

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 24/02/2018.

Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Metabolismo energético, composição corporal
e consumo alimentar na cirurgia bariátrica**

Michele Novaes Ravelli

Tese apresentada ao programa de
Pós-graduação em Alimentos e
Nutrição para obtenção do título de
doutora em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Ciências
Nutricionais

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita
Marques de Oliveira

Coorientador: Carlos Ducatti

Araraquara

2017

Metabolismo energético, composição corporal e consumo alimentar na cirurgia bariátrica

Michele Novaes Ravelli

Tese apresentada ao programa de
Pós-graduação em Alimentos e
Nutrição para obtenção do título de
doutora em Alimentos e Nutrição.

Área de concentração: Ciências
Nutricionais

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita
Marques de Oliveira

Coorientador: Carlos Ducatti

Araraquara

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

R252m Ravelli, Michele Novaes
Metabolismo energético, composição corporal e consumo alimentar na cirurgia bariátrica /
Michele Novaes Ravelli. – Araraquara, 2017.
228 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e
Nutrição. Área de pesquisa em Ciências nutricionais.

Orientadora: Maria Rita Marques de Oliveira.
Coorientador: Carlos Ducatti.

1. Obesidade. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Metabolismo Energético. 4. Composição Corporal.
I. Oliveira, Maria Rita Marques de, orient. II. Ducatti, Carlos, coorient. III. Título.

CAPES: 50700006

MICHELE NOVAES RAVELLI

“METABOLISMO ENERGÉTICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL E CONSUMO ALIMENTAR NA
CIRURGIA BARIÁTRICA”

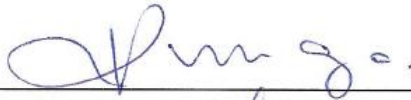
Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como
requisito para a obtenção do título de Doutora em
Alimentos e Nutrição.

Araraquara, 24 de agosto de 2017.

BANCA EXAMINADORA



MARIA RITA MARQUES DE OLIVEIRA



ROZANGELA VERLENGIA



THABATA KOESTER WEBER

KARINA PFRIMER

Membro Titular participante por meio de vídeo-conferência

ELLEN CRISTINI DE FREITAS

Membro Titular participante por meio de vídeo-conferência

DEDICATÓRIA

Ao Sr. Jesus Cristo e Nossa Senhora,

Aqueles a quem busco pedindo intercessão junto a Deus para proteção e saúde para a minha família e a mim, e os quais agradeço pelas inúmeras bênçãos que recebemos diariamente. Por meio da fé, ato de acreditar em algo que nos foi prometido e ainda não vemos, busquei conforto ao meu coração e aos meus pensamentos nos momentos de angústia, insegurança e solidão, nos quais clamei ao Senhor e a Nossa Senhora e, sem hesitar, senti Vossas presenças. Obrigada pelo amparado nos momentos difíceis e por ter me abençoado com paciência e sabedoria na conclusão desta etapa profissional.

“O Senhor é a minha luz e a minha salvação, a quem temerei? O Senhor é a força da minha vida, de quem me recearei?” (Salmos 27:1).

Pois,

“Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum, porque Tu estás comigo; a Tua vara e o Teu cajado me consolam.” (Salmos 23:2-4).

Aos meus pais,

Pessoas que amo imensa e incondicionalmente, as quais me deram apoio, confiança e afeto, me fortalecendo para alcançar este objetivo. Dedico esses anos de estudo e aperfeiçoamento profissional a vocês, meus exemplos de vidas dignas, conquistadas com muito esforço. Sinto-me orgulhosa por ter vocês como meus pais!

“Honra a teu pai e a tua mãe, para que se prolonguem os teus dias na terra que o Senhor teu Deus te dá.” (Êxodo 20:12).

AGRADECIMENTOS PESSOAIS

Aos meus pais, José Carlos Ravelli e Vera Duarte Novaes Ravelli:

São tantas as coisas que gostaria de agradecer a vocês, que são meus melhores amigos, os alicerces de minha vida e a maior benção de Deus sobre mim. Agradeço imensamente pela valiosa educação baseada em amor e respeito. Por estarem sempre ao meu lado, me incentivando e me norteando em todas as escolhas que até hoje fiz, mostrando que tudo acontece por algum motivo e que este nos faz amadurecer. É grande a saudade que sinto de vocês quando estamos distantes, no entanto, é um sacrifício que eu sei que será recompensado e que vocês muito se orgulharão. A força e a coragem que me fazem seguir em frente, superando obstáculos e buscando novas conquistas, vem de vocês, minha família. Obrigada por tudo, sem vocês nada seria! Amo muito vocês, mãezinha e paizinho!

À minha amada irmã, Fabiana, seu marido Márcio e meu amado sobrinho e afilhado Davi:

Fá, morarmos em cidades distantes fez com que nossa amizade e cumplicidade aumentassem. Com ela percebi a imensidão do amor que sinto por você e por nossos pais e quão necessária e importante é a minha família na minha essência. Eu agradeço a você, minha irmã, por todos os momentos de alegria, ternura, amizade e diversão que compartilhamos, por confiar e se orgulhar de mim, vibrando com minhas conquistas. Também me sinto grata por compartilhar a presença do Davi, meu sobrinho e afilhado, o qual preenche meus dias de alegria, ternura, pureza e amor que só uma criança pode proporcionar. Agradeço ao Márcio por zelar pela alegria, união e cuidado a esta família.

“Como é bom e agradável quando os irmãos convivem em união!”

(Salmos 133:1).

Aos meus primos Camila e Carlos Bragaia:

Sou grata pelos momentos de infância compartilhados como irmãos. Agradeço especialmente pela presença em um dos momentos mais difíceis que passei durante esses anos de estudo, ajudando a conduzir da melhor forma possível a internação e tratamento da minha mãe. Serei eternamente grata pelo cuidado, amor, atenção e zelo com a saúde dela. Vocês foram essenciais! Obrigada!

Aos demais familiares:

Momentos divertidos e afetuosos passo ao lado de vocês, minhas tias (Fran, Ball, Marina e Isabel) e primas (Camila, Débora, Monique e Jéssica). Sou grata pelo apoio e incentivo de sempre, na busca pelos meus objetivos. Tenho um carinho especial por todas vocês!

AGRADECIMENTOS AOS AMIGOS

“A amizade é um sentimento mais nobre do que o amor, eis que permite que o objeto dela se divida entre outros afetos, enquanto o amor tem intrínseco o ciúme, que não admite a rivalidade. E eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos! (...). A alguns deles não procuro, basta-me saber que eles existem. Esta mera condição me encoraja a seguir em frente pela vida. (...). Mas é delicioso que eu saiba e sinta que os admiro, adoro, os amo, embora não declare.”
(Amigos - Vinicius de Moraes)

Minhas queridas amigas: Ana Cristina Stradiotti, Bárbara Fernandes, Beatriz Garcia, Cibele Regina de Souza Kruliski, Mariana Aparecida Ramos, Mariana Sasso Andreasi, Nádia Carvalho, Paola Cristina Faccin, Rhani Ducatti. Agradeço por todas as deliciosas risadas, pelos momentos de descontração e união que compartilhamos. Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos de felicidade e também nos de dificuldade e tristeza. Sou imensamente grata pela amizade, pelas palavras de força, perseverança e fé, as quais me deram sustento para seguir minha jornada. Amo vocês.

Aos amigos que fiz no meu estágio no exterior: Eveline Bueno Alves, Jéssica Nora Drum, Luiz R. F. Marçal, Natalie Racine. O tempo longe da minha família e amigas não teria sido fácil se não fosse pela presença e amizade de vocês. Obrigada pelas companhias nas festas, pelas conversas animadas, pelas danças, pelas emoções compartilhadas e pela amizade sincera. Eveline, minha *roommate*, aquela que levantava meu ânimo e sacudia minha rotina! Com você aprendi a viver a vida leve, sem exigências e com mais paciência. Luiz, te conhecer foi uma surpresa muito agradável e inesperada. Desde o início se mostrou muito atencioso e acima de tudo, muito animado e divertido, me proporcionando momentos de felicidade plena. Obrigada por ser tão incrível e sempre me apoiar. Natalie, obrigada por sua amizade além da profissional, todos os momentos que tivemos foram divertidíssimos! *Thank you my American sister!*

Ao meu parceiro de pesquisa e amigo, Alex: obrigada por compartilhar momentos de alegria e descontração durante as atividades de coleta de dados, por transmitir otimismo e tranquilidade em momentos de dificuldades e por compartilhar seu conhecimento ao longo dos anos de parceira.

A presença de vocês ilumina meus dias com a satisfação de tê-los como amigos queridos. Cada um de vocês é uma benção de Deus em minha vida, fazendo parte da minha essência!

AGRADECIMENTOS AOS RESPONSÁVEIS POR ESTE APERFEIÇOAMENTO PROFISSIONAL

A minha orientadora, Maria Rita:

Mais uma vez, sinto-me honrada por ser aluna de uma cientista com forte referência na área da nutrição, a qual exerce um trabalho valioso e admirável. Nas reuniões para discutir os dados da pesquisa, me peguei pensando inúmeras vezes: *“será que um dia vou chegar a ter esses insights de discussão de resultados iguais aos dela? Será que um dia as ideias para novas pesquisas vão surgir em minha mente, em meio a um desprezioso café da tarde?”*.

Professora Maria Rita, acho que finalizamos com chave de ouro a ideia de eu aprender a trabalhar com a técnica da água duplamente marcada. Uma jornada desafiadora, com estudos envolvendo física, química e fisiologia em ciências nutricionais, na qual você me proporcionou a oportunidade de estudar com outros grandes cientistas da área de isótopos estáveis, prof. Ducatti e prof. Schoeller. Sou imensamente grata por confiar esta tarefa a mim, pela credibilidade depositada em meu potencial e em minha capacidade profissional. Obrigada por me orientar nos desafios da pesquisa, os quais são muito bem vindos, pois é estimulante aprender sobre novas e complexas ciências.

Todas as palavras de agradecimento ainda não expressam a gratidão que lhe é de direito. Sua participação em meu aperfeiçoamento pessoal e profissional foi valiosa e ainda pretendo desfrutar sabiamente do seu vasto conhecimento em outras parcerias da vida acadêmica.

Obrigada!

Ao meu coorientador, professor Carlos Ducatti:

Pela fé, eu creio que este agradecimento chegará até você!

Prof. Ducatti, eu sinto um orgulho enorme por ter sido sua aluna e por ter tido o privilégio de aprender com você, uma verdadeira enciclopédia humana sobre a técnica de isótopos estáveis. Um cientista por amor!

Foi por causa do seu contagiante entusiasmo, amor e vibração ao compartilhar o conhecimento sobre isótopos estáveis, que me tornei apaixonada por esta técnica. Pelas inúmeras vezes que, com paciência, sentado frente a sua mesa no corredor do CIE, me explicou sobre as equações, me mostrando as inúmeras aplicações e o quão fascinante é trabalhar com isótopos. De fato, meus olhos brilhavam porque estava entusiasmada com tanto conhecimento e por ver que estava aprendendo algo tão inovador. Fiquei orgulhosa por aprender algo desafiador, principalmente depois que o prof. Schoeller disse que eu fui a aluna com mais conhecimento em isótopos estáveis e equações que apareceu no laboratório dele. Eu queria te contar isso, pois você foi o responsável por me prover conhecimento nessa área. Imaginei você sorrindo todo orgulhoso quando te contasse. E eu sinto que assim você fez, onde quer que esteja. Obrigada por confiar em meu potencial e por me estimular constantemente a aprender sobre água duplamente marcada com o pesquisador pioneiro desta técnica. Realmente professor, foi incrível! Como você diria, voltei com a bagagem cheia!

Além do vasto ensinamento profissional, ainda se mostrou como um pai e um amigo, me orientando e ajudando a enfrentar dificuldades da vida. Obrigada pelas palavras de apoio, pela força nos momentos de dificuldade e angústia e por me incentivar a nunca desistir.

Tudo o que aprendi com o senhor, sem dúvida, faz parte da minha essência pessoal e profissional.

A você prof. Ducatti, meu eterno agradecimento e admiração!

**Ao professor Dale A. Schoeller e seus assistentes de laboratório
Natalie Racine e Timothy Shriver:**

Foi uma grande surpresa e emoção ser aceita para o estágio no laboratório do mais conceituado cientista da área de obesidade e metabolismo energético, prof. Dr. Dale A. Schoeller, quem idealizou a aplicação da técnica da água duplamente marcada em humanos. Um sonho que se iniciou pelos incentivos promovidos pelo prof. Ducatti e profa. Maria Rita, quem me fizeram acreditar que eu poderia estudar com o principal autor dos inúmeros artigos e livros bases dos meus estudos.

Prof. Schoeller, obrigada por compartilhar seu o valioso conhecimento com paciência e cordialidade, sempre buscando a melhor forma de me passar as informações, facilitando a comunicação e compreensão. Obrigada pelas ideias sobre pesquisas, artigos, análises de dados e tudo mais que uma mente brilhante de um cientista como você pode oferecer ao aluno.

Natalie e Tim, dividir um espaço no laboratório com vocês foi engrandecedor e essencial para meu aperfeiçoamento profissional e do idioma. Foi entusiasmante conduzir um experimento com vocês, aprender a manusear os espectrômetros de massa, a utilizar as planilhas de análise de dados, a analisar criticamente os resultados. Agradeço imensamente por compartilharem com simplicidade e entusiasmo todo o conhecimento de vocês.

Além das atividades profissionais, sou grata pela amizade que se iniciou. Foi incrível participar de eventos familiares, passeios de barcos, *tours* pela cidade e *happy hours* com a equipe.

Obrigada por tornarem este estágio tão rico e especial.

AGRADECIMENTOS AOS COLEGAS DE ESTUDO E PESQUISA

Ao Centro de Isótopos Estáveis Ambientais “Prof. Dr. Carlos Ducatti” – IBB/UNESP: Agradeço ao prof. Dr. Carlos Ducatti, criador desta unidade, o qual será sempre lembrado por seu feito na ciência, e à todas as pessoas que ali trabalham: Vladimir, Cibele, Nádia, Mariana, Paulo, Evandro, Edson, pessoas maravilhosas que me receberam com afeição e compartilham comigo seus conhecimentos e a amizade. Agradeço aos alunos (as) Ana Cristina, Luciane, Paola, Barbara, Beatriz, Thais, Gabriel Eva, Gabriel Beato, Nathalia, Ana Hansted, Ana Beatriz, Vânia entre outros, com os quais fiz amizade e compartilhamos momentos alegres e de cumplicidade profissional.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – UNESP, Araraquara/SP: agradeço à profa. Dra. Juliana Álvares Duarte Bonini Campos, coordenadora do curso de pós-graduação em alimentos e nutrição, pelo empenho na manutenção e melhora da qualidade da ciência neste curso. Aos funcionários da secretaria da pós-graduação, em especial Cláudia e Christiane, agradeço pela atenção e carinho nos atendimentos, esclarecimento de dúvidas e ajuda na resolução destas. Agradeço aos alunos e companheiros de pesquisa: Alex, Paulina, Mayara e Gabriel Beato pelo apoio a pesquisa e pelos inúmeros momentos de descontração que tornaram essa etapa mais leve.

Ao Laboratório de Espectrometria de Massas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP: agradeço ao prof. Dr. Eduardo Ferriolli e a profa. Dra. Karina Pfrimer pelo conhecimento e experiências compartilhadas e pela parceria na pesquisa. Profa. Karina, você foi crucial na base do meu conhecimento sobre água duplamente marcada, obrigada!

Ao Laboratório de Ecologia Isotópica do Centro de Energia Nuclear na Agricultura – CENA – USP: agradeço ao prof. Dr. Marcelo Zacharias Moreira pelo conhecimento e experiências compartilhadas e pela parceria na pesquisa desde o início das atividades de padronização da técnica da água duplamente marcada. Obrigada por me ajudar com as equações e sanar minhas dúvidas sempre quando preciso.

A Clínica Bariátrica de Piracicaba/SP: Agradeço ao Dr. Irineu Rasera Junior e sua equipe multidisciplinar por aceitarem a realização deste trabalho em sua clínica. Obrigada permitir acesso aos pacientes, à condução das orientações e a execução desta pesquisa com a organização inigualável do seu sistema de atendimento ao paciente bariátrico.

As pacientes participantes: obrigada pela disposição e paciência na execução das tarefas, pela consideração com a pesquisa e, acima de tudo, obrigada pela amizade. Sem a participação de vocês, este sonho não seria possível de se realizar.

As Agências financiadoras: Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelos auxílios as pesquisas (processos nº: 2011/18243-1 e 2013/04420-4) bolsa de doutorado no Brasil (processo nº: 2013/ 03998-2) e bolsa de estágio e pesquisa no exterior (BEPE processo nº: 2016/02306-8). Também agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado (duração de 6 meses) concedida no período inicial do programa de doutoramento.

Enfim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho. Muito Obrigada

*“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de
você, menos o seu conhecimento.”*

Albert Einstein

Resumo

Objetivo: verificar a influência do *bypass* gástrico em Y-de-Roux (BGR) nas mudanças de composição corporal, gasto energético total (GET) e na acurácia das equações preditivas de GET, nos momentos pré e 6 e 12 meses após a cirurgia bariátrica. **Métodos:** Participaram da pesquisa 20 mulheres (IMC: 40 e 50 kg/m²; idade de 20 a 45 anos). As variáveis do estudo foram coletadas nos momentos pré, 6 e 12 meses pós-cirurgia. O GET, massa livre de gordura (MLG) e massa gorda (MG) foram mensurados pela técnica da água duplamente marcada. O nível de atividade física (NAF) e o gasto de energia em atividade física (GEAF) foram obtidos por meio acelerômetro. O consumo energético foi obtido por três registros alimentares. Foram selecionadas as seguintes equações preditivas de gasto energético: Harris e Benedict (1819), *World Health Organization* (WHO-1985), Mifflin–St Jeor et al (1990), De Lorenzo et al (2001), por Müller et al (2004), Henry (Oxford - 2005), *Dietary Reference Intake* (DRI - 2005) e Lazzer et al (2007). **Resultados:** A perda ponderal (6 meses: -31 ± 4kg; 12 meses: -38 ± 6kg) teve contribuição de 17% e 16% da perda de MLG nos momentos 6 e 12 meses, respectivamente. O valor da razão MLG/MG passou de 0,93 ± 0,12kg do momento pré-cirurgia para 1,54 ± 0,4kg e 1,98 ± 0,6kg nos momentos 6 e 12 meses pós-operatórios (p<0,05). O GET reduziu 20% (-612 ± 317 kcal.dia⁻¹) aos 6 meses -10% (-447 ± 516 kcal.dia⁻¹) aos 12 meses de cirurgia, em relação ao valor pré-cirúrgico (p<0,05). Quando corrigido pela MLG, o GET/MLG não apresentou diferença significativa ao final do primeiro ano. A partir dos dados de GET mensurado em relação aos valores preditos por equação desenvolvida para estas pacientes, foi evidenciada a termogênese adaptativa (TA) aos 6 meses pós-operatórios em 39% das participantes, enquanto que aos 12 meses, uma melhor eficiência metabólica foi verificada em 50% das pacientes. A análise de regressão sugeriu que, aos 6 meses após a cirurgia, as mudanças GET se explicam pela alteração no GEAF (r²=0,60; p=0,00), porém, não houve associação com as alterações de composição corporal e IE (P>0,05). Aos 12 meses pós-cirurgia, foram destacadas as associações entre alterações do GET com as do peso corporal (r²=0,29; p=0,02), da MG (r²=0,28; p=0,02) e do GEAF (r²=0,49; p=0,00). Quanto à acurácia das fórmulas, as equações de Harris e Benedict (acurácia= 65%; viés= 0%) e DRI (acurácia= 60%; viés= 5%) apresentaram os melhores resultados na predição dos valores de GET, pré-cirurgia. No sexto mês pós-operatório, a maioria das equações apresentou redução na acurácia da predição. Apenas a equação de Harris e Benedict manteve a acurácia de predição do GET acima de 50%. Aos 12 meses pós-cirurgia, as equações que apresentavam baixa acurácia nos períodos anteriores, tiveram um aumento na predição, porém se mantiveram abaixo de 45% de acurácia. Apenas a equação proposta por Lazzer e col. considerando MLG e MG apresentou melhor predição (acurácia= 50%; viés= 9%) neste período. **Conclusão:** aos seis meses pós-operatórios evidenciou-se uma TA referente às restrições energéticas atribuídas pela cirurgia, no entanto, após um ano da cirurgia, uma maior eficiência metabólica foi associada ao GEAF, provavelmente pelo aumento da razão MLG/MG. Essas alterações do metabolismo energético, ocorridas ao longo de um ano do procedimento cirúrgico, podem explicar a grande variabilidade nos resultados das equações preditivas encontradas neste estudo.

Palavras-chave: Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Metabolismo Energético, Composição Corporal.

Abstract

Objective: To verify the influence of *Roux-en-Y* gastric bypass (RYGP) on changes in body composition (BC), total energy expenditure (TEE) and in the accuracy of the predictive equations of TEE, at the moments before and six and twelve months after bariatric surgery. **Methods:** Twenty women (BMI: 40 and 50 kg/m²; aged 20 to 45 years) participated in the study. The study variables were collected at pre, 6 and 12 months postoperatively. TEE, fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) were measured by the doubly labeled water technique. The physical activity levels (PAL) and energy expenditure in physical activity (EEPA) were obtained through accelerometer. Energy intake (EI) was calculated using 3 days of dietary diaries. The following predictive energy expenditure equations were selected: Harris and Benedict (1819), *World Health Organization* (WHO-1985), Mifflin–St Jeor et al (1990), De Lorenzo et al (2001), Müller et al (2004), Henry (Oxford - 2005), *Dietary Reference Intake* (DRI - 2005), and Lazzer et al (2007). **Results:** The weight loss (6 months: -31 ± 4kg, 12 months: -38 ± 6kg) had a contribution of 17% and 16% of FFM loss at moments 6 and 12 months, respectively. The FFM/FM ratio increased from 0.93 ± 0.12kg from preoperative time to 1.54 ± 0.4kg and 1.98 ± 0.6kg at moments 6 and 12 months postoperative months (p<0.05). The TEE reduced at 6 months 20% (-612 ± 317 kcal.dia⁻¹) and -10% (-447 ± 516 kcal.dia⁻¹) at 12months after surgery, in relation to the preoperative value (p <0.05). When corrected for lean mass, TEE/FFM showed no significant difference at the end of the first year. From the TEE data measured in relation to the predicted values by an equation developed for these patients, the adaptive thermogenesis was evidenced at 6 months postoperatively in 39% of the participants, whereas at 12 months, a better metabolic efficiency was verified in 50% of patients. Regression analysis suggested at six months after surgery, TEE changes are explained by EEPA change (r²= 0.60, p= 0.00), but there was no association with BC and EI changes (P> 0.05). Twelve months after surgery, the associations between TEE changes and those of body weight (r²= 0.29, p= 0.02), FM (r²= 0.28, p= 0.02) and EEPA (r² = 0.49; p= 0.00) were highlighted. For accuracy of the formulas, the Harris and Benedict equations (accuracy= 65%; bias= 0%) and DRI (accuracy= 60%; bias= 5%) presented the best results in predicting TEE values at pre-surgery. In the sixth postoperative month, most of the equations presented a reduction in the accuracy of the TEE prediction. Only the Harris and Benedict equation maintained the prediction accuracy of TEE above 50%. At 12 months after surgery, the equations that presented low accuracy in previous periods had an increase in the prediction, but remained below 45% of accuracy. Only the equation proposed by Lazzer et al, considering FFM and FM showed better prediction (accuracy= 50%; bias= 9%) in this period. **Conclusion:** At six months postoperatively, there was an adaptive thermogenesis related to the energy restrictions attributed by the surgery, however, after one year of surgical treatment, a higher metabolic efficiency was associated with EEPA, probably due to the increase in the FFM/FM ratio. These energy metabolism changes, occurring within one year of the surgical procedure, may explain the great variability in the results of the predictive equations found in this study.

Key-words: Obesity; Bariatric Surgery; Energy Metabolism; Body Composition.

Lista de abreviações e siglas

^{13}C	Isótopo estável natural do carbono
^{15}N	Isótopo estável natural do nitrogênio
^{18}O	Isótopo estável natural do oxigênio
^2H	Isótopo estável natural do hidrogênio
$^2\text{H}_2\text{O}$	Molécula de água marcada no deutério
ACT	Água Corporal Total
ADM	Água Duplamente Marcada
BGYR	<i>Bypass</i> Gástrico em Y-de-Roux
CI	Calorimetria Indireta
CO₂	Dióxido de Carbono
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
ETA	Efeito Térmico do Alimento
FA	Fator Atividade
GE	Gasto Energético
GEAF	Gasto Energético em Atividade Física
GIP	<i>Gastric Inhibitory Peptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
H_2^{18}O	Molécula de água marcada no oxigênio
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilograma
M	Metro
MG	Massa Gorda
mL	Mililitro
MLG	Massa Livre de Gordura
NAF	Nível de Atividade Física
O²	Molécula de oxigênio
PEP	Peso em Excesso Perdido
PYY	Peptídeo YY
RAF	Registro de Atividade Física
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VCO₂	Volume de dióxido de carbono
VO₂	Volume de oxigênio
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sumário

1. Introdução Expandida	21
Artigo 1	42
Artigo 2	64
2. Considerações Finais.....	90
Referências	92
APÊNDICES.....	100
APÊNDICE A – Casuística e Método.....	100
APÊNDICE B - Padronização da técnica da água duplamente marcada	121
APÊNDICE C - Teste piloto da água duplamente marcada	163
APÊNDICE D - Bolsa de Estágio e Pesquisa no Exterior – BEPE	173
ANEXOS	225
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	225
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	227

1. INTRODUÇÃO EXPANDIDA

1. Introdução Expandida

A obesidade vem ganhando proporções alarmantes em nível mundial e nacional (1). A última atualização da *World Health Organization* – WHO (2) evidenciou mais de 1,9 bilhões (39%) de indivíduos acima de 18 anos com sobrepeso, sendo 600 milhões (13%) destes classificados em algum grau de obesidade. De acordo com dados recentes do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), nos últimos 10 anos, a obesidade aumentou 60% no Brasil, classificando 18,9% da população com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30kg/m² (3). O crescimento dos índices de sobrepeso e obesidade induz ao aumento da procura por tratamentos clínicos e cirúrgicos para redução de peso, porém, nem sempre esses cuidados levam aos resultados efetivos e duradouros (4-7).

Os cuidados clínicos, que englobam a modificação do estilo de vida com reeducação alimentar e exercícios físicos, e os tratamentos medicamentosos, realizados individualmente ou associados, induzem à perda ponderal de 5 a 25% do peso inicial (8-10). No entanto, a redução da massa gorda (MG) pode causar mudanças compensatórias no gasto energético (GE) e no apetite, favorecendo a recuperação do peso (4,5,11-13).

Diante disso, a cirurgia bariátrica está sendo considerada o tratamento mais efetivo na perda ponderal e na melhora das comorbidades de pacientes que apresentam insucesso da perda de peso por meio de tratamento clínico (6,7). Estas cirurgias envolvem procedimentos restritivos, disabsortivas ou mistos (14) que vêm mostrando não desencadear o mecanismo fisiológico compensatório observado nos tratamentos clínicos, e também, favorecendo os mecanismos hormonais de controle do peso (15-18).

No entanto, mesmo sendo considerada uma terapêutica efetiva na perda e manutenção ponderal, é verificado que uma parcela dos pacientes apresentam menores benefícios proporcionados pela técnica cirúrgica, perdendo menos peso que o esperado ou mesmo, recuperando parte do peso perdido (19-21).

A compreensão da fisiopatologia que contribui para a recuperação do peso pós-cirurgia da obesidade é complexa, multifatorial e muitas vezes se sobrepõem. Dúvidas são suscitadas quanto aos resultados metabólicos envolvendo o consumo de energia e o gasto energético total (GET) e seus componentes. A falta de informação limita a elucidação de questões acerca desta recuperação, restringe a discriminação de quais pacientes bariátricos estão predispostos à recuperação do peso e dificulta o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para estes casos (22).

A determinação do metabolismo energético de pacientes obesos e dos submetidos à cirurgia bariátrica por meio de técnicas que apresentem boa precisão e acurácia, como a calorimetria indireta (CI) e água duplamente marcada (ADM) com isótopos estáveis, facilitaria a identificação daqueles pacientes metabolicamente propensos à recuperação do peso e facilitaria a intervenção nutricional com objetivo de reversão do fluxo epidêmico da obesidade (23), no entanto, essas técnicas apresentam elevado custo, necessidade de laboratórios adequados e equipe com elevado conhecimento técnico (24), o que dificulta a aplicação na prática clínica.

As equações preditivas são alternativas viáveis e práticas para a determinação do GE no âmbito ambulatorial. Desenvolvidas para grupos de pessoas com diferentes IMC (25-32), as equações vêm sendo testadas em grupos de pessoas com obesidade grave, porém, apresentando resultados controversos, uma

vez que o grau de excesso de peso leva à uma considerável variabilidade dos resultados (33).

Estudos relacionados ao metabolismo energético e aos fatores subjacentes (consumo energético, gasto de energia em atividade física, fatores genéticos e hormonais, etc.) ao processo de recuperação de peso após a cirurgia bariátrica são necessários para elucidar as causas que levam a este desfecho no tratamento da obesidade. Adicionalmente, a validação de equações preditivas para esse grupo populacional também é de grande interesse no âmbito clínico. Os resultados referentes às alterações metabólicas e a melhor equação preditiva de GE do paciente obeso mórbido e bariátrico poderão respaldar estratégias multiprofissionais com o intuito de evitar a incidência de recuperação do peso ou promover abordagens de tratamento mais efetivo aos que atinge essa condição (21,22).

Como introdução ao tema, nesta tese será apresentada uma breve revisão sobre obesidade e alterações do metabolismo energético, composição corporal e consumo alimentar na cirurgia bariátrica, sobre as equações preditivas do gasto de energia em indivíduos obesos, bem como uma revisão sobre a aplicação da técnica da ADM. A metodologia desenvolvida para a execução da pesquisa está descrita detalhadamente no apêndice A. Os resultados deste estudo estão apresentados na forma de dois artigos. Os artigos abordarão a influência do by-pass gástrico em Y de Roux no metabolismo energético, composição corporal e na acurácia das equações preditivas do gasto energético.

2. Considerações Finais

2. Considerações Finais

O propósito principal deste estudo foi verificar a influência da cirurgia bariátrica no metabolismo energético, composição corporal e consumo energético aos 6 e 12 meses após BGYR, bem como na acurácia das equações preditivas do gasto energético de pacientes obesas e após serem submetidas a cirurgia bariátrica. Os dados coletados nesta pesquisa nos permitiram atingir os objetivos propostos, mostrando que o GET pode estar relacionada ao insucesso da perda ponderal devido à adaptação metabólica verificada no pós-operatório recente, porém, aos 12 meses com a estabilização da perda de MLG e manutenção da perda de MG, esse efeito é atenuado. Adicionalmente, verificamos que as equações preditivas do gasto energético, frequentemente utilizadas na prática clínica, podem estar sendo influenciadas pela adaptação metabólica pós-cirurgia.

Assim, considerando que o número de participantes foi uma limitação do estudo, e direcionando para perspectivas de novas pesquisas, verificamos a importância da realização de estudos epidemiológicos que permitam avaliações do gasto energético e da composição corporal, bem como sua inter-relação com a perda ponderal do paciente bariátrico. Concomitantemente, recomendamos a realização de estudos com grupos de pessoas com obesidade grave e bariátricas que permitam a determinação de equações preditivas de gasto energético, específicas para essa população, a qual é crescente e demanda cuidados específicos.

Referências

Referências

1. Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiol. Rev.* 2007; 29: 1-5, 2007. DOI: 10.1093/epirev/mxm012.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact Sheet nº311. Atualizado em Junho de 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em Maio de 2017.
3. Ministério Da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil, 2016: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em < http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel_17-4-17-final.pdf/> Acesso em Maio de 2017.
4. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 621-628. [Erratum, *N Engl J Med* 1995;333:399].
5. Martin CK, Heilbronn LK, Jonge L, DeLany JP, Volaufova J, Anton S, et al. Effect of calorie restriction on resting metabolic rate and spontaneous physical activity. *Obesity*, 2007; 15: 2964–2973.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004; 292 (14): 1724-1737.
7. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1567-1576.
8. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature*, 2000; 404: 672-677.
9. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obesity reviews*, 2000; 1: 113–119.
10. Wadden TA, Butryn ML, Kirstin JB. Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control. *Obes. Res.* 2004;12(suppl.): 151S–162S.
11. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, De Jonge L, Williamson DA, Delany JP, et al. Metabolic and Behavioral Compensations in Response to Caloric Restriction: Implications for the Maintenance of Weight Loss. *PLoS ONE*, 2009; 4(2): e4377. doi:10.1371/journal.pone.0004377.

12. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 1597-1604.
13. Pasiakos SM, Caruso CM, Kellogg MD, Kramer FM, Lieberman HR. Appetite and Endocrine Regulators of Energy Balance After 2 Days of Energy Restriction: Insulin, Leptin, Ghrelin, and DHEA-S. *Obesity*, 2011; 19: 1124–1130. doi:10.1038/oby.2010.316.
14. Vetter ML, Dumon KR, Williams NN. Surgical Treatments for Obesity. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2011; 34(4): 881-893. doi:10.1016/j.psc.2011.08.012.
15. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma Ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1623-1630.
16. Chronaiou A, Tsoi M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides T.K. Lower Ghrelin Levels and Exaggerated Postprandial Peptide-YY, Glucagon-Like Peptide-1, and Insulin Responses, After Gastric Fundus Resection, in Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass: A Randomized Clinical Trial. *Obes. Surg.* 2012; 22: 1761–1770. DOI 10.1007/s11695-012-0738-5.
17. Rao RS. Bariatric Surgery and the Central Nervous System. *Obes. Surg.* 2012; 22: 967–978.. DOI 10.1007/s11695-012-0649-5.
18. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial. *Obes. Surg.* 2012; 22: 740–748. DOI 10.1007/s11695-012-0622-3.
19. Herman KM, Carver TE, Christou NV, Andersen R.E. Keeping the Weight Off: Physical Activity, Sitting Time, and Weight Loss Maintenance in Bariatric Surgery Patients 2 to 16 Years Postsurgery. *Obes Surg.* 2014; 24: 1064–1072. DOI 10.1007/s11695-014-1212-3.
20. Ritz P, Caiazzo R, Becouarn G, Arnalsteen L, Andrieu S, Topart P, et al. Early prediction of failure to lose weight after obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: p.118-122.
21. Magro, DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja, JC. Long-term regain after gastric by-pass: a 5 year prospective study. *Obes Surg.* 2008; 18: 648-651. DOI 10.007/s11695-007-9265-1.
22. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch, DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013; 23: 1922-1933. DOI: 10.1007/s11695-013-1070-4.

23. Lam YY, Ravussin E. Indirect calorimetry: an indispensable tool to understand and predict obesity. *Eur J of Clin Nutr.* 2017; 71: 318-322. doi:10.1038/ejcn.2016.220.
24. Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(5): 436-442. doi:10.1038/ejcn.2013.38.
25. Harris JA, Benedict TG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918; 4: 370-313.
26. World Health Organization (WHO). Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ technical report series* 1985, nº 724; 1-206. Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/003/AA040E/AA040E00.htm>>. Acesso em Maio, 2017.
27. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.* 2005; 8: 1133-1152.
28. Institute Of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRIs): Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids (Macronutrients). Washington, D.C. National Academy Press, p. 697-736, 2005.
29. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 241-247.
30. De Lorenzo A, Tagliabue A, Andreoli A, Testolin G. Measured and predicted resting metabolic rate in Italian males and females aged 18-59 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 208-214.
31. Müller M, Bosy-Westphal A, Klaus S, Kreymann G, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold, M. et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1379-1390.
32. Lazzer S, Agosti F, Silvestri P, Derumeaux-Burel H, Sartorio A. Prediction of resting energy expenditure in severely obese Italian women. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30: 20-27.
33. Madden AM, Mulrooney HM, Shah S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2016; 29: 458-476. Doi:10.1111/jhn.12355.

34. Jebb SA. Dietary determinants of obesity. *Obes Rev.* 2007; 8(1): 93–97.
35. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard M I, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J. et al. Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals - A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2006; 295: 1539-1548.
36. Larson DE, Ferraro RT, Robertson DS, Ravussin E. Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. *The Amer J Clin Nut.* 1995; 62(4): 735-739.
37. Yost TJ, Eckel RH. Fat calories may be preferentially stored in reduced-obese women: a permissive pathway for resumption of the obese state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 259-264..
38. Buchwald H. The Evolution of Metabolic/Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014; 24: 1126–1135. DOI 10.1007/s11695-014-1354-3.
39. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman R N. Gastrointestinal Hormones and Bariatric Surgery-induced Weight Loss. *Obes.* 2013; 21: 1093-1103. doi:10.1002/oby.20364
40. Coupaye M, Bouillot JL, Coussieu C, Guy-Grand B, Basdevant A, Oppert JM. One-Year Changes in Energy Expenditure and Serum Leptin Following Adjustable Gastric Banding in Obese Women. *Obes Surg.* 2005; 15: 827-833.
41. Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL, Skau KB. Body Composition and Metabolic Changes Following Bariatric Surgery: Effects on Fat Mass, Lean Mass and Basal Metabolic Rate. *Obes. Surg.* 2006; 16(4): 469 - 477.
42. Oliveira MRM, Novais PFS, Quesada KR, de Souza CL, Junior IR, & de Souza Leite CV. Body weight and Energy Intake and Expenditure in Bariatric Surgery. In: *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery*, Dr. Chih-Kun Huang (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-307-926-4, InTech, Disponível em: <<http://cdn.intechweb.org/pdfs/29490.pdf>>
43. Thivel D, Brakonieki K, Duche P, Béatrice M, Yves B, Laferrère B. Surgical Weight Loss: Impact on Energy Expenditure. *Obes Surg.* 2013; 23: 255-266.
44. Johannsen DL, Knuth ND, Huizenga R, Rood JC, Ravussin E, Hall K.D. Metabolic Slowing with Massive Weight Loss despite Preservation of Fat-Free Mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2489–2496.
45. Alpert SS. The cross-sectional and longitudinal dependence of the resting metabolic rate on the fat-free mass. *Metabolism.* 2007; 56: 363– 372.
46. Bosy-Westphal A, Reinecke U, Schlörke T, Illner K, Kutzner D, Heller M, et al. Effect of organ and tissue masses on resting energy expenditure in

- underweight, normal weight and obese adults. *Intern J Obes*. 2004; 28: 72–79, 2004.
47. Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jequier E. Energy expenditure before and during energy restriction in obese patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; 41: 753-759.
48. Weinsier RL, Nagy TR, Hunter GR, Darnell BE, Hensrud DD, Weiss HL. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set point theory. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 1088-1094.
49. Sénéchal M, Arguin H, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze JL, Dionne IJ, et al. Interindividual variations in resting metabolic rate during weight loss in obese postmenopausal women. A pilot study. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2010; 59: 478–485.
50. Hill JO, Sparling PB, Shields TW, Heller PA. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46: 622-630.
51. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*. 1999; 7: 477 – 484.
52. Sugerman HJ. Bariatric surgery for severe obesity. *J Assoc Acad Minor Phys.* 2001; 12: 129 – 136.
53. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C, Evidence Analysis Working Group. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 775-789.
54. Hasson RE, Howe CA, Jones BL, Freedson PS. Accuracy of four resting metabolic rate prediction equations: Effects of sex, body mass index, age, and race/ethnicity. *J Sci Med in Sport*. 2011; 14: 344-351.
55. Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Gorber SC, Tremblay M. Comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008; 5(56): 1-24. doi:10.1186/1479-5868-5-56.
56. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med.* 2003; 37: 97-206.

57. Strath SJ, Peiffer KA, Whitt-Glover MC. Accelerometer use with children, older adults, and adults with functional limitations. *Med Sci Sports Exerc.*2012; 44(suppl.1): S77–S85. doi:10.1249/MSS.0b013e3182399eb1.
58. Mahabir S, Baer DJ, Giffen C, Clevidence BA, Campbell WS, Taylor PR, et al. Comparison of energy expenditure estimates from 4 physical activity questionnaires with doubly labeled water estimates in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.*2006; 84: 230-236.
59. Ramirez-Marrero FA, Edens KL, Joyner MJ, Curry TB. Predicted vs actual resting energy Expenditure and activity coefficients: Post-Gastric Bypass, Lean and Obese women. *Obes Control Ther.*2014; 1(2): 1-7.
60. Liu A, Byrne NM, Ma G, Nasreddine L, Trinidad TP, Kijboonchoo K, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis for total body water assessment against the deuterium dilution technique in Asian children. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(12): 1-7. Doi:10.1038/ejcn.2011.122.
61. Dugas LR, Harders R, Merrill S, Ebersole K, Shoham DA, Rush E.C. et al. Energy expenditure in adults living in developing compared with industrialized countries: a meta-analysis of doubly labeled water studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 427–441.
62. Ishikawa-Takata K, Naito Y, Tanaka S, Ebine N, Tabata I. Use of Doubly Labeled Water to Validate a Physical Activity Questionnaire Developed for the Japanese Population. *J. Epidemiol.*2011; 21(2): 114-121. doi:10.2188/jea.JE20100079.
63. Nielsen SB, Wells JC, Slater C, Fewtrell MS, Reilly JJ. Administering labelled water to exclusively breast-fed infants in studies involving stable isotope dilution techniques. *Isotopes Environ Health Stud.*2011; 47(1): 18-25.
64. Luiking YC, Engelen MP, Soeters PB, Boirie Y, Deutz NE. Differential metabolic effects of casein and soy protein meals on skeletal muscle in healthy volunteers. *Clin Nutr.* 2011; 30: 65-72.
65. Davidsson L, Tanumihardjo S. New frontiers in science and technology: nuclear techniques in nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 1S-5S. Doi:10.3945/ajcn.110.005819.
66. Valenzuela LO, Chesson LA, Bowen GJ, Cerling TE, Ehleringer J.R. Dietary Heterogeneity among Western Industrialized Countries Reflected in the Stable Isotope Ratios of Human Hair. *PLoS ONE.* 2012; 7(3): e34234. doi:10.1371/journal.pone.0034234.
67. Nardoto GB, Murrieta RSS, Prates LEG, Adams C, Garavello MEP, Schor T, et al. Frozen Chicken for Wild Fish: Nutritional Transition in the Brazilian

Amazon Region Determined by Carbon and Nitrogen Stable Isotope Ratios in Fingernails. *Am J Hum Biol.*2011; 23: 642-650.

68. Yeung EH, Saudek CD, Jahren AH, Kao WHL, Islas M, Kraft R, et al. Evaluation of a Novel Isotope Biomarker for Dietary Consumption of Sweets. *Am J Epidemiol.* 2010; 172(9): 1045-1052. DOI: 10.1093/aje/kwq247.
69. Bhutani S, Racine N, Shriver T, Schoeller DA. Special Considerations for Mensuaring Energy Expenditure with Doubly Labeled Water under Atypical Conditions. *J Obes Weigh Loss Ther.*2015; S5: 1-9. DOI:10.4172/2165-7904.S5-002.
70. International Atomic Energy Agency (IAEA). Assessment of body composition and total energy expenditure in human using stable isotope techniques. IAEA Human Health Series, N° 3. Vienna, 2009.
71. Ferriolli, E. Estudos gerontológicos empregando isótopos estáveis e espectrometria de massa: implantação da metodologia e estudos da composição corporal, metabolismo energético e protéico de idosos. Tese (livre-docência). Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. 2006.
72. Shoenheimer R, Rittenberg D. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism: The role of the fat tissue. *J. Biol. Chem.*1939; 111:175-181.
73. Shoenheimer R, Rather S, Rittenberg D. Studies in protein metabolism: the metabolism activity of body proteins investigated with 1(-) –leucine containing 2 isotopes. *J. Biol. Chem.*1939; 130: 703-732..
74. Dole, M. The relative atomic weights of oxygen in water and air. *J. Am. Chem. Soc.*1935; 57: 2731-2735.
75. Wood Hg, Werkman Ch, Hemingway A. Nier A. Heavy carbon as a tracer in bacterial fixation of carbon dioxide. *J. Biol. Chem.*1940; 135: 789-790.
76. Lifson N, Gordon GB, Visscher Mb, Nier AOC. The fate of utilized molecular oxygen and the source of the oxygen of respiratory carbon dioxide, studies with the aid of heavy oxygen. *J. Biol. Chem.*1949; 180: 803-811.
77. Wolfe RR, Chinkes DL. Isotope Tracers in Metabolic Research: Principles and Practice of Kinetic Analysis. 2nd Ed. John Wiley and Sons Inc., New Jersey, 2005.
78. International Dietary Energy Consultancy Group (IDECG Working Group). The Doubly labeled water method for measuring energy expenditure: a consensus by the IDECG Working Group. PRENTICE, A.M.(ed). Viena: International Atomic Energy Agency, 1990.

79. Roberts SB, Coward WA, Ewing G, Savage J, Cole TJ, Lucas A. Effect of weaning on accuracy of doubly-labelled water method in infants. *Am. J. Physiol.* 1988; 254: R622-R627.
80. Schoeller DA. Measurement of energy expenditure in free-living humans by using doubly labeled water. *J Nutr.* 1988; 118(11): 1278-1289.
81. Schoeller DA, Van Santen E. Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982; 53: 955-959.
82. Wong WW. energy utilization with doubly labelled water ($^2\text{H}_2^{18}\text{O}$). In Abrams SA, Wong GG (ed). *Stable Isotopes in Human Nutrition Laboratory Methods and Research Applications*. CABI publishing, vol. 1, 2003. Cap. 6.
83. Speakman JR. *Doubly Labelled Water: Theory and Practice*. Chapman & Hall. 1^oEd. 399p. London, 1997.
84. Weir JBV. New Methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J. Physiol.* 1949; 109: 1-9.
85. Fogaça KCP. *Investigação de Fatores envolvidos na Recuperação de Peso após Derivação Gástrica*. [tese de doutorado]. Araraquara: Programa de Pós - graduação em Alimentos e Nutrição. UNESP – Fcfar, 2009.