ECR em 36 sujeitos pós-CB de seis meses mostrou que uma maior AF pré-operatória prediz uma maior AF pós-operatória (177), fornecendo subsídios para intervenções desde o período pré-operatório. O mesmo foi visto por Baillot et al. (2018), em 30 sujeitos randomizados em treinamento físico pré-operatório ou controle, onde a intervenção melhorou o nível de AF e a aptidão física um ano após a CB (183). Outro ECR em 96 sujeitos não diabéticos randomizados para um programa de treinamento físico de seis meses após RYGB, mostrou que sujeitos que realizam maiores mudanças de número de passos por dia têm maiores déficits de energia e perda de peso e massa gorda, independente do treinamento físico (178). Em contrapartida, um ECR em 128 sujeitos com um a três meses pós-RYGB, não mostrou maior perda de peso em comparação ao grupo controle (179). No ECR de Shah et al. (2011), 33 sujeitos submetidos ao RYGB e banda gástrica foram randomizados para doze semanas de exercício físico ou grupo controle. O grupo que sofreu a intervenção apresentou maiores níveis

de AF, melhores aptidão cardiorrespiratória e controle glicêmico, mas não perda de peso em comparação ao grupo controle (180).

Esses ECRs foram realizados durante o primeiro ano pós-operatório, quando ocorre maior perda de peso e, portanto, o efeito da CB pode ter mascarado qualquer efeito do exercício sobre a perda de peso. Além disso, o baixo déficit de energia causado pela AF pode não ser suficiente para influenciar o balanço energético, uma vez que o sujeito pós-bariátrico é caracterizado por um grande déficit de energia (167,177).

Crisp et al. (2017), em um estudo de coorte, determinaram os níveis de AF no pré- e pós-operatório de seis e doze meses em 34 mulheres submetidas ao RYGB. O tempo de AF aumentou após seis meses, no entanto esse aumento não se manteve aos doze meses de pós-operatório. A porcentagem de indivíduos que não realizou nenhum tipo de AF nos períodos pré-operatório, seis e doze meses pós-operatórios foi de 52,9%, 41,2% e 47,1%, respectivamente, e o percentual de indivíduos que atingiram ≥ 150 min/semana de AF foi de 5,9%, 11,8% e 14,7% (172). Já na coorte de Bergh et al. (2016), houve uma aderência de 78% ao nível recomendado de AF (600 MET-min/semana) (168).

Outro estudo de coorte em 22 sujeitos submetidos à RYGB, SG ou balão intragástrico, avaliados para AF e gasto energético antes e após 6,3 meses, mostrou que a maioria dos sujeitos eram fisicamente inativos no pré-operatório e não houveram mudanças na AF, no gasto energético e na prática de ≥ 150 min/semana de AF no pós-operatório (18% versus 27%) (184). Um estudo transversal que comparou um grupo pré-operatório (n = 81) com um grupo pós-operatório (n = 81) de 8,2 meses (RYGB e SG), observou que o grupo pré-operatório não diferiu do grupo pós-operatório em relação às estimativas de AF (170). Carrasco et al. (2007), mostraram um aumento de AF após a CB (171).

Wefers et al. (2016), em uma coorte com 50 sujeitos submetidos ao RYGB, observaram que 24% dos sujeitos diminuíram a AF total e 39% aumentaram o comportamento sedentário (176). Porém, trata-se de um subgrupo de participantes de um ECR, com limitações de tamanho amostral, monitor para avaliar AF e inexistência de medidas pré-operatórias. Tettero et al. (2018) mostraram que mudanças nas atividades de lazer associam-se positivamente com o %PEP enquanto que mudanças nas atividades esportivas se associam positivamente com a aptidão cardiorrespiratória após 24 meses de RYGB e SG (175).

Evans et al. (2007), compararam a perda de peso no pós-operatório de três, seis e doze meses entre pacientes com RYGB que atingiram ≥ 150 min/semana de AF e aqueles que não cumpriram a recomendação através do IPAQ. O número de indivíduos que relataram prática de 150 min ou mais de AF aos três, seis e doze meses após a CB foi de 50,6%, 50% e 57,4%, respectivamente. A prática de ≥ 150 min de AF mostrou-se associada a maior perda de peso e diminuição do IMC aos seis meses e um ano após o RYGB (161). Este estudo, no entanto, não incluiu a caminhada na avaliação da AF e, por tratar-se de um estudo transversal, conseqüentemente, não fornece qualquer informação sobre a AF pré-operatória.

Com o propósito de avaliar se a AF estava correlacionada com o sucesso da CB, definido como ≥ 50 %PEP, Mundi et al. (2013) conduziram uma coorte em 118 sujeitos e observaram que indivíduos que alcançaram maior %PEP realizavam maior quantidade de AF moderada e vigorosa, avaliada pelo IPAQ (185). Um estudo caso-controle com 49 sujeitos também divididos pelo %PEP, mostrou que o grupo que perdeu < 50 %PEP teve menores tempo de caminhada, de AF total e gasto energético avaliados pelo IPAQ em comparação com o grupo que perdeu ≥ 50 %PEP após um ano de RYGB. O grupo que perdeu ≥ 50 %PEP ($n = 27$) realizou 742,5 min/semana de caminhada, 120,0 min/semana de atividade moderada e 0,0 min/semana de atividade vigorosa (186).

Apesar de não haver nenhuma recomendação sobre a prescrição de AF (tipo, frequência, duração, intensidade) para sujeitos com obesidade severa e pós-bariátricos, Creel et al. (2016) em um ECR mostraram que o aconselhamento de exercícios aumenta a AF do período perioperatório até os 6,5 meses após a CB (187). Atualmente as recomendações de AF para sujeitos submetidos à CB são aquelas utilizadas na população em geral.

Rosenberger et al. (2011), que também mostraram aumento da AF de sujeitos submetidos ao RYGB durante os primeiros doze meses de pós-operatório, observaram que o aumento da frequência e intensidade dos níveis de AF estão associados a melhores resultados psicossociais (188). Aderir às recomendações de AF e engajar-se em ser mais ativo tem se associado a uma maior qualidade de vida, tanto no pré- como no pós-RYGB (189). Além de promover perda ponderal, aumento da AF também tem sido descrita como melhorando a qualidade de vida e depressão e, prevenindo a progressão de doença de Alzheimer (190).

2.8 Polineuropatia periférica, HDL-colesterol, atividade física e cirurgia bariátrica

As HDL são um grupo heterogêneo de partículas que diferem em tamanho, forma, densidade, teor de colesterol e fosfolípidios, bem como na composição de apolipoproteínas (Apo) (19). A HDL é rigidamente controlada por fatores genéticos que aumentam com a AF e as diferenças nas capacidades das subfrações da HDL podem explicar variações na remoção do colesterol celular (191). As principais proteínas associadas a HDL são as Apo A-I e Apo A-II, embora existam cerca de 48 outras proteínas que constituem o proteoma da HDL (23).

O ciclo de vida da HDL começa com a Apo A-I, mais abundante na HDL, sendo produzida pelo fígado. Como Apo A-I liga somente a fosfolípidios e colesterol circulantes, as

HDL muito pobres em lipídios são encontrados no plasma (19). A HDL promove a homeostase do colesterol através da transferência reversa de colesterol (RCT) ou pela transferência de colesterol centripetamente, a partir de tecidos periféricos para o fígado. Novas partículas de HDL são formadas quando o *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) transfere lipídios da periferia para lipídios pobres em Apo A-I, e a HDL aumenta de tamanho através da via *ATP-binding cassette transporter G1* (ABCG1), pois estas partículas de HDL imaturas desencadeiam o efluxo do colesterol de macrófagos e fibroblastos subendoteliais e, por interações ABCA1, armazenam o colesterol no núcleo das HDL (18,19,23).

O colesterol livre liberado por macrófagos (através da difusão, interação com ABCA1 e ABCG1 ou por *scavenger-receptor B1* (SR-B1)) é esterificado por lecitina colesterol acil-transferase (LCAT) para ésteres de colesterol, na partícula de HDL, em seguida, sendo transportado para o fígado e intestino (excreção trans-intestinal de colesterol) (18,23). Tais partículas de HDL obtêm uma forma esférica, consistindo em duas das principais partículas maduras, HDL2 e HDL3 (19).

Subsequentemente, o HDL-C entrega a sua carga diretamente para o fígado por meio do SR-B1 ou indiretamente através da transferência do colesterol para partículas de muito baixa densidade (VLDL) ou partículas de LDL, que por sua vez são captados pelo fígado após interação com o receptor de LDL. Esta mudança é efetuada pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), uma proteína associada à HDL (19). Apo livres de lipídeos ou pré- β -HDL pobres em lipídios são formados em reações catalisadas por proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP), CETP, e pela lipase hepática (20). Finalmente, o colesterol é excretado nas fezes como esteróide neutro ou ácido biliar (19).

As HDL têm sido descritas como tendo um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo atividade de efluxo de colesterol celular, ações anti-inflamatórias e anti-oxidantes e

também contribuindo para a função das células β pancreáticas. A funcionalidade da HDL é potencialmente atero-protetora, reconhecida principalmente pela RCT do HDL (18-20), mas também aos seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório, antitrombótico e antiapoptótico, bem como a propriedades de reparação e de estabilização do endotélio (20,22).

Aparentemente as HDLs mantêm a vaso-reatividade endotelial, atenuam o estresse oxidativo, inibem a apoptose de células endoteliais, contribuem para a reparação do endotélio danificado, inibem a ativação de monócitos, e reduzem a expressão de moléculas de adesão e citocinas. A apolipoproteína Apo A-I também parece imuno-regular linfócitos e células mononucleares (192).

Além disso, a HDL e a Apo A-I parecem proteger os eritrócitos contra a geração da atividade pró-coagulante e aumentam a atividade anticoagulante da proteína S. Esta última aumenta a função da proteína C ativada, um fator crítico na regulação da coagulação do sangue através de inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. HDL também afeta a agregação plaquetária e a inibição da ligação induzida por trombina do fibrinogênio. No DM2, em que a função anti-aterogênica da HDL é defeituosa, a infusão de HDL reconstituído aumenta o potencial anti-inflamatório e o efluxo de colesterol *in vitro* além de reduzir a hiper-reatividade das plaquetas através da redução do teor de colesterol nas membranas das mesmas (192). Estudos *in vitro* também demonstraram que a HDL inibe a expressão de moléculas de adesão endoteliais, tais como *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) e E-selectina (19).

Estudos epidemiológicos estão em acordo com tais efeitos benéficos acima descritos, uma vez que demonstram que o baixo HDL-C sérico está associado com risco cardiovascular, independente de outras lipoproteínas aterogênicas (19,20,22,23,193). Um baixo HDL-C, além de ser um marcador para uma doença cardiovascular futura ou concomitante, associa-se em

inúmeras situações clínicas, a baixos níveis de AF (22) e a principal recomendação feita para aumentar os níveis de HDL-C é a prática de AF (23-25).

Vários mecanismos têm sido associados com a modulação e a função da HDL com a AF. Fundamentalmente, estas vias são quase idênticas as que são responsáveis por determinar a composição da HDL e incluem alterações em proteínas transportadoras de colesterol, CETP, lipase hepática, e lipase lipoprotéica (LPL) (23).

Estima-se que cerca de 40 a 60% da variabilidade do HDL-C possa ser explicada pela heritabilidade, ou seja, por fatores genéticos (23,194). Desordens monogênicas no metabolismo da HDL envolvendo os genes da Apo A-I, LCAT, ABCA1, SCARB1, LPL, lipase hepática (gene LIPC), CETP e alvos adicionais, tais como lipase endotelial (gene LIPG), aparentemente, modulam os aspectos funcionais do HDL-C e, em resposta à dieta e a AF (192). Mutações de perda de função em alguns genes causam condições com HDL-C sérico extremamente baixo e, em contraste, variantes de mutação de perda de função em outros genes estão associadas com HDL-C sérico extremamente alto (195,196).

Estudos sugerem que níveis elevados de HDL-C séricos conferem efeito protetor para amputação (17) e, estudos *in vitro*, tem mostrado que partículas de HDL-C podem ser captadas por axônios distais lesados e, através da RCT, o colesterol pode ser utilizado para a regeneração destas fibras (21). Estudo prévio encontrou uma prevalência de 11% de PNP em indivíduos obesos graves com SM sem diabetes, relacionada independentemente com baixos níveis séricos de HDL-C ($p = 0,047$) (8). Como estes indivíduos tinham baixos níveis séricos de HDL-C, acreditamos que a regeneração dos neurônios poderia estar prejudicada, uma vez que uma menor captação poderia ocorrer também *in vivo*, a partir da ligação de HDL plasmático pelos receptores SR-B1 descritos como presentes em axônios distais. Como consequência de HDL-

C sérico baixo, uma regeneração axonal periférica prejudicada poderia estar ocorrendo nos pacientes com HDL-C sérico baixo e daí a maior prevalência de PNP nesta população.

Cunha et al. (2016) mostraram que os níveis de HDL-C sérico podem ser um novo preditor clínico para a incidência de amputação de extremidades inferiores e morte relacionada à ferida em pacientes com úlceras do pé diabético (197). Um estudo caso-controle em indivíduos com DM2 mostrou que a Apo A-I foi positivamente associada à presença de ND. Cada aumento no desvio padrão no nível sérico de Apo A-I foi associado ao aumento da frequência de ND (OR 1,2; IC95%: 1,1-1,3, $p = 0,006$) (198). Em um estudo, os níveis séricos de Apo A-I foram inversamente associados à prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular em indivíduos com DM2 (OR 0,65; IC95%: 0,43-0,97, $p = 0,036$) (199).

Em estudos nos quais culturas de neurônios simpáticos de ratas foram incubadas com pravastatina, na ausência de lipídeos fornecidos exogenamente, a síntese de colesterol foi inibida e o crescimento axonal foi prejudicado. A adição de colesterol nos axônios ou nos corpos celulares de neurônios tratados com este inibidor restaurou o alongamento e crescimento axonal para o normal. Em contraste, as lipoproteínas não fornecem aos axônios fosfatidilcolina suficiente para o alongamento normal quando a síntese de fosfatidilcolina axonal foi inibida. Assim, se suporta a ideia de que durante a regeneração axonal, lipoproteínas podem ser retomadas pelos axônios e fornecer colesterol suficiente para a regeneração, mas não fosfatidilcolina (23,200).

Em humanos, nos quais a presença de desnervação foi avaliada através de biópsia de pele e dos nervos intradérmicos, foi observado que mudança do estilo de vida (através da prática de AF e dieta), além de determinar melhora das alterações lipídicas presentes, determinou aumento da densidade de fibras nervosas na biópsia subsequente (201,202). Um estudo que avaliou os efeitos do exercício sobre a capacidade de regeneração cutânea na SM verificou uma

redução na capacidade de regeneração cutânea comparável à observada no diabetes. O exercício induziu uma maior capacidade regenerativa cutânea, sugerindo o potencial benefício de uma modificação comportamental e no estilo de vida para melhoria metabólica e para a função do nervo periférico (202).

Um dos mecanismos propostos para a AF diminuir a mortalidade é o aumento dos níveis séricos de HDL-C relacionados ao exercício aeróbico, com aumento correspondente no efluxo de colesterol dos macrófagos para o tecido hepático (203). A AF é amplamente reconhecida e recomendada para melhorar o HDL-C, que se encontra normalmente baixo em sujeitos diabéticos e obesos (23).

Mecanismos indiretos pelos quais a AF pode modificar a função do HDL podem incluir aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, o que pode diminuir a condição oxidativa do HDL e, assim, melhorar a sua função. A AF tem sido relacionada com o aumento da atividade da LPL e há também descrição de uma correlação direta entre a atividade da LPL no plasma e o nível sérico de HDL: a LPL favoreceria a maturação da partícula de HDL para carregamento de colesterol e proteínas. A atividade da LPL é alostericamente regulada pela insulina e, a resistência à insulina melhorando com a AF, a melhora da atividade da LPL contribuiria com o aumento da disponibilidade e função do HDL-C (23).

Em um estudo, exercícios físicos realizados por curto prazo (seis semanas) aumentaram os níveis de HDL-C e as subclasses HDL2 e HDL3, além dos níveis de LCAT (23). Outro estudo sugeriu que cinco semanas de treinamento aeróbico de intensidade moderada, além de implicar em mudanças significativas no peso corporal, melhoraram os níveis séricos de HDL-C em mulheres jovens (24).

Em um ECR com 19 crianças, foi realizada uma intervenção de 14 semanas de exercício num grupo de intervenção e um aconselhamento geral sobre saúde no grupo controle. Após as

14 semanas, foi observado maior nível sérico de HDL-C no grupo que recebeu a intervenção ($p = 0,066$) (25).

O estilo de vida que leva ao baixo HDL-C é explicado, principalmente pela não prática de AF e exercício aeróbico, tabagismo, excesso de peso corporal e composição da dieta, mas também o consumo de álcool, ressaltando o fato de que as partículas de HDL de alcoólatras são disfuncionais. Isto é importante uma vez que, tem sido demonstrado que não é apenas a quantidade de HDL e o nível de HDL-C plasmático que importa para a prevenção de doença aterosclerótica, mas também a sua qualidade e funcionalidade. A HDL de obesos e diabéticos também perde algumas de suas propriedades antiaterogênicas, mas uma característica comum destes indivíduos é a dislipidemia aterogênica que se caracteriza exatamente por baixo HDL-C e triglicerídeos elevados (22).

Estudos mostraram que o HDL-C aumenta apenas após um ano de CB (204-206), e o aumento é aparentemente similar entre RYGB e SG (206,207), o que pode estar relacionado à preservação do intestino delgado (particularmente o jejuno) (208). A perda de peso induzida cirurgicamente parece inverter efetivamente muitos passos no metabolismo do HDL-C que foram alterados com a obesidade, melhorando a estrutura e a funcionalidade do HDL (208,209). Além disso, os enterócitos provavelmente contribuem para os níveis de HDL através da síntese de Apo A-IV e A-I (208). No entanto, Heffron et al (2018) mostraram que seis meses após CB, SG produziu resposta superior em HDL-C e quantidade de Apo A-I, bem como capacidade de efluxo de colesterol e ABCA1 em comparação ao RYGB. Aos doze meses após a SG, a capacidade de efluxo de colesterol foi equivalente à dos indivíduos normais de controle do IMC, enquanto permaneceu prejudicada após o RYGB (210).

2.9 Mapa conceitual

A PNP tem sido associada a obesidade (3,11,26,27,55,68) e a CB (30,90,91,99-109). A obesidade leva à hábitos sedentários que diminuem os níveis séricos de HDL-C (27), que por sua vez, aumentam com a prática de AF (23-25). É divergente o efeito da CB sobre os níveis de AF (168-180) e de HDL-C (204-209). O baixo HDL-C poderia estar associado com a PNP (8). A pós-menopausa está associada com a obesidade (143). Não está claro se a prevalência de PNP aumenta com a idade e/ou com o estado pós-menopáusico (9), em que há diminuição dos níveis de estrogênio (142). O estrogênio pode apresentar um possível papel neuroprotetor.

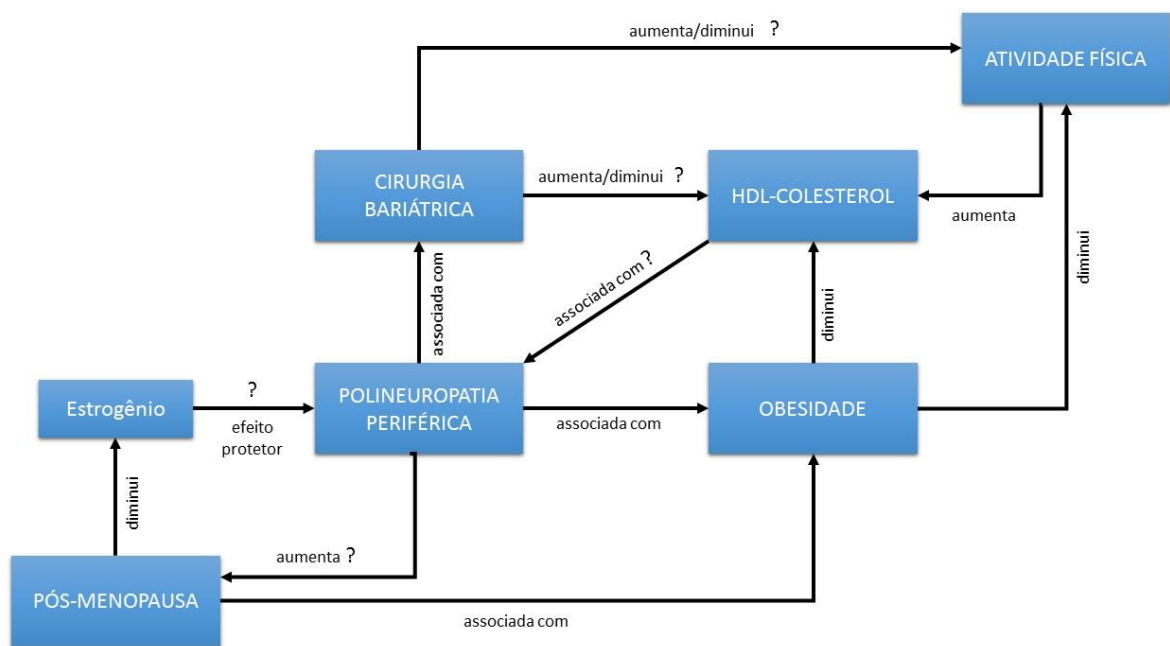


Figura 4. Mapa conceitual.

3 JUSTIFICATIVA

Estudo prévio encontrou uma prevalência de 11% de PNP em indivíduos obesos graves com SM sem diabetes que seguiam protocolo para CB, associada a baixos níveis séricos de HDL-C (8). Outro estudo em mulheres obesas graves sem diabetes, também em protocolo cirúrgico, encontrou uma prevalência de PNP similar (11,6%) associada à idade e/ou ao estado pós-menopáusicos (9).

Assim, considerou-se importante estabelecer qual a incidência e progressão da PNP em pacientes obesos graus II e III sem diabetes e quais fatores poderiam ser considerados como potencialmente de risco, tais como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-C baixo, peso corporal e circunferência da cintura aumentados, sexo masculino, pós-menopausa, menores níveis séricos de vitamina B₁₂ e sedentarismo relacionados à CB.

Como estudos avaliando a AF pós-CB (168-180) e o efeito da CB sobre o HDL-C (204-209) tem encontrado resultados discrepantes e não claros, também procurou-se avaliar o efeito da CB sobre a prática de AF e dos níveis de HDL-C e buscar possíveis associações antropométricas e metabólicas com o aumento e/ou diminuição da AF e do HDL-C sérico após a CB.

4 PROBLEMAS DO ESTUDO

A incidência de PNP é maior em mulheres pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes do que em mulheres pré-menopáusicas obesas sem diabetes submetidas à CB?

Mulheres pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes têm um risco aumentado para progressão da PNP do que mulheres pré-menopáusicas obesas sem diabetes após a CB?

Há fatores de risco para PNP em sujeitos com obesidade grau II e III sem diabetes relacionados com hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baixo HDL-C, peso corporal elevado, circunferência da cintura aumentada, sexo masculino, pós-menopausa, hipertensão, menores níveis séricos de vitamina B12, sedentarismo e CB?

A CB favorece a ocorrência e progressão da PNP em sujeitos com obesidade grau II e III sem diabetes?

5 HIPÓTESES

5.1 Hipóteses nulas

A incidência de PNP não difere entre mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes submetidos à CB.

A incidência e progressão de PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes não se associam com a hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-C baixo, hipertensão, sexo masculino, pós-menopausa, menores níveis séricos de vitamina B12, sedentarismo, perda de peso corporal e da circunferência da cintura relacionados à CB.

A CB não tem efeito sobre a ocorrência de PNP em sujeitos com obesidade grau II e III sem diabetes.

5.2 Hipóteses alternativas

A incidência de PNP é maior em mulheres pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes do que em mulheres pré-menopáusicas obesas sem diabetes submetidos à CB.

A incidência e progressão de PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes apresenta associação com a hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-C baixo, hipertensão, sexo masculino, pós-menopausa, menores níveis séricos de vitamina B12, sedentarismo, perda de peso corporal e da circunferência da cintura relacionados à CB.

A CB melhora/agrava e favorece/não favorece a ocorrência de PNP em sujeitos com obesidade grau II e III sem diabetes.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Avaliar a incidência e progressão de PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade grau II e III sem diabetes e buscar pela presença ou não de fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de PNP como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-C baixo, hipertensão, sexo masculino, pós-menopausa, menores níveis séricos de vitamina B₁₂, sedentarismo, apneia do sono, perda de peso corporal e da circunferência da cintura relacionados à CB.

6.2 Objetivos secundários

Avaliar se a incidência e progressão de PNP difere entre mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

Avaliar se os fatores de risco para PNP diferem entre mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

Avaliar e relacionar os níveis de AF e gasto energético com a PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

Avaliar e relacionar a dor neuropática através do DN4 com a PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

Avaliar e relacionar o risco de apneia do sono através do STOP-BANG com a PNP em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

Avaliar a adesão à medicação e à suplementação vitamínica em mulheres pré- e pós-menopáusicas e homens com obesidade graus II e III sem diabetes submetidos à CB.

REFERÊNCIAS

1. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
2. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436-42.
3. Callaghan B, Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol*. 2013;74:397-403.
4. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004;363:2151-61.
5. Dyck PJ, Albers JW, Biessels G, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:620-8.
6. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015;314(20):2172-81.
7. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurology*. 2014;71(9):1143-1149.
8. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(4):324-331.
9. Dias LS, Nienov OH, Machado FD, Ramos CP, Rodrigues D, Menguer RK et al. Polyneuropathy in Severely Obese Women Without Diabetes: Prevalence and Associated Factors. *Obes Surg*. 2019;29(3):953-957.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-tirgoviste C et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.

11. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral Vascular Disease and Peripheral Neuropathy in Individuals With Cardiometabolic Clustering and Obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2011;34:1642-7.
12. Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127(8):1723-30.
13. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated Triglycerides Correlate with Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 2009;58:1634-40.
14. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;273(1-2):25-8.
15. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006;49(11):2634-41.
16. Humphrey A, Dowse G, Thoma K, Zimmet P. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention--a 12-year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care*. 1996;19(7):710-4.
17. Callaghan B, Feldman E, Liu J, Kerber K, Pop-busui R, Moffet H et al. Triglycerides and Amputation Risk in Patients With Diabetes: ten-year follow-up in the DISTANCE study. *Diabetes Care*. 2011;34:635-40.
18. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J*. 2008;22(12):4044-54.
19. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol – current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. 2012;167(6):1177-94.

20. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(1):III8-114.
21. Posse De Chaves EI, Vance DE, Campenot RB, Kiss RS, Vance JE. Uptake of lipoproteins for axonal growth of sympathetic neurons. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19883-90.
22. Reiner Z, Muacevic-Katanec D, Katanec D, Tedeschi-Reiner E. Low HDL-cholesterol – an important risk factor for cardiovascular diseases. *Lijec Vjesn*. 2011;133(3-4):111-6.
23. Blazek A, Rutsky J, Osei K, Maiseyeu A, Rajagopalan S. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: Impact on form and function. *Am Heart J*. 2013;166(3):392-400.
24. Eftekhari E, Zafari A, Gholami M. Physical activity, lipid profiles and Leptin. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016;56(4):465-9
25. Cesa CC, Barbiero SM, Petkowicz RDO, Martins CC, Marques RV, Andreolla AAM et al. Effectiveness of Physical Exercise to Reduce Cardiovascular Risk Factors in Youths: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med Res*. 2015;7(5):348-55.
26. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:15-21.
27. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain*. 2009;13(6):582-7.
28. Lupachyk S, Watcho P, Obrosova A, Stavniichuk R, Obrosova IG. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2013;247:342-8.

29. Sjöström L, Narbro K, Sjöström C, Karason K, Larsson B, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741–52.
30. Becker DA, Balcer LJ, Galetta SL. The Neurological Complications of Nutritional Deficiency following Bariatric Surgery. *J Obes*. 2012;2012:608534.
31. Stino A, Smith A. Peripheral Neuropathy in Prediabetes and the Metabolic Syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646-655.
32. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1029-1035.
33. Richardson JK. Factors associated with falls in older patients with diffuse polyneuropathy. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(11):1767-1773.
34. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1973-88.
35. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The Roles of Oxidative Stress and Antioxidant Treatment in Experimental Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 1997;46:S38-42.
36. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
37. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of a-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:465-71.
38. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009;32:S414-9.

39. Yagihashi S, Yamagishi S-I, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:S184-9.
40. Edmonds M, Blundell M, Morris M, Thomas E, Cotton L, Watkins P. Improved survival of the diabetic foot : the role of a specialized foot clinic. *Q J Med.* 1986;60(232):763-71.
41. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology.* 2015;84(3):259-264.
42. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, Madsen C, Kjeldsen MJ, Dalsgaard NJ et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease.* 2001;3(2):47-52.
43. Lubec D, Mullbacher W, Finsterer J, Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgraduate medical journal.* 1999;75(890):723-727.
44. Boulton AJ, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care.* 1985;8(2):125-128.
45. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-824.
46. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *American journal of epidemiology.* 1990;131(4):633-643.

47. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38(11):1456-1461.
48. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(2):89-94.
49. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46(4):665-670.
50. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(3):322-329.
51. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
52. DCCT. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8.
53. UKPDS Study Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
54. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-1313.
55. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9.

56. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. 2003;60(1):108-11.
57. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):682-90.
58. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448-53.
59. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
60. Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:1-8.
61. Herman RM, Brower JB, Stoddard DG, Casano AR, Targovnik JH, Herman JH, et al. Prevalence of somatic small fiber neuropathy in obesity. *Int J Obes*. 2007;31:226-35.
62. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle&Nerve*. 2001;24:1229-31.
63. Smith AG, Singleton JR. The Diagnostic Yield of a Standardized Approach to Idiopathic Sensory-Predominant Neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1021-5.
64. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle&Nerve*. 2001;24:1225-8.
65. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*. 1981;10(3):222-226.
66. Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med*. 2006;23:1021-1024.

67. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1518-1522.
68. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009;10: 393-400.
69. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes care*. 2011;34(10):2220-2224.
70. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic medicine*. 2004;21(9):976-982.
71. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*. 2009;122(10):S22-32.
72. Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526-1532.
73. World Health Organization (WHO). Obesity. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>. Acesso em 20/05/2019.
74. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da obesidade. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>. Acesso em 20/05/2019.
75. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2017*:

- vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2018, 132p.
76. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. World Health Organization. 2015.
 77. World Health Organization (WHO). Technical Report Series 894. 1999: Geneva S. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO, 2000, 252 p.
 78. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Int Diabetes Fed. 2006;24.
 79. Oltman CL, Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Lund DD, Yorek MA. Progression of vascular and neural dysfunction in sciatic nerves of Zucker diabetic fatty and Zucker rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;289(1):E113-22.
 80. Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, Pavlov IA, Mashtalir N, Nadler JL et al. Effects of “Healthy” Diet and Aldose Reductase Inhibition. Diabetes. 2007;56:2598-608.
 81. Anderson NJ, King MR, Delbruck L, Jolivald CG. Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. Dis Model Mech. 2014;7(6):625-33.
 82. Xu L, Tang D, Guan M, Xie C, Xue Y. Effect of high-fat diet on peripheral neuropathy in C57BL/6 mice. Int J Endocrinol. 2014;2014:305205.
 83. Vincent AM, Hinder LM, Pop-busui R, Feldman EL. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2009;267:257-67.

84. Smith AG, Singleton JR. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2006;242(1-2):9-14.
85. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2013;36:817-22.
86. Steiner G. How Can We Improve the Management of Vascular Risk in Type 2 Diabetes: Insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23:403-8.
87. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Obesity Update 2017. 2017. Disponível em: www.oecd.org/health/obesity-update.htm. Acesso em 18/05/2019.
88. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2018 Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em 19/03/2019.
89. Himpens J, Ramos A, Welbourn R, Dixon J, Kinsman R, Walton P et al. The IFSO Global Registry 4. 2018. 84p.
90. Berger JR, Singhal D. The neurologic complications of bariatric surgery. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 1st ed. Vol. 120. Elsevier. 2014. 587-594 p.
91. Clark N. Neuropathy following bariatric surgery. *Semin Neurol.* 2010;30(4):433-5.
92. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS). Bariatric Surgery Procedures. Disponível em: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>. Acesso em 21/05/2019.
93. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada N. Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle Nerve.* 2006;33(2):166-76.
94. Balsiger BM, Kennedy FP, Abu-Lebdeh HS, Collazo-Clavell M, Jensen MD, O'Brien T et al. Prospective evaluation of Roux-en-Y gastric bypass as primary operation for

- medically complicated obesity. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(7):673-80.
95. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90(1):359-65.
96. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes. Surg.* 2005;15(7):1024-29.
97. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, Crookes PF. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg.* 2006;16(11):1445-49.
98. Lalor PF, Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(1):33-8.
99. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg. Obes Relat Dis.* 2009;5(4):469-75.
100. Chang CG, Adams-Huet B, Provost DA. Acute Post-Gastric Reduction Surgery (APGARS) Neuropathy. *Obes Surg.* 2004;14(2):182-9.
101. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJB. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology.* 2004;63(8):1462-70.
102. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJB. Good nutritional control may prevent polyneuropathy after bariatric surgery. *Muscle and Nerve.* 2010;42(5):709-14.
103. Mason ME, Jalagani H, Vinik AI. Metabolic complications of bariatric surgery: Diagnosis and management issues. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(1):25-33.
104. Menezes MS, Harada KO, Alvarez G. Polineuropatia periférica dolorosa após cirurgia bariátrica: Relato de casos. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58(3):252-9.

105. Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmesæth J, Sandbu R. Peripheral neuropathy and severe malnutrition following duodenal switch. *Obes Surg.* 2008;18(12):1640-3.
106. Philippi N, Vinzio S, Collongues N, Vix M, Boehm N, Tranchant C et al. Polyneuropathies après chirurgie bariatrique. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167(8–9):607-14.
107. Siahmansur TJ, Liu Y, Azmi S, Ferdousi M, Pemberton P, Adam S et al. Improvement in small fibre neuropathy and inflammatory biomarkers after bariatric surgery. *Atherosclerosis.* 2016;255(2016):8-9.
108. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle and Nerve.* 2018;57(1):33-9.
109. Zafar A, Khatri IA. An overview of complications affecting the central nervous system following bariatric surgery. *Neurosciences.* 2018;23(1):4-12.
110. Rapoport Y, Lavin PJM. Nutritional optic neuropathy caused by copper deficiency after bariatric surgery. *J Neuro-Ophthalmology.* 2016;36(2):178-81.
111. Aluka KJ, Turner PL, Fullum TM. Guillain-Barre syndrome and postbariatric surgery polyneuropathies. *JSLs.* 2009;13(2):250-3.
112. Pigeyre M, Seguy D, Arnalsteen L, Pattou F, Romon M. Laparoscopic gastric bypass complicated by portal venous thrombosis and severe neurological complications. *Obes Surg.* 2008;18(9):1203-7.
113. Morel L, Fontana E, Michel JM, Ruffieux A, Ottiger M, Regamey C. A new treatment: bariatric surgery; a new complication: Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *Press Medicale.* 2008;37(1):49-53.
114. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology.* 2007;68(21):1843-50.
115. Tabbara M, Carandina S, Bossi M, Polliand C, Genser L, Barrat C. Rare Neurological

- Complications After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26(12):2843-8.
116. AlSabah A, Al Sabah S, Al-Sabah S, Al-Serri A, Al Haddad E, Renno WM. Investigating Factors Involved in Post Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) Neuropathy. *Obes Surg.* 2017;27(5):1271-6.
117. Müller-Stich BP, Fischer L, Kenngott HG, Gondan M, Senft J, Clemens G et al. Gastric bypass leads to improvement of diabetic neuropathy independent of glucose normalization - Results of a prospective cohort study (DiaSurg 1 Study). *Ann Surg.* 2013;258(5):760-6.
118. Chuah LL, le Roux CW. Management of patients with type 2 diabetes before and after bariatric surgery: evolution and microvascular complications Introduction: the obesity epidemic. *Nutr Hosp Nutr Hosp.* 2013;28(2):17-2217.
119. Cohen R, Pechy F, Petry T, Correa JL, Caravatto PP, Tzanno-Martins C. Bariatric and metabolic surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Bras Nefrol.* 2015;37(3):399-409.
120. Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric Surgery and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(11):453.
121. Müller-Stich BP, Billeter AT, Fleming T, Fischer L, Büchler MW, Nawroth PP. Nitrosative stress but not glycemic parameters correlate with improved neuropathy in nonseverely obese diabetic patients after Roux-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(4):847-54.
122. Miras AD, Chuah LL, Khalil N, Nicotra A, Vusirikala A, Baqai N et al. Type 2 diabetes mellitus and microvascular complications 1 year after Roux-en-Y gastric bypass: a case-control study. *Diabetologia.* 2015;58:1443-7.
123. Zeve JL de M, Tomaz CAB, Nassif PAN, Lima JH, Sansana LRZ, Zeve CH. Obese patients with diabetes mellitus type 2 undergoing gastric bypass in Roux-en-Y:

- analysis of results and its influence in complications. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):47-52.
124. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, Bogart A, Fisher D, O'Connor PJ et al. Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: Evidence for the legacy effect of surgery. *Diabetes Care.* 2016;39(8):1400-7.
125. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-assarsson JC, Svensson P et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity , stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;8587(17):271-9.
126. Rudnicki SA. Prevention and treatment of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(1):29-36.
127. Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmsaeth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):362-9.
128. PUNCHAI S, HANIPAH ZN, MEISTER KM, SCHAUER PR, BRETHAUER SA, AMINIAN A. Neurologic Manifestations of Vitamin B Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017;27(8):2079-82.
129. Kazemi A, Frazier T, Cave M. Micronutrient-related neurologic complications following bariatric surgery. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(4):288-95.
130. Samanta D. Dry beriberi preceded Wernicke's encephalopathy: Thiamine deficiency after laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(3):297-9.
131. Landais AF. Rare neurologic complication of bariatric surgery: Acute motor axonal neuropathy (AMAN), a severe motor axonal form of the Guillain Barré syndrome. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(6):85-7.
132. Vieira C, Cosmo C, Lucena R. The importance of methylmalonic acid dosage on the

- assessment of patients with neurological manifestations following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(12):1971-4.
133. Panda S, Sharma K. Osteomalacia induced peripheral neuropathy after obesity reduction surgery. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(4):690-2.
134. Rigney LA, El-Haddad C, Cappelen-Smith C, Pamphlett R, Gotis-Graham I, Cordato DJ. Rhabdomyolysis as a late complication of bariatric surgery. *J Neurol Sci.* 2016;364:102-4.
135. O'Donnell KB, Simmons M. Early-onset copper deficiency following Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(1):66-9.
136. Oliveira YS, Iba Ba J, Mba Angoué JM, Emery Itoudi Bignoumba P, Nzenze JR. Copper deficiency and peripheral neuropathy as an outcome of gastrectomy. *Rev Med Interne.* 2013;34(4):234-6.
137. Shah AR, Tamhankar MA. Optic Neuropathy Associated With Copper Deficiency After Gastric Bypass Surgery. *Retin Cases Brief Rep.* 2014;8(1):73-6.
138. Poujois A, Djebrani-Oussedik N, Ory-Magne F, Woimant F. Neurological presentations revealing acquired copper deficiency: diagnosis features, aetiologies and evolution in seven patients. *Intern Med J.* 2018;48(5):535-40.
139. Goodman JC. Neurological Complications of Bariatric Surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(12):79-85.
140. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin.* 2013;31(2):477-89.
141. Milants C, Lempereur S, Dubuisson A. Neuropathie bilatérale du nerf fibulaire commun après chirurgie bariatrique. *Neurochirurgie.* 2013;59(1):50-2.
142. Mastorakos G, Valsamakis G, Paltoglou G, Creatsas G. Management of obesity in menopause: Diet, exercise, pharmacotherapy and bariatric surgery. *Maturitas.*

- 2010;65:219-24.
143. Lovejoy J, Champagne C, de Jonge L, Xie H, Smith S. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes.* 2008;32(6):949-58.
144. Kim MY, Im S, Park HM. The Demographic Changes of Menopausal and Geripausal Women in Korea. *J Bone Metab.* 2015;22:23-8.
145. Kim H, Ku SY, Sung JJ, Kim SH, Choi YM, Kim JG et al. Association between hormone therapy and nerve conduction study parameters in postmenopausal women. *Climacteric.* 2011;14(4):488-91.
146. Singh A, Asif N, Singh PN, Hossain MM. Motor Nerve Conduction Velocity In Postmenopausal Women with Peripheral Neuropathy. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(12):13-6.
147. Janevic MR, McLaughlin SJ, Connell CM. The association of diabetes complications with physical activity in a representative sample of older adults in the United States. *Chronic Illn.* 2013;9(4):251-7.
148. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Original Contribution Performance-based Physical Functioning and Peripheral Neuropathy in a Population-based Cohort of Women at Midlife. *Am J Epidemiol.* 2013;177(8):810-7.
149. Nomura T, Kawae T, Kataoka H, Ikeda Y. Aging, physical activity, and diabetic complications related to loss of muscle strength in patients with type 2 diabetes. *Phys Ther Res.* 2018;21(2):33-8.
150. Kluding PM, Singleton JR, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ, Smith AG et al. Activity for Diabetic Polyneuropathy (ADAPT): Study Design and Protocol for a 2-Site Randomized Controlled Trial. *Phys Ther.* 2017;97(1):20-31.
151. Lange-Maia B, Cauley J, Newman A, Boudreau R, Jakicic J, Glynn N et al.

- Sensorimotor Peripheral Nerve Function and Physical Activity in Older Men. *J Aging Phys Act.* 2016;24(4):559-66.
152. Nolan RC, Raynor AJ, Berry NM, May EJ. Self-Reported Physical Activity Using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Australian Adults with Type 2 Diabetes, with and Without Peripheral Neuropathy. *Can J Diabetes.* 2016;40(6):576-9.
153. Chiang S, Lee C, Liu H, Wang J, Lee I, Song Y et al. Physical activity and albuminuria were associated with painful diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes in an ethnic Chinese population. *Clin Chim Acta.* 2016;462:55-9.
154. Loprinzi PD, Hager KK, Ramulu PY. *Journal of Diabetes and Its Complications* Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: A national sample. *J Diabetes Complications.* 2014;28(1):17-21.
155. Davies B, Cramp F, Gauntlett-gilbert J, Wynick D, McCabe CS. The role of physical activity and psychological coping strategies in the management of painful diabetic neuropathy – A systematic review of the literature. *Physiotherapy.* 2015;10(4):319-26.
156. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-vigneault K, Audet M. Effects of Lifestyle Interventions That Include a Physical Activity Component in Class II and III Obese Individuals : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0119017.
157. Cannon C, Kumar A. Treatment of Overweight and Obesity: Lifestyle, Pharmacologic, and Surgical Options. *Clin Cornerstone.* 2009;9(4):55-68.
158. Stewart F, Avenell A. Behavioural Interventions for Severe Obesity Before and/or After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(6):1203-14.
159. Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller G V, Leveson SH. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgr Med J.*

- 2013;89:411-6.
160. Rioux B V, Sénéchal M, Kwok K, Fox J, Gamey D, Bharti N et al. Association Between Physical Activity Intensity and Physical Capacity Among Individuals Awaiting Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017;27(5):1277-83.
161. Evans RK, Bond DS, Wolfe LG, Meador JG, Herrick JE, Kellum JM et al. Participation in 150 min/wk of moderate or higher intensity physical activity yields greater weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:526-30.
162. King WC, Bond DS. The Importance of Pre and Postoperative Physical Activity Counseling in Bariatric Surgery. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41(1):26-35.
163. Donnelly J, Blair S, Jakicic J, Manore M, Rankin J, Smith B et al. American College of Sports Medicine. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Med Sci Sport Exerc.* 2009;41(2):459-71.
164. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. 2010.
165. Bond DS, Thomas JG. Measurement and intervention on physical activity and sedentary behaviours in bariatric surgery patients: Emphasis on mobile technology. *Eur Eat Disord Rev.* 2015;23(6):470-8.
166. Barbosa C, Verlengia R, Ribeiro A, de Oliveira M, Crisp A. Changes in physical activities patterns assessed by accelerometry after bariatric surgery : A systematic review and meta-analysis. *Obes Med.* 2019;13:6-12.
167. Bellicha A, Ciangura C, Poitou C, Portero P, Oppert J. Effectiveness of exercise training after bariatric surgery - a systematic literature review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(11):1544-56.
168. Bergh I, Lundin Kvalem I, Risstad H, Sniehotta FF. Preoperative predictors of

- adherence to dietary and physical activity recommendations and weight loss one year after surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):910-8.
169. Bergh I, Kvalem IL, Mala T, Hansen BH, Sniehotta FF. Predictors of Physical Activity After Gastric Bypass — a Prospective Study. *Obes Surg.* 2017;27(8):2050-7.
170. Bond DS, Jakicic JM, Vithiananthan S, Thomas JG, Leahey TM, Sax HC et al. Objective quantification of physical activity in bariatric surgery candidates and normal-weight controls. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(1):72-8.
171. Carrasco F, Papapietro K, Csendes A, Salazar G, Echenique C, Lisboa C et al. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2007;17(5):608-16.
172. Crisp AH, Verlengia R, Ravelli MN, Junior IR, Rita M, de Oliveira M et al. Changes in Physical Activities and Body Composition after Roux-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2018;28(6):1665-71.
173. King WC, Chen J, Bond DS, Belle SH, Courcoulas AP, Patterson EJ et al. Objective Assessment of Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior : Pre- Through 3 Years Post-Bariatric Surgery. *Obes (Silver Spring).* 2015;23(6):1143-50.
174. King WC, Hsu JY, Belle SH, Courcoulas AP, Eid GM, Flum DR et al. Pre- to postoperative changes in physical activity: report from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2). *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):522-32.
175. Tettero OM, Aronson T, Wolf RJ, Nuijten MAH, Hopman MTE, Janssen IMC. Increase in Physical Activity After Bariatric Surgery Demonstrates Improvement in Weight Loss and Cardiorespiratory Fitness. *Obes Surg.* 2018;28:3950-7.
176. Wefers JF, Woodlief TL, Carnero EA, Helbling NL, Anthony SJ, Dubis GS et al. Relationship among physical activity, sedentary behaviors, and cardiometabolic risk factors during gastric bypass surgery – induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis.*

- 2017;13(2):210-9.
177. Bond DS, Thomas JG, Vithiananthan S, Unick J, Webster J, Roye GD et al. Intervention-related Increases in Preoperative Physical Activity are Maintained 6-months after Bariatric Surgery: Results from the Bari-Active Trial. *Int J Obes*. 2017;41(3):467-70.
178. Carnero E, Dubis G, Hames K, Jakicic J, Houmard J, Coen P et al. Randomized Trial Reveals that Physical Activity and Energy Expenditure are associated with Weight and Body Composition after RYGB. *Obes (Silver Spring)*. 2017;25(7):1206-16.
179. Coen PM, Tanner CJ, Helbling NL, Dubis GS, Hames KC, Xie H et al. Clinical trial demonstrates exercise following bariatric surgery improves insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2015;125(1):248-57.
180. Shah M, Snell PG, Rao S, Adams-Huet B, Quittner C, Livingston EH et al. High-volume exercise program in obese bariatric surgery patients: A randomized, controlled trial. *Obesity*. 2011;19(9):1826-34.
181. Monpellier VM. Weight Change After Roux-en Y Gastric Bypass, Physical Activity and Eating Style: Is There a Relationship ? *Obes Surg*. 2019;29(2):526-533.
182. Bond DS, Phelan S, Wolfe LG, Evans RK, Meador JG, Kellum JM et al. Becoming Physically Active After Bariatric Surgery is Associated With Improved Weight Loss and Health-related Quality of Life. *Obesity*. 2009;17(1):78-83.
183. Baillot A, Vallée C, Mampuya WM, Dionne IJ, Comeau E, Méziat-burdin A et al. Effects of a Pre-surgery Supervised Exercise Training 1 Year After Bariatric Surgery: a Randomized Controlled Study. *Obes Surg*. 2018;28(4):955-62.
184. Afshar S, Seymour K, Kelly SB, Woodcock S, van Hees VT, Mathers JC. Changes in physical activity after bariatric surgery: using objective and self-reported measures. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):474-83.

185. Mundi MS, Lorentz PA, Swain J, Grothe K, Collazo-clavell M. Moderate Physical Activity as Predictor of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2013;23(10):1645-9.
186. Amundsen T, Strømmen M, Martins C. Suboptimal Weight Loss and Weight Regain after Gastric Bypass Surgery — Postoperative Status of Energy Intake, Eating Behavior, Physical Activity, and Psychometrics. *Obes Surg.* 2017;27:1316-23.
187. Creel DB, Schuh LM, Reed CA, Gomez AR, Hurst LA, Stote J et al. Obesity A Randomized Trial Comparing Two Interventions to Increase Physical Activity Among Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes (Silver Spring).* 2016;24(8):1660-8.
188. Rosenberger PH, Henderson KE, White MA, Masheb RM, Grilo CM. Physical Activity in Gastric Bypass Patients: Associations with Weight Loss and Psychosocial Functioning at 12-Month Follow-Up. *Obes Surg.* 2011;21:1564-9.
189. Sellberg F, Possmark S, Willmer M, Tynelius P, Persson M, Berglind D. Meeting physical activity recommendations is associated with health-related quality of life in women before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Qual Life Res. Qual Life Res.* 2019;28(6):1497-1507.
190. Chen X, Gan L. An exercise-induced messenger boosts memory in Alzheimer's disease. *Nat Med. Nat Med.* 2019;25(1):20-21.
191. Du XM, Kim MJ, Hou L, Le Goff W, Chapman MJ, Van Eck M et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export. *Circ Res.* 2015;116(7):1133-42.
192. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345-61.

193. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H et al. Low HDL Cholesterol Is Associated With the Risk of Stroke in Elderly Diabetic Individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1221-3.
194. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
195. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-21.
196. Larach DB, Cuchel M, Rader DJ. Monogenic causes of elevated HDL cholesterol and implications for development of new therapeutics. *Clin Lipidol*. 2013;8(6):635-648.
197. Ikura K, Hanai K, Shinjyo T, Uchigata Y. HDL cholesterol as a predictor for the incidence of lower extremity amputation and wound-related death in patients with diabetic foot ulcers. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):465-9.
198. Aryan Z, Afarideh M, Ghajar A, Esteghamati S, Esteghamati A, Nakhjavani M. Conflicting interactions of apolipoprotein A and high density lipoprotein cholesterol with microvascular complications of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:131-141.
199. Chung JO, Park SY, Han JH, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Serum apolipoprotein A-1 concentrations and the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(4):357-361.
200. Posse de Chaves EI, Rusinol AE, Vance DE, Campenot RB, Vance JE. Role of lipoproteins in the delivery of lipids to axons during axonal regeneration. *J Biol Chem*. 1997;272(49):30766-73.
201. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S et al. Lifestyle

- intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294-9.
202. Singleton J, Marcus R, Lessard M, Jackson J, Smith A. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol*. 2015;77(1):146-53
203. Pinto PR, Rocco DDFM, Okuda LS, Machado-Lima A, Castilho G, da Silva KS et al. Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta. *Lipids Health Dis* 2015;14:109.
204. Raffaelli M, Guidone C, Callari C, Iaconelli A, Bellantone R, Mingrone G. Effect of gastric bypass versus diet on cardiovascular risk factors. *Ann Surg*. 2014;259(4):694-9.
205. Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(6):537-42.
206. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhães D et al. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg*. 2016;26(5):1041-7.
207. Milone M, Lupoli R, Maietta P, Di Minno A, Bianco P, Ambrosino P et al. Lipid profile changes in patients undergoing bariatric surgery: a comparative study between sleeve gastrectomy and mini-gastric bypass. *Int J Surg*. 2015;14:28-32.
208. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high-density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):238-47.

209. Zvintzou E, Skroubis G, Chroni A, Petropoulou PI, Gkolfinopoulou C, Sakellaropoulos G et al. Effects of bariatric surgery on HDL structure and functionality: results from a prospective trial. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):408-17.
210. Heffron SP, Lin BX, Parikh M, Scolaro B, Adelman SJ, Collins HL et al. Changes in High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity After Bariatric Surgery Are Procedure Dependent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):245-254.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de PNP diminuiu após 6 meses de CB. No entanto, novos casos de PNP pós-LB mostraram associação independente com menor HDL-C. O risco de PNP aumentou de 7,4 a 8,6% a cada redução de 1 mg/dL no HDL-C. Em nosso estudo, não foi encontrada relação entre os níveis de AF e a incidência de PNP pós-CB. No entanto, se pensarmos que a AF aumenta os níveis de HDL-C e pode impedir o desenvolvimento de PNP, a prática de AF após a CB é uma recomendação importante para evitar o desenvolvimento de PNP após a cirurgia da obesidade. Mais estudos serão necessários para apoiar nossas descobertas.

O aumento do gasto energético e da AF ocorreu aos 6 e 15 meses após a CB, mas os maiores benefícios ocorreram quando os indivíduos já eram ativos no pré-operatório. Ser ativo antes da CB mostrou maior perda de circunferência da cintura, principalmente em indivíduos submetidos a RYGB, e maior aumento dos níveis de HDL-C. Os resultados sugerem que, embora a CB seja o tratamento mais eficaz para perda e manutenção de peso a longo prazo, o estilo de vida não sedentário deve ser adotado permanentemente, mesmo naqueles indivíduos obesos que aparentemente se beneficiam menos porque não apresentam perda significativa de peso após a CB. O comportamento ativo antes da CB provavelmente é o melhor preditor para a prática de AF pós-operatória, uma vez que é difícil estabelecer mudanças de hábitos somente após a CB.

Indivíduos com níveis baixos e normais de HDL-C antes da CB mostraram um aumento nos níveis séricos de HDL-C após 15 meses, e esse aumento foi associado com o %PEP. Além disso, foi possível mostrar que a CB diminuiu o risco cardiovascular, mesmo quando apresentavam baixo HDL-C no pré-operatório.

PERSPECTIVAS

Com base nos resultados encontrados, acredita-se que mais estudos relacionados a incidência e progressão de PNP, bem como a busca por fatores de risco, em indivíduos obesos graves sem diabetes submetidos à CB devem continuar sendo realizados. Uma das formas seria dar prosseguimento ao atual estudo, incluindo maior número de participantes, de ambos os sexos, e com maior tempo de seguimento. Aumentando o número de sujeitos, poder-se-ia avaliar a progressão e incidência de PNP pós-CB distinguindo os tipos cirúrgicos e, com maior tempo de seguimento, poderíamos confirmar melhor a relação entre PNP e lipídeos séricos, uma vez que tem sido observada queda do HDL-C sérico após seis meses de CB, mas aumento após um ano da cirurgia. Tal ideia se reforça ao vermos que nossos resultados mostram fatores que se associam a PNP, que se comprovados poderiam ser modificados em intervenções terapêuticas, farmacológicas ou não.

Com relação as minhas expectativas profissionais e acadêmicas, pretendo aplicar e desenvolver meus conhecimentos na docência e na pesquisa. Também almejo realizar pós-doutorado na área de obesidade, CB e PNP.