

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Farmácia**  
**Área de Análises Clínicas**

**Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência  
de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em obesos grau III  
após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade**

Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira

Tese para a obtenção do título de Doutor  
Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

São Paulo  
2023

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Pós-Graduação em Farmácia**  
**Área de Análises Clínicas**

**Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência  
de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em obesos grau III  
após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade**

Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira

Versão Original

Tese para a obtenção do título de Doutor  
Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão

São Paulo  
2023



Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**Ficha Catalográfica**

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e  
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

O48e Oliveira, Wilson Pascoalino Camargo de  
Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e  
transferência de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em  
obesos grau III após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade /  
Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira. -- São Paulo, 2023.  
67p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas  
e Toxicológicas - Programa de Pós-Graduação em Farmácia  
(Análises Clínicas)

Orientador: Maranhão, Raul Cavalcante

1. Transferência de lípidos. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Obesidade  
mórbida. 4. Lipoproteína de alta densidade. I. T. II. Maranhão,  
Raul Cavalcante, orientador.

616.0756 CDD

**Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira**

**Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em obesos grau III após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade**

**Comissão julgadora da**

**Tese para obtenção do título de Doutor**

**Professor Dr. Raul Cavalcante Maranhão**

**Orientador/Presidente**

---

1º. Examinador

---

2º. Examinador

---

3º. Examinador

---

4º. Examinador

São Paulo, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023.

### **Dedicatória**

Dedico à minha esposa Flávia Camargo, responsável pelo incentivo desde o início da minha vida acadêmica. Verdadeiramente você é o amor de Deus na minha vida. Dedico também à Isabelli Camargo, a herança que Deus nos deu, menina abençoada que nos dá orgulho a cada dia.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Obrigado.

Sou grato a Deus pelo seu amor incondicional, por permitir mais esta conquista.

Aos meus pais Deraldo Santos de Oliveira (*in memoriam*) e Maria de Lourdes de Oliveira.

À minha família Flávia Camargo e a nossa amada filha Isabelli Camargo de Oliveira pelo companheirismo e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr. Raul Cavalcante Maranhão por me aceitar novamente como aluno no Laboratório de Metabolismo e Lípidos. Pelos excelentes ensinamentos e discussões nas reuniões acadêmicas sempre nos fazendo refletir e crescer como profissionais. Agradeço pela orientação e o suporte para desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigado, Professor Raul.

À Dra. Fatima Rodrigues Freitas, que contribuiu com o meu crescimento e desenvolvimento na pós-graduação (desde o mestrado) e na elaboração do trabalho. Você é uma profissional que faz a diferença em nossas vidas. Muito obrigado, Doutora Fatima.

Aos profissionais do Laboratório de Metabolismo e Lípidos do InCor.

Aos meus colegas doutorando do laboratório, Maurício Tavares da Costa e Aline de Oliveira Silva, pessoas que colaboraram com a busca de pacientes e a parte experimental. Nunca me esquecerei de vocês.

**“Porque, na muita sabedoria, há muito enfado;  
e o que aumenta em ciência aumenta em trabalho.”**

**Eclesiastes 1:18 (ARC)**

## RESUMO

OLIVEIRA, W. P. C. Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em obesos grau III após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade. 2023. 67 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

**Introdução:** A obesidade resulta do balanço calórico positivo entre energia ingerida e o gasto energético diário. Além de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, a obesidade pode levar a dislipidemias, o que contribui para o aumento do risco cardiovascular. A cirurgia bariátrica é considerada o tratamento mais efetivo para a obesidade grau III. A perda de peso resultante da cirurgia está associada a mudanças favoráveis no risco cardiovascular, remissão da dislipidemia e de outras comorbidades. **Objetivos:** Avaliar os efeitos da perda de peso pela cirurgia bariátrica sobre o perfil lipídico e transferência de lípidos para a lipoproteína de alta densidade (HDL) em obesos grau III e comparar após o tratamento cirúrgico, os parâmetros lipídicos e as transferências de lípidos para HDL destes pacientes com os valores dos indivíduos eutróficos e obesos grau I. **Métodos:** Foram avaliados 15 pacientes obesos grau III (IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), com idade de 34-56 anos, selecionados na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP, antes e após 01 ano da cirurgia bariátrica. Estes dados foram comparados com os obtidos de 15 participantes eutróficos (IMC 18,5-24,9  $\text{kg/m}^2$ ) e 15 obesos grau I (IMC 30,0-34,9  $\text{kg/m}^2$ ), pareados por idade e gênero. Foram realizadas determinação do perfil glicêmico, lipídico, de apolipoproteínas, transferência de colesterol de uma nanopartícula artificial lipídica para a HDL, atividade da paraoxonase-1 (PON-1) e capacidade antioxidante da HDL. **Resultados:** Como esperado, o IMC dos pacientes obesos grau III diminuiu após a cirurgia bariátrica ( $p < 0,0001$ ). A hemoglobina glicada ( $p = 0,0170$ ) e a resistência à insulina ( $p = 0,0002$ ) também diminuíram após a cirurgia, assim como os triglicérides ( $p = 0,0012$ ), LDL-C ( $p = 0,0007$ ) e apolipoproteína B ( $p = 0,0001$ ). Por outro lado, o HDL-C ( $p < 0,0001$ ), a apolipoproteína A-I ( $p = 0,0076$ ) e o diâmetro da HDL ( $p = 0,0413$ ) aumentaram após a cirurgia. As transferências *in vitro* de colesterol não esterificado e esterificado para a HDL, a atividade da PON-1 e a capacidade antioxidante da HDL não foram alteradas. Antes da cirurgia, os pacientes obesos grau III apresentavam concentração de triglicérides maior e diâmetro da HDL menor do que os

indivíduos eutróficos ( $p < 0,01$ ), sendo os outros parâmetros analisados semelhantes aos do grupos eutróficos e obesos grau I. Após a cirurgia bariátrica, LDL-C e não-HDL-C ficaram menores em comparação aos indivíduos eutróficos ( $p < 0,001$ ) e obesos de grau I ( $p < 0,01$ ), enquanto que os triglicérides ( $p < 0,01$ ) e apolipoproteína B ( $p < 0,001$ ) ficaram menores apenas em comparação ao grupo Obeso grau I. **Conclusões:** Este estudo sugere que a obesidade não altera duas importantes funções protetoras do HDL, as transferências de colesterol para esta lipoproteína e sua função antioxidante. A perda de 58% do excesso de peso após a cirurgia não melhorou as transferências de colesterol e a ação antioxidante nos obesos grau III, que já estavam semelhantes aos dos indivíduos eutróficos. Como a concentração de HDL-C e o tamanho da partícula de HDL aumentaram após a cirurgia, esperava-se que a transferência lipídica e a antioxidação fossem acentuadas, de modo que nossos resultados suportam que as funções do HDL podem ser independentes da concentração da lipoproteína. Estes resultados também destacam a importância de avaliar os diferentes parâmetros funcionais da HDL para analisar sua capacidade de proteção contra a aterogênese em pacientes obesos.

**Palavras chave:** transferência de lípidos, cirurgia bariátrica, obesidade mórbida, lipoproteína de alta densidade.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, W. P. C. Effects of weight loss on the plasma lipid profile and transfer of lipids to high-density lipoproteins (HDL) in grade III obese subjects after one year of surgical treatment for obesity. 2023. 67 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

**Introduction:** Obesity results from a positive caloric balance between energy intake and daily energy expenditure. In addition to systemic arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, obesity can lead to dyslipidemia, which contributes to increased cardiovascular risk. Bariatric surgery is considered the most effective treatment for grade III obesity. Weight loss resulting from surgery is associated with favorable changes in cardiovascular risk, remission of dyslipidemia and other comorbidities. **Objectives:** To evaluate the effects of weight loss by bariatric surgery on the lipid profile and lipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) in grade III obese patients and to compare, after surgery, the lipid parameters and lipid transfer to HDL from these patients with the values of eutrophic and grade I obese individuals. **Methods:** Fifteen grade III obese patients ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), aged 34-56 years, selected at the Bariatric and Metabolic Surgery Unit, Discipline of Digestive Tract Surgery at the Clinics Hospital, University of São Paulo Medical School, were evaluated before and after 01 year of bariatric surgery. This group data were compared with those obtained from 15 eutrophic participants ( $\text{BMI} 18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ ) and 15 grade I obese ( $\text{BMI} 30.0\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$ ), matched by age and gender. Determination of the glycemic, lipid and apolipoprotein profiles, cholesterol transfer from an artificial lipid nanoparticle to HDL, PON-1 activity and HDL antioxidant capacity were performed. **Results:** As expected, BMI of grade III obese patients decreased ( $p < 0.0001$ ) after the bariatric surgery. Glycated hemoglobin ( $p = 0.0170$ ) and insulin resistance ( $p = 0.0002$ ) also decreased after surgery, as well as triglycerides ( $0.0012$ ), LDL-C ( $0.0007$ ), apolipoprotein B ( $p = 0.0001$ ). On the other hand, HDL-C ( $p < 0.0001$ ), apolipoprotein A-I ( $p = 0.0076$ ), HDL diameter ( $p = 0.0413$ ) increased after surgery. *In vitro* transfers of unesterified and esterified cholesterol to HDL, PON-1 activity and antioxidant capacity of HDL were not altered. Before surgery, grade III obese patients had higher triglyceride concentrations and smaller HDL diameter compared to eutrophic individuals ( $p < 0.01$ ), while others parameters were equals to eutrophic and grade I obese participants. After bariatric surgery, LDL-C and non-HDL-C were lower compared to eutrophic ( $p < 0.001$ ) and grade I



obese ( $p < 0.01$ ), while triglycerides ( $p < 0.01$ ) and apolipoprotein B ( $p < 0.001$ ) were lower only when compared to the grade I obese group. **Conclusions:** This study suggests that obesity does not alter two important protective functions of HDL, the transfer of cholesterol to this lipoprotein and its antioxidant function. The 58% loss of excess weight after surgery did not improve cholesterol transfers and antioxidant action in grade III obese, that were similar to eutrophic individuals. Since HDL-C was higher and HDL particle were larger in grade III obese after surgery, it could be expected that cholesterol transfer and antioxidation would be more pronounced, therefore, our results support that HDL functions may be independent of lipoprotein concentration. These results also highlight the importance of evaluating the different functional HDL parameters to assess its capacity to protect against atherogenesis.

**Keywords:** lipid transfer, bariatric surgery, morbid obesity, high-density lipoprotein.

## SUMÁRIO

### RESUMO

### ABSTRACT

### LISTA DE ABREVIATURAS

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE TABELAS

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1 Tratamentos não cirúrgicos da obesidade.....	17
1.2 Tratamento cirúrgico da obesidade.....	18
1.3 Impacto da perda de peso decorrente da cirurgia bariátrica sobre a HDL.....	20
1.4 Composição estrutura e síntese da HDL .....	21
1.5 Justificativa.....	26
<b>2. OBJETIVOS GERAIS.....</b>	<b>28</b>
2.1 Objetivos específicos.....	28
<b>3. METODOS.....</b>	<b>30</b>
3.1 Casuística.....	30
3.2 Cirurgia bariátrica.....	31
3.3 Determinações Bioquímicas.....	32
3.4 Preparo da nanoemulsão lipídica artificial.....	32
3.5 Ensaio de transferência de lípidos de uma nanoemulsão lipídica artificial para HDL .....	33
3.6 Determinação do diâmetro da partícula HDL.....	33
3.7 Determinação da atividade de PON1.....	34
3.8 Determinação da capacidade antioxidante da HDL.....	34
3.9 Análise estatística. ....	35
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>5. DISCUSSÕES.....</b>	<b>41</b>
5.1 Impacto da perda de peso sobre o perfil lipídico.....	41
5.2 Impacto da perda de peso sobre as transferências de lípidos para a HDL.....	43
5.3 Impacto da perda de peso sobre a capacidade antioxidante da HDL.....	45
5.4 Impacto da perda de peso sobre o IMC, perfil glicêmico e inflamação sistêmica....	46
5.5 Limitações.....	48
<b>6.0 CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>ANEXO A</b> – Aprovação do Comitê de Ética.....	59
<b>ANEXO B</b> – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	62
<b>ANEXO C</b> – Ficha do Aluno.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	<i>ATP-binding cassette A1</i> (transportador ABCA1)
ADA	Associação Americana de Diabetes
ANOVA	testes de análise de variância
CETP	Proteína de transferência de éster de colesterol
DAC	Doença arterial coronariana
GIP	Polipeptídeo inibitório gástrico
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL- C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corporal
IL-6	Interleucina 6
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
OMS	Organização Mundial da Saúde
%PEP	Porcentagem do excesso de peso perdido
PCR	Proteína C-reativa
PLTP	Proteína de transferência de fosfolípidos
PON-1	Paraoxonase-1
SR-B1	<i>Scavenger receptor class B member 1</i> (receptor SR-B1)
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Efeitos da perda de peso pela cirurgia bariátrica sobre as propriedades qualitativas das lipoproteínas.....	21
<b>Figura 2</b> - Metabolismo da HDL a partir da apolipoproteína A-I e o transporte reverso do colesterol.....	23
<b>Figura 3</b> - Ensaio de transferência de lípides <i>in vitro</i> .....	25
<b>Figura 4</b> - Casuística do estudo .....	29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Comorbidades clínicas, medicações em uso, padrão alimentar e técnica cirúrgica dos pacientes obesos grau III.....	36
<b>Tabela 2-</b> Medidas antropométricas e parâmetros laboratoriais em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica..	40
<b>Tabela 3-</b> Transferência <i>in vitro</i> de colesterol não esterificado e esterificado para HDL em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica.....	41
<b>Tabela 4-</b> Atividade antioxidante da paraoxonase-1 e capacidade antioxidante da HDL em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica.....	41

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal, mensurada pelo índice de massa corporal (IMC) (WHO, 2000). De acordo com a classificação internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS), indivíduo com IMC entre: 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 24,9 kg/m<sup>2</sup> é classificado como eutrófico; entre 25,0 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso; entre 30,0 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup> como obeso grau I; entre 35,0 kg/m<sup>2</sup> e 39,9 kg/m<sup>2</sup> como obeso grau II e o IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> como obeso grau III (WHO, 2000, 2016).

Em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a obesidade tem alcançado proporções epidêmicas. A prevalência de obesidade no mundo quase triplicou entre 1975 e 2016 (WHO, 2000, 2016). Em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos com mais de 18 anos apresentavam sobrepeso e 650 milhões eram obesos. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a proporção de pessoas com excesso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) aumentou de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016, e a prevalência de obesidade aumentou de 11,8% para 18,9% no mesmo período (BRASIL, 2017). Dados de 2019 da pesquisa nacional de saúde do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) confirmam esse aumento. O estudo sobre a obesidade na população adulta com mais de 20 anos mostrou um aumento gradativo da prevalência de excesso de peso entre ambos os sexos, no entanto mais acentuado entre as mulheres (de 14,5% para 30,2%) do que entre os homens (de 9,6% para 22,8%) (BRASIL, 2020).

A principal causa da obesidade é o balanço calórico positivo que leva ao excesso de gordura subcutânea e deposição de gordura visceral, devido à diferença entre a energia ingerida e o gasto energético diário (KACHUR *et al.*, 2017). Diferentes fatores contribuem para o acúmulo de energia; dentre eles estão os fatores hereditários (por exemplo, deficiência de receptores de leptina e melanocortina), consumo de alimentos de elevado valor calórico e a diminuição do tempo gasto em atividade física (AGGARWAL; JAIN, 2017).

O excesso de gordura corporal pode levar a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, doença hepática gordurosa não alcoólica, cardiopatias, apneia obstrutiva do sono, entre outras, impactando na qualidade de vida do indivíduo (HALL *et al.*, 2010; HEYMSFIELD; WADDEN, 2017; SANTO; CECCONELLO, 2008).

### 1.1. Tratamentos não cirúrgicos da obesidade

O tratamento da obesidade deve estar alinhado ao grau do excesso de peso e deve considerar as comorbidades coexistentes. Além das terapias para redução de peso, as comorbidades, como hipertensão, dislipidemia e DM2, caso coexistam, devem ser tratadas por terapias usuais. As principais opções de tratamento da obesidade são dietas, alterações no estilo de vida, tratamento farmacológico e tratamento cirúrgico (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017; NIH, 1991).

As estratégias não cirúrgicas ou farmacológicas para a obesidade incluem dietas de baixa ou muito baixa calorias, jejum intermitente e alterações nos padrões alimentares e no estilo de vida com reeducação alimentar associada a prática de atividade física. A dieta mais comumente empregada para induzir a perda de peso e melhorar a saúde cardiovascular em indivíduos com sobrepeso e obesidade é a dieta mediterrânea, caracterizada por elevado consumo de frutas, verduras, legumes, cereais à base de trigo, óleo de oliva, nozes, peixes e de moderado consumo de carne vermelha ou processados (HERNÁEZ *et al.*, 2017).

As abordagens de modificação dos hábitos alimentares e a prática de atividade física envolvem um menor risco de complicações e menor custo, levando a perda de peso e melhora na saúde e qualidade de vida. Porém, por vezes a mudança de comportamento não é efetiva, sendo necessária a associação com o tratamento farmacológico que pode ser adjunto ou isolado (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017).

O tratamento farmacológico da obesidade é recomendado quando o indivíduo apresenta  $IMC >30 \text{ kg/m}^2$  ou  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  com comorbidades (ABESO, 2009). O uso de medicamentos pode ampliar a adesão na mudança de comportamento, tendo como consequência a perda considerável de peso e a melhora das comorbidades associadas à obesidade e da capacidade física do indivíduo, contribuindo com a perda de peso em longo prazo (APOVIAN *et al.*, 2015; HEYMSFIELD; WADDEN, 2017).

A continuidade do tratamento farmacológico é recomendada se o indivíduo apresenta resposta efetiva, ou seja, perda de 5% do peso corporal em 3 meses. Porém, se o tratamento for insatisfatório ou se ocorrer problemas com a tolerabilidade, é recomendado que a medicação seja interrompida e que medicamentos alternativos ou outras abordagens, como a cirurgia bariátrica, sejam considerados (APOVIAN *et al.*, 2015).



## 1.2. Tratamento cirúrgico da obesidade

A cirurgia bariátrica é considerada um dos tratamentos mais efetivos para a obesidade por ser um método eficaz na redução e manutenção do peso em longo prazo. A intervenção cirúrgica no tratamento da obesidade promove alterações estruturais no trato gastrointestinal com consequente impacto na ingestão alimentar e na perda de peso. Esta perda de peso está associada a mudanças favoráveis no risco cardiovascular, remissão ou diminuição de comorbidades como DM2, hipertensão e dislipidemia com consequente aumento da sobrevivência global e melhora na qualidade de vida (AMINIAN *et al.*, 2015; BONNER *et al.*, 2014).

A indicação para a cirurgia bariátrica deve ser pautada por indicação médica e avaliação multiprofissional, e deve considerar aspectos clínicos, laboratoriais, psicológicos, nutricionais, entre outros. Os principais critérios de indicação para cirurgia bariátrica são (BRASIL, 2007; FRIED *et al.*, 2014; FRÜHBECK, 2015; LE ROUX; HENEGHAN, 2018; NIH, 1991):

- Idade entre 18 e 65 anos;
- IMC  $>40 \text{ kg/m}^2$  independentemente de comorbidades coexistente;
- IMC entre  $35 \text{ kg/m}^2$  e  $40 \text{ kg/m}^2$  na presença de comorbidades;
- IMC entre  $30 \text{ kg/m}^2$  e  $35 \text{ kg/m}^2$  na presença de comorbidades que tenha obrigatoriamente a classificação de “grave” por um médico especialista na respectiva área da doença, com constatação de “intratabilidade clínica da obesidade” por um endocrinologista.

Os primeiros estudos para a intervenção cirúrgica da obesidade iniciaram na década de 50, com técnicas consistindo em modelos disabsortivos com exclusão de parte do intestino delgado, impactando na absorção dos alimentos. Por volta das décadas de 70 e 80, foi proposta a técnica *bypass* gástrico com o uso de anel sem incisões no estômago (BUCHWALD; BUCHWALD, 2002).

Esses procedimentos cirúrgicos apresentaram grande evolução ao longo dos anos, podendo ser realizados com técnica aberta (laparotomia) ou fechada (laparoscopia). São classificados em termos anatômicos (ARTERBURN; COURCOULAS, 2014; LE ROUX; HENEGHAN, 2018; POWELL; FERNANDEZ, 2011), conforme seu efeito mecânico e mecanismo de funcionamento. As técnicas cirúrgicas utilizadas são escolhidas de acordo com parâmetros clínicos e metabólicos dos pacientes, porém atualmente as técnicas mais comumente empregadas são a gastroplastia em Y de Roux (*Bypass* gástrico) ou a gastrectomia vertical (Sleeve).

A cirurgia bariátrica resulta em porcentagem significativa e a longo prazo de redução do peso corporal, em comparação com as terapias de mudança de comportamento e tratamento farmacológico (ADAMS *et al.*, 2015; MARTINS *et al.*, 2011). Vários estudos têm demonstrado que a cirurgia bariátrica é eficaz para a obesidade, com redução de peso, melhora das comorbidades, mortalidade e diminuição dos fatores de risco para complicações relacionadas (ADAMS *et al.*, 2015; ADAM *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2014; MAJOR *et al.*, 2017; MARTINS *et al.*, 2011; SZCZUKO *et al.*, 2017; TESS *et al.*, 2015).

Courcoulas *et al.* (2020) mostraram que a cirurgia bariátrica foi segura e efetiva na remissão total ou parcial do DM2 em obesos, inclusive para indivíduos com IMC entre 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, após 5 nos da cirurgia. Do mesmo modo, Fernandes *et al.* (2019) mostraram normalização da curva glicêmica em obesos graves no pós-operatório precoce de gastroplastia em Y de Roux (*Bypass* gástrico). No estudo, os autores encontraram reduções significativas na glicemia, insulinemia e do *Homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR), com aumento significativo da *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e redução do polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) (FERNANDES *et al.*, 2019).

Além disso, outros estudos confirmam que a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica também melhora o perfil lipídico e a aterogenicidade das lipoproteínas plasmáticas, evidenciado pela redução das concentrações de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de triglicérides, após 12 meses do procedimento (CLIMENT *et al.*, 2017; SZCZUKO *et al.*, 2017), bem como a oxidação da LDL (JULVE *et al.*, 2014).

Outros estudos mostraram a redução das lipoproteínas ricas em triglicérides e da apolipoproteína B-100 (PADILLA *et al.*, 2014), assim como do colesterol total e do LDL-C, após 06 meses de cirurgia (BENETTI, 2013). Gomes-Martim *et al.* (2018) mostraram que os efeitos globais das duas principais técnicas cirúrgicas (*Bypass* gástrico e Sleeve) sobre o perfil lipídico são semelhantes, com exceção da diminuição do LDL-C que é maior nos pacientes submetidos ao *Bypass* gástrico.

### **1.3. Impacto da perda de peso decorrente da cirurgia bariátrica sobre a lipoproteína de alta densidade (HDL)**

A obesidade está associada a dislipidemia com aumento das lipoproteínas ricas em triglicérides, as chamadas quilomícrons e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), e diminuição do colesterol da HDL (HDL-C), quadro que geralmente é devido a diminuição da hidrólise das lipoproteínas ricas de triglicérides, causada pela diminuição da ação da lipoproteína lipase sensível à insulina (FALUDI *et al.*, 2017; STADLER; MARSCHE, 2020).

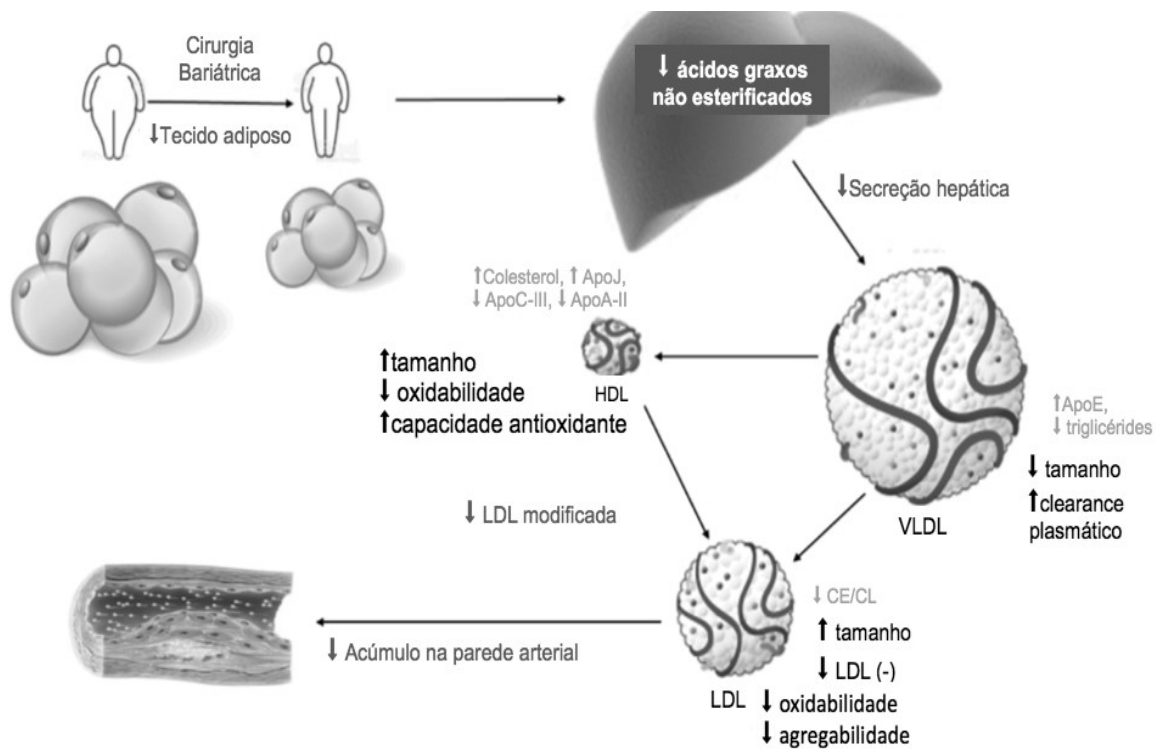
A intervenção cirúrgica para pacientes com obesidade III leva a perda de peso aguda, que pode inicialmente diminuir a concentração de HDL-C (AMINIAN *et al.*, 2015). No entanto, com a estabilização de peso, a concentração é reestabelecida, o que favorece a qualidade da HDL, contribui para ateroproteção e diminuição do risco cardiovascular (COIMBRA *et al.*, 2019). Com a estabilização do peso, as concentrações de HDL-C aumentam e a de triglicérides diminuem (CHIAPPE *et al.*, 2020)

O aumento do HDL-C em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade pode estar relacionado com a diminuição do influxo de lipoproteínas provenientes da dieta e aumento no *turn-over* de ácidos graxos, consequência da perda de massa de gordura associado a maior atividade física e/ou uso de reservas por restrição calórica (NIENOV *et al.*, 2020).

Além disso, Taskinen; Nikkilä (1979), estudando pacientes submetidos à restrição alimentar (400 kcal), mostraram que a restrição calórica aguda diminui pela metade a concentração tecidual da lipoproteína lipase, enzima responsável pela lipólise dos triglicérides, fornecendo precursores para a HDL (DATTILO; KRIS-ETHERTON, 1992).

A perda de peso pós-cirurgia bariátrica melhora as propriedades qualitativas da HDL, com aumento no tamanho da HDL, na quantidade de subfrações grandes e intermediárias da HDL e diminuição das partículas pequenas, aumento da resistência a modificações oxidativas, bem como na capacidade de prevenir futuras modificações na LDL no plasma e na parede arterial (GENUA *et al.*, 2021; COIMBRA *et al.*, 2019) (Figura 1).

**Figura 1-** Efeitos da perda de peso pela cirurgia bariátrica sobre as propriedades qualitativas das lipoproteínas



Fonte: Adaptado, GENUA *et al.*, 2021

#### 1.4. Composição estrutura e síntese da HDL

A HDL é uma classe heterogênea de lipoproteína, que difere em composição proteica e lipídica, em tamanho (5-17 nm) e em densidade (1,063–1,210g/mL) (BARTER *et al.*, 2003; KWITEROVICH JR, 2000; MÄRZ *et al.*, 2017). A HDL é constituída por um núcleo (core) hidrofóbico, formado por colesterol esterificado e triglicérides, e uma monocamada lipídica na superfície, composta por fosfolípidos, colesterol não esterificado e proteínas. Tanto as proteínas como os lípidos associados a HDL realizam funções estruturais distintas. Mais de 200 lípidos e 80 proteínas são encontradas nas subclasses da HDL, que desempenha diferentes funções de acordo com sua composição proteico-lipídica (BARTER *et al.*, 2003; STANDLER; MARSCHE, 2020).

O componente proteico mais prevalente da HDL é a apolipoproteína A-I, que corresponde a aproximadamente 70% da proteína total. A apolipoproteína A-II corresponde

de 15 a 20% e os restantes 10 a 15% compreende proteínas menores, como as apolipoproteínas A-IV, C, D, E, F, H, J, L-I e apolipoproteína M, proteína de transferência de fosfolípidos (PLTP), proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) e paraoxonase 1 (PON-1) (MACKNESS, *et al.*, 1991; STANDLER; MARSCHE, 2020). A parte lipídica da HDL é composta pelo colesterol esterificado (30-40%) e colesterol não esterificado (5-10%), fosfolípidos e esfingolípidos que representam 40-60%, enquanto os triglicérides representam 5 a 12% do total de lípidos (STANDLER; MARSCHE, 2020).

A HDL é sintetizada no fígado e intestino, a partir de moléculas de apolipoproteína A-I com pouca quantidade de lípidos (Figura 2). Na circulação, a apolipoproteína A-I adquire colesterol não esterificado e fosfolípidos pela interação com os transportadores específicos *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) presente nas células periféricas (principalmente em hepatócitos e enterócitos), formando as partículas discóides chamadas de pré-beta HDL ou HDL nascente (BARTER *et al.*, 2003; KWITEROVICH JR, 2000; MÄRZ *et al.*, 2017).

As partículas de HDL captam, continuamente, colesterol não esterificado dos tecidos periféricos e triglicérides das lipoproteínas que contêm apolipoproteína B (ricas em triglicérides), formando as partículas esféricas denominadas HDL3. Por ação da enzima LCAT, ocorre esterificação do colesterol da superfície da HDL, o que as direciona para o interior da partícula, transformando as partículas em formas maduras, maiores, chamadas de HDL2 (MARANHÃO; FREITAS, 2014).

A troca de lípidos que ocorre entre as diferentes classes de lipoproteínas é constante e bidirecional. Essa transferência de lípidos depende da estrutura da lipoproteína doadora e aceptoras, assim como da ação das proteínas de transferências, como a CETP e a PLTP (FERRETTI *et al.*, 2006; LAMARCHE *et al.*, 1999; NORATA *et al.*, 2006; RASHID *et al.*, 2003). A PLTP promove o efluxo de fosfolípidos para HDL das células periféricas e das lipoproteínas ricas em triglicérides.

A CETP promove o recebimento pela HDL do colesterol esterificado das lipoproteínas que contêm apolipoproteína B, em troca dos triglicérides. A CETP também promove a troca de lípidos entre as subclasses da HDL (MÄRZ *et al.*, 2017). A HDL então, rica em colesterol esterificado, é captada pelo fígado através de receptores celulares *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1).

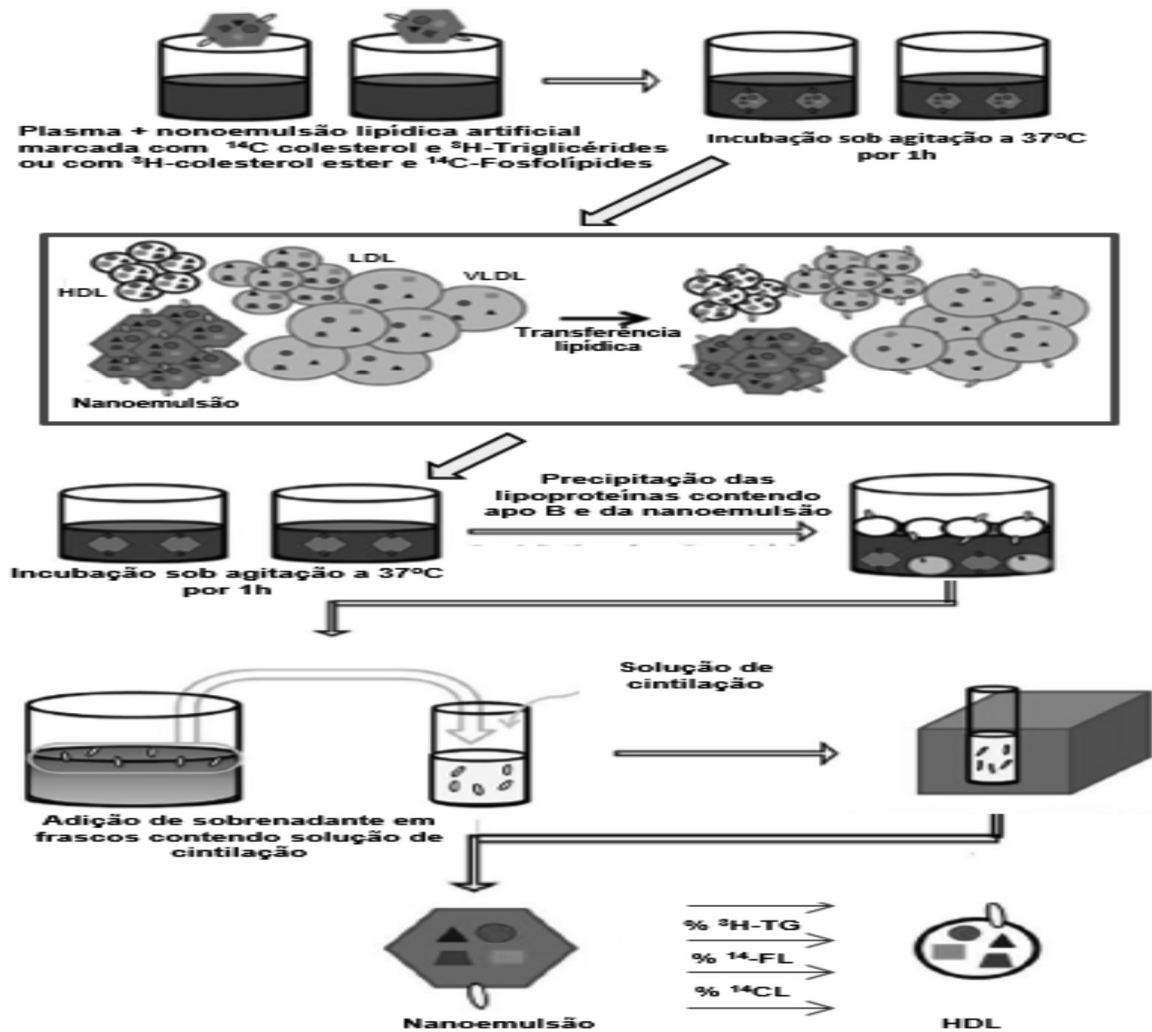


Para avaliar as transferências de lípidos para a HDL, nosso grupo desenvolveu e validou uma metodologia *in vitro* com análise simultânea das transferências dos lípidos para a HDL (LO PRETE *et al.*, 2009). Neste ensaio, uma nanopartícula artificial, que contém colesterol não esterificado e esterificado marcados radioativamente, é usada como doadora de lípidos para a HDL. Após incubação da nanopartícula com o plasma, as partículas de HDL são isoladas das outras lipoproteínas por precipitação química. A transferência dos lípidos da nanopartícula para a fração HDL é estimada quantificando-se a radioatividade no sobrenadante (LO PRETE *et al.*, 2009).

Esse método tem a vantagem de medir simultaneamente a transferência dos dois principais lípidos que compõem a HDL, o que dá uma visão integrada deste processo essencial no metabolismo da lipoproteína (Figura 3). Esta abordagem foi utilizada para investigar o metabolismo da HDL em diversas situações patológicas ou não. (BARBOSA *et al.*, 2019; de MACEDO RIBEIRO *et al.*, 2021; FEITOSA-FILHO *et al.*, 2009; LEAL *et al.*, 2022; MARANHÃO; FREITAS, 2014; MARTINEZ *et al.*, 2013; PUK *et al.*, 2010; ROCHA *et al.*, 2010; TAVONI *et al.*, 2020).

Neste contexto, uma descoberta foi que em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) precoce, a transferência de colesterol não esterificado estava diminuída (MARANHÃO *et al.*, 2012). Em outro trabalho, foi mostrado que em pacientes com DM2 e DAC a transferência de colesterol esterificado está diminuída comparado a pacientes com DM2 sem DAC (SPRANDEL *et al.*, 2015). Barbosa *et al.* (2019) mostraram que pacientes com DAC e evento cerebrovascular isquêmico prévio apresentaram diminuição das transferências de colesterol não esterificado, triglicérides e fosfolípidos para HDL, comparado a pacientes apenas com DAC. Os autores consideraram que a ocorrência de evento isquêmico prévio, mesmo que transitório em pacientes portadores de síndromes coronarianas isquêmicas representa quadro clínico agravado e sugerem que alterações na transferência de lípidos também podem estar associadas a piores prognósticos nesses pacientes (BARBOSA *et al.*, 2019).

**Figura 3** – Ensaio de transferência de lipídes *in vitro*.



Ensaio de transferência de lipídes *in vitro*. A nanoemulsão doadora semelhante à estrutura lipídica do LDL é preparada de acordo com LO PRETE *et al.*, 2009. Dois conjuntos de nanoemulsões lipídicas são preparados, um com  $^3\text{H}$ -Trioleína e  $^{14}\text{C}$ -Colesterol não esterificado e outro com  $^3\text{H}$ -Colesterol oleato e  $^{14}\text{C}$ -fosfatidilcolina. O plasma é incubado com a nanoemulsão marcada radioativamente, por 1 h a  $37^\circ\text{C}$  sob agitação. Após a incubação, as lipoproteínas contendo apo B e a nanoemulsão são precipitados quimicamente. A radioatividade do sobrenadante que contém a HDL é medida em um analisador de cintilação líquida. Os dados são expressos como % da radioatividade total incubada medida no sobrenadante. Fonte: Adaptado de MARANHÃO; FREITAS, 2014.

A transferência de colesterol esterificado para HDL também estava diminuída em pacientes com DAC e DM2, comparado a paciente apenas com DAC, o que mostra uma condição mais aterogênica no grupo DAC+DM2 (TAVONI *et al.*, 2020). A DM2 também foi uma comorbidade associada a menor transferência de colesterol não esterificado em pacientes com doença arterial periférica comparado a controles saudáveis e outro grupo de pacientes apenas com doença arterial periférica (de MACEDO RIBEIRO *et al.*, 2021). Os autores



consideram que é possível que o metabolismo defeituoso do HDL possa contribuir para a maior incidência de doença arterial periférica nos pacientes com DM2 (de MACEDO RIBEIRO *et al.*, 2021).

Já em pacientes com síndrome metabólica e em pacientes com DM2 com pobre controle glicêmico, as transferências de colesterol não esterificado e triglicérides para a HDL foram maiores comparadas aos indivíduos controle, sem alteração dos níveis plasmáticos de HDL-C (SILVA *et al.*, 2014). Por outro lado, em pacientes jovens obesas com síndrome do ovário policístico, as transferências de lípidos não foram diferentes, comparado a mulheres obesas sem a síndrome do ovário policístico (ROCHA *et al.*, 2010).

Em condições não patológicas, foi mostrado que restrição energética por 60 dias diminuiu a transferência de colesterol esterificado e não esterificado para HDL em mulheres com DAC precoce (LEAL *et al.*, 2022). Em indivíduos praticantes de maratona, foi observado aumento das transferências de colesterol não esterificado comparados a sedentários (VAISBERG *et al.*, 2012). Nos praticantes de exercício de resistência, os resultados não evidenciaram nenhum efeito do treinamento físico por mais de 2 anos nas transferências de lípidos para HDL (da SILVA *et al.*, 2011). Em contraste, indivíduos acamados, ou seja, em situação de sedentarismo extremo, a transferência de todos os lípidos analisados estava diminuída comparada a sedentários (de OLIVEIRA *et al.*, 2017).

### **1.5. Justificativa**

A HDL tem função antiaterogênica fundamental, sendo considerado importante alvo para terapêutica e prevenção de eventos cardiovasculares. Estudos sugerem que não apenas a quantidade, mas a qualidade funcional das partículas de HDL tem importante impacto na diminuição desses eventos (ANNEMA; VON ECKARDSTEIN, 2013; CASELLA-FILHO, 2011; LEANÇA *et al.*, 2010).

Há uma intensa interação entre as classes de lipoproteínas plasmáticas e a transferência de lípidos entre HDL e LDL que podem gerar partículas com maior ou menor potencial aterogênico (GENUA *et al.*, 2021). Deste modo, avaliação das transferências de lípidos para a HDL é importante para entender como a perda de peso proveniente da cirurgia bariátrica, pode contribuir com as propriedades antiaterogênica da HDL.

Portanto, é necessário avaliar a função de transferência de colesterol para a HDL em pacientes obesos grau III após o tratamento cirúrgico da obesidade, a fim colaborar com

futuros estudos visando a utilização de novos marcadores e a implementação de medidas que reduzam o risco de eventos cardiovasculares nessa população.

Outros aspectos funcionais da HDL, além da transferência de lípidos, foram avaliados neste estudo, tais como perfil dos lípidos plasmáticos, apolipoproteínas A-I e B, a atividade de PON-1, a capacidade antioxidante da HDL e o perfil glicêmico dos pacientes obesos antes e depois da cirurgia bariátrica. Além disso, estes dados também foram comparados com os de indivíduos eutróficos e obesos grau I, a fim de avaliar se a esperada melhora no metabolismo da HDL causadas pela perda de peso após a cirurgia bariátrica alcançam os valores de indivíduos eutróficos e/ou obesos de grau I.

## **2. OBJETIVOS GERAIS**

Avaliar os efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico, transferências de lípidos para a HDL e função antioxidante da HDL em pacientes obesos grau III após um ano do tratamento cirúrgico da obesidade.

Comparar os parâmetros lipídicos e as transferências de lípidos dos pacientes obesos após a cirurgia com os valores de indivíduos eutróficos e obesos grau I.

### **2.1 Objetivos específicos**

Determinar o perfil lipídico (LDL-C, não-HDL-C, HDL-C, colesterol total e triglicérides).

Determinar a concentração das apolipoproteínas A-I e B.

Determinar o diâmetro das partículas de HDL.

Avaliar a transferência do colesterol não esterificado e esterificado para a HDL.

Determinar a capacidade antioxidante da HDL.

Avaliar a atividade da paraoxonase 1.

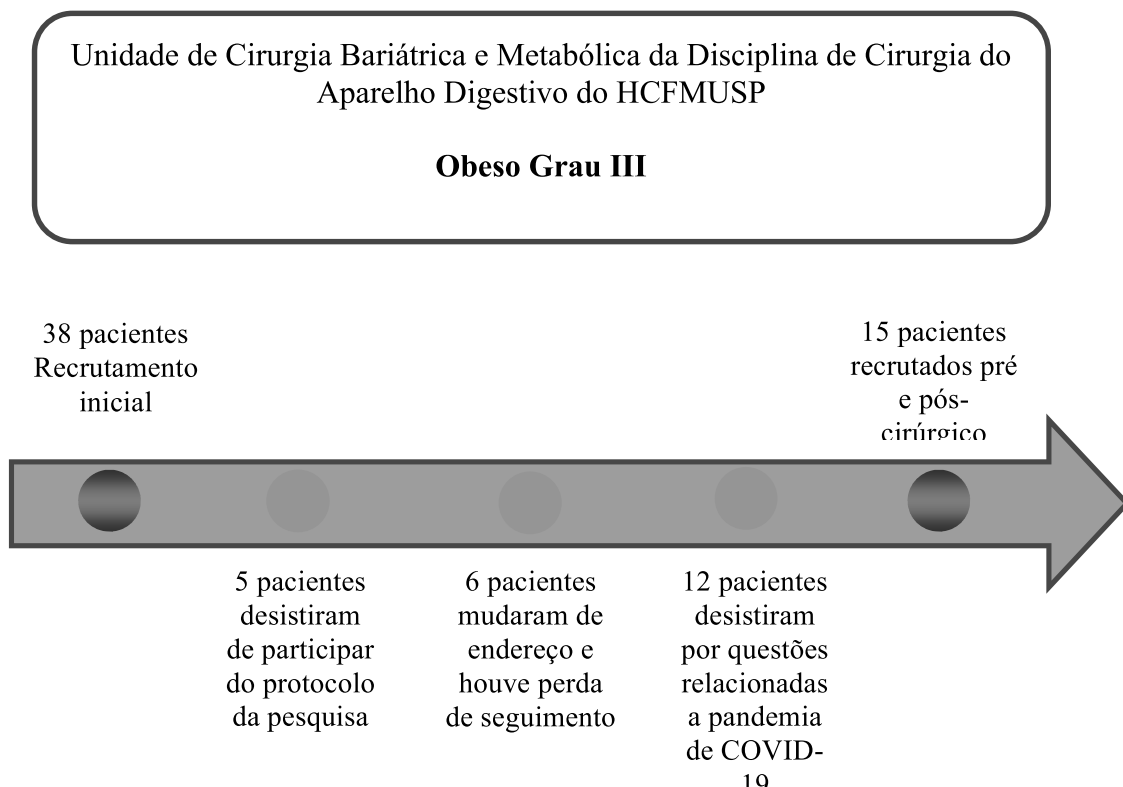
Determinar o perfil glicêmico (glicemia, hemoglobina glicada e índice HOMA-IR).

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Casuística

Foram recrutados 38 pacientes de 34 a 56 anos, eletivos para a cirurgia bariátrica internados na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Destes 38 que coletaram exames pré-cirúrgicos, houve perda de seguimento de 23 pacientes: 5 devido a desistência de participação no protocolo de pesquisa, 6 por mudança de residência e perda de contato, e 12 devido a questões relacionadas a pandemia de COVID-19, como insegurança em retornar para coleta de exames, ou não poder comparecer devido a compromisso laboral. Assim, o número de pacientes no grupo obeso grau III, antes e depois da cirurgia, foi de 15 pacientes (Figura 3).

**Figura 4** – Casuística do estudo



Fonte: elaborado pelo autor

Em uma segunda análise do projeto, os pacientes obesos grau III submetidos à cirurgia bariátrica foram comparados com outros dois grupos, pareado por sexo e idade: indivíduos eutróficos (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesos grau I (IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>), recrutados a partir do quadro de funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Nenhum dos participantes obesos utilizava medicamentos anti-inflamatórios, antibióticos, estatinas ou medicamentos antiobesidade.

No grupo de pacientes obesos grau III, foram realizadas avaliações antropométricas e coleta de sangue para as demais análises descritas a seguir, no período pré-operatório mediato (em média 7 dias) e após aproximadamente 12 meses após a cirurgia bariátrica (média de 12±2 meses). A perda do excesso de peso (%PEP) foi calculada pela fórmula:  $PEP = (\text{peso pré-operatório relatado} - \text{peso pós-operatório}) \times 100 / (\text{peso pré-operatório relatado} - \text{peso ideal})$ ; onde consideramos o peso ideal como um IMC ideal de 25 kg/m<sup>2</sup>.

Para os grupos eutrófico e obeso grau I, foram realizadas a avaliação antropométrica e a coleta de amostra de sangue em único momento.

Os critérios de inclusão no estudo para o grupo cirúrgico foram:

- IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>
- Pacientes submetidos à cirurgia bariátrica independente da técnica cirúrgica;

Os critérios de inclusão para o grupo eutrófico foram:

- IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>

Os critérios de inclusão para o grupo obesos I foram:

- IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>

Os critérios de não inclusão para todos os grupos foram:

- Triglicérides acima do valor de 400 mg/dL;
- Hemorragias recentes;
- Trombocitopenia;
- Etilistas crônicos (mais que 10 doses por semana, considerando uma dose equivalente a uma lata de cerveja de 350 ml);
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática;
- Doenças reumáticas;
- Uso de hipolipemiantes;
- Gravidez;

- Hipotireoidismo.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 3.212.427/2019 (Anexo I). Todos os participantes foram orientados e esclarecidos a respeito do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II).

### 3.2 Cirurgia Bariátrica

Os pacientes eletivos para o tratamento cirúrgico da obesidade estavam sendo acompanhados no Ambulatório da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP por um período de 5 a 7 anos, com consultas médica e multidisciplinar anuais até o momento em que foram chamados para o pré-operatório imediato.

Seguindo a rotina do HCFMUSP, os pacientes elegíveis para cirurgia são internados por aproximadamente 7 dias para exames e avaliações pré-operatórias. Neste período, eles são estimulados a deambulação e recebem uma dieta restritiva de 660 Kcal/dia, com acompanhamento da evolução da perda de peso a fim de minimizar a ocorrência de complicações pós-operatórias.

Os pacientes com  $IMC > 45 \text{ kg/m}^2$ , com DM2 grave (níveis elevados de hemoglobina glicada e uso de insulina) são submetidos preferencialmente a cirurgia de gastroplastia em Y de Roux (*Bypass* gástrico). A técnica é realizada por vídeolaparoscopia que consiste na realização de uma pequena bolsa gástrica (*pouch*) com volume entre 30 e 50 mL, seguido de desvio intestinal (*Bypass* intestinal) com alça biliopancreática de extensão de 100 cm e alça alimentar de 100 cm.

Para os pacientes com  $IMC < 45 \text{ kg/m}^2$  sem associação com as formas mais graves de diabetes e com ausência das formas mais acentuadas de refluxo gastroesofágico, é realizada a cirurgia de gastrectomia vertical (Sleeve), também por vídeo laparoscopia. Essa técnica consiste no grampeamento vertical do estômago desde a região do antro até próximo do ângulo de His, com retirada de cerca de 80% do volume gástrico.

Após 24 horas do procedimento cirúrgico, os pacientes iniciam dieta oral, hipocalóricas e com suplementação, e evoluem para consistência alimentar por fases: líquida, pastosa, branda e normal. No pós-operatório mediato (24 horas após a cirurgia), inicia-se a primeira fase com a liberação de dieta líquida constituída de volumes de aproximadamente 50 mL por refeição em intervalos de 30 minutos. O objetivo principal deste processo é o repouso

gástrico e a hidratação, com adaptação aos pequenos volumes. Essa fase, que pode levar em torno de 14 dias, auxilia na perda média de até 10% do peso nos primeiros trinta dias. Os pacientes recebem alta hospitalar em média uma semana após a cirurgia (com retornos periódicos no ambulatório). Para conclusão do presente protocolo, foi programado o retorno para 12 meses após a cirurgia bariátrica.

### **3.3 Determinações Bioquímicas Séricas**

As amostras de sangue foram obtidas de todos os participantes, após um período de jejum de 12 horas, por punção de veia periférica. A determinação de colesterol total e de triglicérides foi feita por método colorimétrico enzimático utilizando o kit comercial (kit Flex® reagente Cartridge, Siemens Healthcare, Newark, EUA). O HDL-C foi determinado pelo mesmo método, após precipitação química das lipoproteínas que contem apolipoproteína B. Segundo o método de Friedewald (FRIEDEWALD *et al.*, 1972), o valor do LDL-C foi calculado pela diferença entre o colesterol total e a somatória do HDL-C e VLDL-C. Os valores de não-HDL-C foram obtidos pela diferença entre o colesterol total e o HDL-C. As concentrações plasmáticas das apolipoproteínas A-I e B foram determinadas através do método turbidimétrico (Roche, EUA).

A insulina foi determinada pelo método de eletroquimioluminescência, a hemoglobina glicada pelo método de cromatografia líquida e a glicose sérica pelo método da hexoquinase. O índice HOMA-IR foi estimado através da seguinte fórmula:  $HOMA-IR = \text{Insulina (mU/l)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/l)} / 22,5$  (TANG *et al.*, 2015). A proteína C reativa (PCR) sérica por ensaio imunoturbidimétrico.

### **3.4 Preparo da nanoemulsão lipídica artificial**

A nanopartícula lipídica artificial foi preparada conforme previamente descrito por Maranhão *et al.*, (1993). Em um frasco, foram pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de oleato de colesterol, 1 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol, diluídos em clorofórmio: metanol (2:1). Posteriormente, foram adicionados à mistura de lípidos os isótopos de oleato de colesterol-<sup>3</sup>H e colesterol-<sup>14</sup>C (PerkinElmer Inc, Massachusetts, EUA).

Os solventes residuais foram então evaporados da mistura sob fluxo de nitrogênio e dessecação a vácuo, por 16h, a 4°C. Após a adição de 10 mL de tampão Tris-HCl 0,01M pH 8, a mistura de lípidos foi emulsificada por irradiação ultrassônica (Arruda Ultrassom, São Paulo, Brasil), durante 3 horas, com temperatura entre 51 a 55°C. A solução lipídica foi

purificada em duas etapas de ultracentrifugação.

Na primeira etapa, o material da parte superior do tubo, resultante da centrifugação a 35.000g por 30 minutos a 4°C, foi removido por aspiração (1 mL) e desprezado. Ao restante do material foi adicionado brometo de potássio (KBr) para ajuste da densidade para 1,21g/mL. Após a segunda centrifugação (35.000g por 2 horas a 4°C), a nanopartícula lipídica artificial foi retirada no topo do tubo por aspiração.

O excesso de KBr foi removido por diálise com tampão Tris HCl 0,01M pH 8. Por fim, a emulsão foi filtrada em membrana de 0,22 µm de porosidade sob fluxo laminar e armazenada a 4°C até sua realização do ensaio de transferência, por período não superior a 15 dias.

### **3.5 Ensaio de transferência de lípidos de uma nanoemulsão lipídica artificial para HDL**

A transferência dos principais lípidos (colesterol não esterificado e esterificado) para a HDL foi avaliada através de ensaio *in vitro*, em que a nanopartícula artificial foi utilizada como doadora de lípidos para a HDL (LO PRETE *et al.*, 2009). Uma alíquota de 200 µL de plasma dos participantes foi incubada com 50 µL da nanopartícula marcada com os lípidos radioativos (<sup>3</sup>H-colesterol esterificado e <sup>14</sup>C-colesterol não esterificado), a 37°C, sob agitação, durante 1 hora.

Após esse procedimento, foram adicionados 250 µL de reagente precipitante (0,2% Dextran/0,3 mol/L MgCl<sub>2</sub>) seguida de agitação por 30 segundos e centrifugação por 10 minutos a 3000rpm. O sobrenadante contendo a HDL foi submetido à contagem da radioatividade, que corresponde à transferência dos lípidos radioativos da nanopartícula para a HDL do indivíduo. Foi calculada a percentagem de transferência de colesterol esterificado e não esterificado, considerando como 100% a radioatividade total utilizada na incubação.

### **3.6 Determinação do diâmetro da partícula HDL**

O tamanho da HDL foi medido por espalhamento de luz, utilizando o equipamento Laser Light Scattering (Zeta PALMS, Brookhaven Instr. Corp.). A HDL foi separada das partículas lipoprotéicas que contêm apolipoproteína B, por precipitação química com adição de 500 µL de polietilenoglicol 8000 (200g/L) no plasma dos participantes.

O sobrenadante contendo HDL foi diluído em solução de NaCl (0,15M), e então



filtrado em filtro Millipore 0,22  $\mu\text{m}$  de diâmetro. O diâmetro da HDL foi medido por espalhamento de luz, em ângulo de  $90^\circ$  e 658 nm, e expressos pelo resultado médio obtido em 10 medidas de 1 minuto cada (LIMA *et al.*, 2004).

### **3.7 Determinação da atividade da PON-1**

Para a determinação da atividade da PON-1 foi realizada a adição de 500  $\mu\text{L}$  de tampão Tris-HCl 0,1M e pH 8,05, contendo 2 mmol/L de  $\text{CaCl}_2$  e 1,1 mmol/L de paraoxon (Sigma Chemical Co.) a 25  $\mu\text{L}$  de soro dos participantes. As amostras foram distribuídas em placa de 96 poços, em duplicata.

Posteriormente a leitura foi realizada em espectrofotômetro (Microplate Reader, Benchmark, Bio-RAD) com comprimento de onda de 405 nm e temperatura de  $37^\circ\text{C}$ . Para o cálculo da atividade foram realizadas 6 leituras em intervalos de um minuto cada. Os resultados foram expressos em nmol/min/mL. (MACKNESS *et al.*, 1991).

### **3.8 Determinação da capacidade antioxidante da HDL**

Conforme proposto pelo protocolo *lag time* (ESTERBAUER *et al.*, 1989), o método para avaliar a capacidade antioxidante da HDL foi realizado com os seguintes pressupostos: a LDL previamente isolada a partir de um pool de soro de indivíduos saudáveis como substrato oxidável, o sulfato de cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) como agente oxidante e a HDL de cada participante como agente antioxidante. Os parâmetros avaliados pelo método são expressos de forma gráfica onde se observa: a fase de latência, que é propriamente a fase de resistência à oxidação (*lag time*); a fase de propagação dos dienos conjugados (indicado pelo aumento da absorvância) e a fase de decomposição desses compostos (platô).

A LDL foi obtida a partir de um pool de soro de indivíduos saudáveis submetido à ultracentrifugação sequencial (56.000 rpm, 6h e  $4^\circ\text{C}$ ) após a adição de solução salina a 1,019 g/mL, para ajuste de densidade. Ao final desta etapa, a fração VLDL foi descartada. Posteriormente, a densidade do soro remanescente foi ajustada para 1,063g/mL com KBr, seguida de outra etapa de ultracentrifugação (56.000 rpm, 6h e  $4^\circ\text{C}$ ). A LDL retirada do sobrenadante foi então submetida a diálise contra tampão Tris 20 mM pH 7,4 por 4 horas, com trocas a cada hora, a temperatura de  $4^\circ\text{C}$ .

A partir de amostras de soro dos participantes, a HDL foi isolada por método de precipitação das lipoproteínas que contém apolipoproteínas B com ácido fosfotúngstico e

cloreto de magnésio (Labtest, Minas Gerais, Brasil). Após centrifugação a 3.500 rpm por 15 minutos, a HDL foi obtida do sobrenadante.

A quantificação das proteínas totais da HDL e da LDL foi realizada com o kit comercial Bradford (Bio-Rad Laboratories, CA, EUA). A LDL e a HDL foram diluídas em PBS sem EDTA, para concentração final proteica de 83  $\mu\text{g/mL}$  e de 200  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente.

A oxidabilidade de LDL foi monitorada em espectrofotômetro. Foram pipetados 100  $\mu\text{L}$  da LDL em todos os poços e, em seguida, 100  $\mu\text{L}$  da HDL de cada participante foi adicionado no respectivo poço. A mistura com a LDL e a HDL foi mantida a temperatura de 37°C por 10 minutos. A peroxidação foi iniciada com adição de solução aquosa contendo 30  $\mu\text{M}$  de  $\text{CuSO}_4$  (50  $\mu\text{L/poço}$ ). A absorbância foi mensurada a 234nm, durante 5 horas, com leituras a cada 5 minutos.

Deste modo, foram obtidos os seguintes parâmetros: taxa máxima de peroxidação lipídica ( $V_{\text{max}}$ ), a partir do declive da curva de absorbância durante a fase de propagação, isto é:  $\Delta$  absorbância/  $\Delta$  tempo; produção máxima de dienos conjugados, tempo para produção máxima de dienos conjugados ( $T_{\text{max}}$ ), lag time, e a área sob a curva gerada (AUC).

### **3.9 Análise estatística**

Todos os dados obtidos nos grupos estudados foram comparados através de testes estatísticos apropriados, a partir da avaliação distribuição dos dados por testes Kolmogorov-Smirnov. Os parâmetros avaliados antes e após o seguimento nos pacientes que fizeram o tratamento cirúrgico da obesidade foram comparados entre os momentos com uso de testes t-Student pareado ou testes Wilcoxon (KIRKWOOD e STERNE, 2006).

A comparação entre os demais grupos avaliados foi feita com o uso de testes de análise de variância (ANOVA) seguida de comparação múltipla de Bonferroni ou teste Kruskal-Wallis seguido de comparação múltipla de Dunn (NETER, et. al., 1996).

As análises foram realizadas com uso do software GraphPad Prism versão 5.0 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

#### 4. RESULTADOS

No presente estudo, avaliamos 15 pacientes obesos grau III, antes e após aproximadamente 12 meses da cirurgia bariátrica, para avaliar os efeitos da perda de peso resultante do tratamento cirúrgico da obesidade no metabolismo e nas funções da HDL. Estes pacientes apresentavam idade de  $44\pm 7$  anos, nenhum utilizava medicamentos contra obesidade, 02 eram tabagistas e nenhum era alcoolista. As comorbidades, medicamentos em uso, o padrão alimentar antes da cirurgia e a técnica cirúrgica que os pacientes foram submetidos são mostrados na tabela 1. A maioria dos pacientes foram submetidos a técnica cirúrgica de gastroplastia em Y de Roux.

**Tabela 1: Comorbidades clínicas, medicações em uso, padrão alimentar e técnica cirúrgica dos pacientes obesos grau III**

	Obeso grau III (n=15)
Idade (anos)	44±7
Comorbidades (%(n))	
hipertensão arterial sistêmica	60 (9)
diabetes mellitus tipo 2	33 (5)
asma/bronquite	13 (2)
Medicações em uso (%(n))	
anti-hipertensivo	33 (5)
hipoglicemiante oral	27 (4)
insulina	7 (1)
Padrão Alimentar (%(n))	
hiperfágico	47 (7)
compulsão por doces	27 (4)
beliscador	53 (8)
Tipo de Técnica Cirúrgica (%(n))	
gastroplastia em Y de Roux	93 (14)
gastroplastia vertical	7 (1)

Conforme esperado, os pacientes obesos grau III apresentaram perda de 58% do excesso de peso corpóreo ( $128,6 \pm 25,1$  kg para  $91,1 \pm 15,2$  kg,  $p < 0,0001$ ), com diminuição da classificação da obesidade para o grau II (Tabela 2). Os parâmetros laboratoriais dos pacientes obesos grau III antes e após a cirurgia bariátrica são apresentados na Tabela 2. A hemoglobina glicada e os níveis de insulina diminuíram significativamente após a perda de peso decorrente da cirurgia. Consequentemente, o índice HOMA-IR, que estima a resistência à insulina, também diminuiu significativamente após a cirurgia ( $p = 0,0002$ ). A perda de peso após 01 ano da cirurgia bariátrica resultou na diminuição da PCR ( $p < 0,0001$ ).

Em relação ao perfil lipídico, houve aumento da concentração do HDL-C ( $p < 0,0001$ ), e da sua principal apolipoproteína A-I ( $p = 0,0076$ ). A melhora do perfil lipídico também foi observada nestes pacientes estudados pela redução das concentrações dos triglicérides ( $p = 0,0012$ ), do LDL-C ( $p = 0,0007$ ) e da apolipoproteína B ( $p = 0,0001$ ) (Tabela 2). Como mostrado na Tabela 2, o diâmetro da partícula de HDL também aumentou após a cirurgia ( $p = 0,0413$ ).

Conforme mostrado na Tabela 3, as transferências de colesterol esterificado e de não esterificado para a HDL não foram alteradas pela perda de peso após a cirurgia bariátrica. A atividade da PON-1 e a capacidade antioxidante da HDL também não foram diferentes nos pacientes obesos grau III após o tratamento cirúrgico da obesidade (Tabela 4).

Em uma segunda análise deste estudo, comparamos os resultados dos obesos grau III após o tratamento cirúrgico com indivíduos eutróficos e com pacientes obesos grau I, para verificar quanto os parâmetros lipídicos e aqueles relacionados com a HDL estavam alterados com a perda de peso resultante do tratamento cirúrgico da obesidade.

Com a perda de peso após a cirurgia, o nível de triglicérides diminuído nos obesos grau III atingiu os valores menores que os obesos I ( $p < 0,01$ ) e não diferente estatisticamente dos indivíduos eutróficos. Após a cirurgia, a concentração de colesterol total, LDL-C e não-HDL-C estava menor comparado aos controles eutróficos ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ , respectivamente) e obesos grau I ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). A apolipoproteína B foi menor após a cirurgia nos obesos grau III em comparação ao grupo obeso grau I ( $p < 0,01$ ) e semelhante aos eutróficos (Tabela 2). Após a cirurgia, tanto o HDL-C quanto o diâmetro da partícula HDL dos pacientes obesos grau III estavam semelhantes aos valores dos outros dois grupos avaliados, enquanto a apolipoproteína A-I não foi diferente entre os grupos (Tabela 2).

Na avaliação da capacidade da HDL de receber colesterol, o resultado foi semelhante comparando os pacientes após a cirurgia aos eutróficos e obesos grau I (Tabela 3). Na análise

dos resultados da atividade da PON-1 e a capacidade antioxidante da HDL nos obesos grau III pós-cirurgia comparado com indivíduos eutróficos e com pacientes obesos grau I, não houve diferença entre os grupos conforme descrito na Tabela 4.

**Tabela 2- Medidas antropométricas e parâmetros laboratoriais em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica.**

	Eutrófico (n=15)	Obesos grau I (n=15)	Obesos grau III (n=15)		Valor de <i>p</i> pareado (a)	Valor de <i>p</i> <i>multivariado</i> (b)
			pré cirurgia	pós cirurgia		
Idade (anos)	38±6	44±9	44±7	45±7	<0,0001	0,0967
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22±1	32±2*	49±6***,###	35±3***,\$	<0,0001	<0,0001
Glicemia de jejum (mg/dL)	--	94±15	129±75	107±60	0,0935	0,3412
Hemoglobina glicada (%)	--	5,6±1,1	6,7±2,0	5,6±1,1 <sup>\$</sup>	<b>0,0170</b>	<b>0,0248</b>
Insulina (mU/l)	--	28,9±37,9	37,4±54,3	9,2±4,4 <sup>#,\$\$</sup>	<b>0,0014</b>	<b>0,0021</b>
HOMA-IR	--	7,5±11,4	10,5±12,2	2,1±0,1 <sup>\$\$\$</sup>	<b>0,0002</b>	<b>0,0009</b>
PCR	--	5,0±5,9	9,8±6,2	1,8±1,9 <sup>\$\$\$</sup>	<0,0001	<0,0001
Colesterol (mg/dL)						
Total	188±34	202±27	174±43	155±25* <sup>##</sup>	<b>0,0226</b>	<b>0,0019</b>
LDL	113±28	121±32	106±34	78±19** <sup>###</sup>	<b>0,0007</b>	<b>0,0009</b>
não-HDL	126±32	149±31*	128±39	89±18* <sup>###,\$</sup>	<b>0,0003</b>	<0,0001
HDL	62±19	53±18	46±9*	62±10 <sup>\$\$</sup>	<0,0001	<b>0,0028</b>
Triglicérides (mg/dL)	66±36	138±66***	113±39**	72±19 <sup>##,\$</sup>	<b>0,0012</b>	<0,0001
Apolipoproteínas (mg/dL)						
A-I	158±37	157±44	137±25	157±25	<b>0,0076</b>	0,1152
B	84±21	109±26*	105±27	78±13 <sup>##,\$</sup>	<b>0,0001</b>	<b>0,0005</b>
Tamanho da HDL (nm)	9,2±0,4	9,0±0,2	9,0±0,4*	9,1±0,3	<b>0,0413</b>	<b>0,0098</b>

IMC - Índice de massa corporal; HOMA-IR - *Homeostatic model assessment for insulin resistance*; PCR - Proteína C-reativa; LDL - Lipoproteína de baixa densidade; HDL - Lipoproteína de alta densidade. Dados expressos em média ± desvio padrão. (a) valor de *p* pareado, para comparação dos pacientes Obesos grau III, antes e um ano após a cirurgia bariátrica usando teste t ou teste de Wilcoxon. (b) valor de *p multivariado* para o teste de múltiplas comparações entre Eutróficos e Obesos grau I e pacientes Obesos grau III antes e após a cirurgia bariátrica, utilizando ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de Dunn. \* *p*<0,05 vs Eutrófico, \*\**p*<0,01 vs Eutrófico; \*\*\* *p*<0,001 vs Eutrófico. # *p*<0,05 vs Obesos grau I, ## *p*<0,01 vs Obesos grau I, ### *p*<0,001 vs Obesos grau I; \$ *p*<0,05 vs pré-cirurgia, \$\$ *p*<0,01 vs pré-cirurgia; \$\$\$ *p*<0,001 vs pré-cirurgia.

**Tabela 3- Transferência *in vitro* de colesterol não esterificado e esterificado para HDL em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica.**

	Eutrófico (n=15)	Obeso grau I (n=15)	Obesos grau III (n=15) pré cirurgia	p-pareado (a)	p- multivariado (b)
Transferência de colesterol (%) esterificado	3,72±1,24	4,04±1,55	3,64±0,86	3,79±1,05	0,5995
não esterificado	3,31±0,74	3,58±0,62	3,42±0,48	3,20±0,52	0,1570

Dados expressos em média ± desvio padrão. (a) valor de *p* pareado, para comparação dos pacientes Obesos grau III antes e um ano após a cirurgia bariátrica usando teste t ou teste de Wilcoxon. (b) valor de *p multivariado* para o teste de múltiplas comparações entre Eutróficos e Obesos grau I e pacientes Obesos grau III antes e após a cirurgia bariátrica, utilizando ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de Dunn.

**Tabela 4 - Atividade antioxidante da paraoxonase-I e capacidade antioxidante da HDL em participantes eutróficos, obesos grau I e obesos grau III antes e após um ano da cirurgia bariátrica.**

	Eutrófico (n=15)	Obeso grau I (n=15)	Obesos grau III (n=15) pré cirurgia	p-pareado (a)	p- multivariado (b)
Atividade da PON-1 (µmol/min)	78,8±51,0	113,0±76,2	95,9±43,5	94,9±45,6	0,8945
Capacidade antioxidante da HDL					
Lag time (min)	70,6±2,0	71,2±2,0	71,5±3,0	71,8±1,2	0,6947
OD máximo	0,872±0,009	0,886±0,036	0,889±0,007	0,878±0,030	0,8469
Tempo para OD máximo(min)	136±3	137±3	140±9	139±2	0,7831
Tempo para Vmax (min)	171±4	171±3	175±2	172±3	0,1775

PON-1 – Paraoxonase I; HDL– Lipoproteína de alta densidade. Dados expressos em média ± desvio padrão. (a) valor de *p* pareado, para comparação dos pacientes Obesos grau III antes e um ano após a cirurgia bariátrica usando teste t ou teste de Wilcoxon. (b) valor de *p multivariado* para o teste de múltiplas comparações entre Eutróficos e Obesos grau I e pacientes Obesos grau III antes e após a cirurgia bariátrica, utilizando ANOVA seguido de pós-teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de Dunn.

## 5. DISCUSSÕES

O presente estudo é o primeiro de nosso grupo que avaliou os efeitos da perda de peso decorrente do tratamento cirúrgico da obesidade sobre a transferência de lípidos para a HDL, utilizando uma nanopartícula lipídica artificial, em pacientes obesos grau III antes e após 1 ano da cirurgia bariátrica. A perda de peso melhorou os parâmetros lipídicos, tanto os antiaterogênicos quanto os pró-aterogênicos, sem alterar a transferência de lípidos para a HDL ou a capacidade antioxidante desta lipoproteína. Este estudo também mostrou a melhora na resistência à insulina e inflamação sistêmica, evidenciando os impactos benéficos da perda de peso.

Em pacientes obesos grau III, alternativas para perda de peso, como dietas de baixo valor calórico, alterações no estilo de vida com reeducação alimentar, prática de atividade física e o tratamento farmacológico, por muitas vezes, não apresentam desfechos favoráveis na manutenção do peso e consequente melhora de comorbidades e da qualidade de vida. Para esses pacientes com obesidade grave, a cirurgia bariátrica é o tratamento mais efetivo para a perda e manutenção do peso em longo prazo e para a redução ou remissão de comorbidades associadas, tais como dislipidemia e diabetes (BONNER *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2014; AMINIAN *et al.*, 2015).

### 5.1 Impacto da perda de peso sobre o perfil lipídico

A obesidade está associada a dislipidemia com aumento das lipoproteínas ricas em triglicérides, as chamadas quilomícrons e VLDL, e diminuição do HDL-C, quadro que geralmente é devido a diminuição da hidrólise das lipoproteínas ricas de triglicérides causada pela diminuição da ação da lipoproteína lipase sensível à insulina (STADLER; MARSCHE, 2020). Genua *et al.* (2021) mostraram valores elevados de triglicérides plasmáticos em obesos grave antes da cirurgia bariátrica comparado a controles eutróficos, o que corrobora com os dados encontrados no presente estudo. A perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica promoveu diminuição da concentração de triglicérides, ficando semelhante aos eutróficos e significativamente menor que nos controles obesos I.

A taxa de remissão da dislipidemia aumenta no decorrer do tempo pós-cirurgia, iniciando a partir dos três meses, melhorando em 6 meses e chegando a remissão total



após 12 meses (NGUYEN *et al.*, 2006; CLIMENT *et al.*, 2017). Nosso estudo mostrou melhora no perfil lipídico pró-aterogênico, com diminuição de triglicérides, colesterol total, LDL-C e apolipoproteína B em pacientes sem dislipidemia documentada. Szczuko *et al.* (2017) também mostraram diminuição do colesterol total, LDL-C e triglicérides em mulheres obesas grau III após um ano de cirurgia bariátrica, indicando estabilização do perfil lipídico. Nguyen *et al.* (2006), estudando pacientes dislipidêmicos em uso de estatina, encontraram melhora do perfil lipídico após a cirurgia bariátrica, com substancial redução da necessidade de hipolipemiantes mantido após dois anos.

Outro estudo mostrou que quase 70% dos pacientes pararam de usar estatina, fibratos e ezetimiba após um ano da cirurgia bariátrica (CLIMENT *et al.*, 2017). A perda de peso combinada com a melhora no perfil lipídico pós-tratamento cirúrgico da obesidade pode resolver a hiperlipidemia precocemente, mesmo que os pacientes não tenham alcançado o nadir de perda de peso que ocorre de 18 a 24 meses após a cirurgia (SANTO *et al.*, 2016).

Em pacientes obesos, há um aumento no fluxo de ácidos graxos livres dos adipócitos para o fígado, o que leva a uma maior síntese de lipoproteínas ricas em apolipoproteína B, sobretudo a VLDL, com consequente enriquecimento da HDL com triglicérides, que então é rapidamente hidrolisada pela lipase hepática, resultando na formação de partículas menores de HDL (TIAN *et al.*, 2011).

Coimbra *et al.* (2019) mostraram correlação positiva dos triglicérides com as subfrações menores da HDL em pacientes obesos pré cirúrgicos, e correlação negativa com as frações intermediárias após 13 meses da intervenção cirúrgica. No presente estudo, os pacientes apresentaram diâmetro menor da HDL pré-cirúrgico comparado ao grupo eutrófico, e uma tendência à melhora após cirurgia. Outros estudos também mostram que o tamanho da HDL aumentou a partir de 6 meses do tratamento cirúrgico, com melhora comparável à controles eutróficos (ZVINTZOU *et al.*, 2014; GENUA *et al.*, 2021).

Logo após o tratamento cirúrgico, o HDL-C e a apolipoproteína A-I podem estar diminuídas, provavelmente devido à ingestão calórica diminuída pela adaptação a capacidade gástrica diminuída nas primeiras semanas após o procedimento. Chiappe *et al.* (2020) mostraram que a HDL-C e a apolipoproteína A-I diminuíram após um mês do tratamento cirúrgico. Entretanto, esses parâmetros melhoram progressivamente após 6 meses da cirurgia bariátrica, sendo a elevação mais significativa em pacientes previamente dislipidêmicos (CHIAPPE *et al.*, 2020).

Vale salientar que no presente estudo a concentração de HDL-C nos pacientes obesos de grau III antes da cirurgia estava nos limites de normalidade, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemia (FALUDI *et al.*, 2017); após um ano da cirurgia, houve um aumento de aproximadamente 35% no HDL-C, se assemelhando aos valores do grupo Eutrófico. Estes dados corroboram com outros estudos. Adam *et al.* (2022) também encontraram melhora no HDL-C após 12 meses de perda de peso com valores semelhantes a controles com sobrepeso. Nguyen *et al.* (2006) mostraram aumento de 39% no HDL-C após o 9º mês da cirurgia bariátrica, que se mantiveram na categoria desejável (>40mg/dL) após dois anos de acompanhamento. Sjöström *et al.* (2004) mostraram aumento pós-operatório de 47% da HDL-C mesmo após 10 anos de cirurgia bariátrica, comparado a controles tratados clinicamente. Todos estes resultados mostram os efeitos benéficos da perda de peso a longo prazo nas concentrações de HDL-C.

Está bem documentado na literatura que o aumento de HDL-C reduz o risco de DAC, sendo descrito que para cada 1mg/dL de aumento do HDL-C ocorre diminuição de 2% a 3% no risco de DAC (GORDON *et al.*, 1989). Nosso estudo mostrou aumento médio de 16 mg/dL do HDL-C após um ano da cirurgia bariátrica. Nienov *et al.* (2020) encontraram aumento médio de 11,3 mg/dL no grupo de pacientes que possuía valores pré-cirúrgico do HDL-C baixos e 9,0 mg/dL naqueles que possuíam valores do HDL-C maiores, com redução percentual no risco de DAC variando entre 18 e 34%.

## **5.2 Impacto da perda de peso sobre a transferência de lípidos para a HDL**

Os efeitos da obesidade grave e da perda de peso induzida pelo tratamento cirúrgico sobre as transferências de lípidos para HDL ainda não havia sido avaliado. Nosso laboratório tem estudado a transferência lipídica em várias condições patológicas (FEITOSA-FILHO *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2010; AZEVEDO *et al.*, 2011; SPRANDEL *et al.*, 2015; BARBOSA *et al.*, 2019, TAVONI *et al.*, 2020), e em condições de fatores de risco para aterosclerose, como sedentarismo (de OLIVEIRA *et al.*, 2017; VAISBERG *et al.*, 2012) e dieta (LEAL *et al.*, 2022; VINAGRE *et al.*, 2013). Foi demonstrado que transferência de colesterol não esterificado foi menor em pacientes com DAC precoce (MARANHÃO *et al.*, 2012), em pacientes submetidos a transplante cardíaco (PUK *et al.*, 2009), em pacientes com doença arterial periférica (DAP) (de MACEDO RIBEIRO *et al.*, 2021), em pacientes com DAC e DM2 (SPRANDEL *et al.*, 2015) e naqueles com DAC e acidente vascular encefálico prévio

(BARBOSA *et al.*, 2019) em comparação aos seus respectivos controles.

Em condições não patológicas, foi mostrado que a restrição energética por 60 dias diminuiu a transferência de colesterol esterificado e não esterificado para HDL em mulheres com DAC (LEAL *et al.*, 2022). Em relação a exercício físico, praticantes de maratona apresentaram transferências de colesterol não esterificado maiores em relação aos controles sedentários (VAISBERG *et al.*, 2012), enquanto que praticantes de exercício de resistência por mais de 2 anos não mostraram diferença nas transferências de lípidos para HDL em comparação aos sedentários (da SILVA *et al.*, 2011). Outro estudo prévio mostrou que, em pacientes com DAC submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, houve um maior depósito do colesterol não esterificado em fragmentos de vasos, sugerindo que esta forma do colesterol, que não está sendo removido de forma adequada pela HDL nestes pacientes, pode dissociar das lipoproteínas e precipitar na parede da artéria (COUTO *et al.*, 2007). Todos esses resultados mostram que menores taxas de transferência de colesterol não esterificado estão associadas com o desenvolvimento da aterosclerose (MARANHÃO; FREITAS, 2014), e corroboram com os achados da literatura sobre a importância de analisar não apenas o HDL-C como também a funcionalidade da partícula.

Como a obesidade é um fator de risco para a aterosclerose, assim como dieta e exercício físico, é importante avaliar a transferência de lípidos para HDL em pacientes obesos. Surpreendentemente, não encontramos diferença nas transferências de colesterol para a HDL após 1 ano da cirurgia bariátrica nos pacientes obesos grau III, apesar da melhora do perfil lipídico antiaterogênico, como o aumento da HDL-C, da apolipoproteína A-I e do diâmetro da HDL. Do mesmo modo, não houve diferença na comparação com os controles eutróficos e obesos grau I. O presente resultado sugere que as alterações na transferência de lípidos pode não contribuir para a aterogênese na obesidade. Além disso, esses resultados também destacam a importância da avaliação dos diferentes parâmetros funcionais do HDL para avaliar sua capacidade de proteção contra a aterogênese.

A CETP, em condições normais, contribui para o remodelamento da HDL no plasma, favorecendo a transferência bidirecional de colesterol esterificado e triglicérides entre a HDL e as lipoproteínas que contêm apolipoproteína B. Quando a concentração de VLDL está alta, como ocorre na obesidade, essa transferência de lípidos pode levar a diminuição do tamanho da HDL, impactando em outras ações protetoras da partícula (TABET; RYE, 2009; STADLER; MARSCHKE, 2020). Em um estudo prévio, nosso

grupo mostrou concentração menor de CETP em pacientes com DAC e DM2 comparado a pacientes somente com DAC (TAVONI *et al.*, 2020). Além disso, a transferência de colesterol esterificado para HDL também estava diminuída no grupo DAC+DM2, enquanto que o HDL-C e a apolipoproteína A-I estava semelhante, o que mostra uma condição mais aterogênica nos pacientes do estudo (TAVONI *et al.*, 2020). Embora a atividade e a massa da CETP não foram avaliadas no presente estudo e não houve diferença nas transferências de colesterol, o aumento na concentração da apolipoproteína A-I, do HDL-C e no diâmetro da partícula após a perda de peso pela cirurgia bariátrica podem ser considerados protetores de DAC, mesmo antes dos pacientes alcançarem o nadir de perda de peso.

O processo de transferência de lípidos é complexo e envolve proteínas e enzimas como a LCAT, que é sintetizada no fígado e circula no plasma associada à HDL, realizando a esterificação do colesterol na partícula (BARTER *et al.*, 2003). A esterificação do colesterol por meio da LCAT na HDL tem ação protetora prevenindo que o excesso de colesterol não esterificado da superfície da lipoproteína se difunda no meio aquoso circundante e eventualmente se precipite na artéria (SANTOS *et al.*, 2003). Não avaliamos a atividade da LCAT neste estudo, porém o fato das transferências de colesterol estarem semelhantes após a cirurgia bariátrica nos pacientes obesos grau III mostra que alterações nesse metabolismo devem ser melhor exploradas para entender a aterogênese no estado de obesidade desses pacientes.

### **5.3 Impacto da perda de peso sobre a capacidade antioxidante da HDL**

Outra propriedade da HDL na prevenção e progressão da aterosclerose é a sua função antioxidante. Os efeitos benéficos são atribuídos à habilidade da HDL de inibir a oxidação da LDL pela presença das enzimas, tais como a PON-1 (TABET; RYE, 2009). A PON-1, presente na superfície da HDL, hidrolisa produtos de oxidação da LDL no espaço subendotelial, reduzindo as espécies reativas de oxigênio com consequente redução da oxidação da LDL (TALER-VERČIČ *et al.*, 2020). No presente estudo, a atividade da PON-1 não apresentou diferença após o tratamento cirúrgico da obesidade, e os resultados também não foram diferentes dos controles eutróficos e obesos grau I. Uma vez que a perda de peso aumentou significativamente a concentração de HDL-C e apolipoproteína A-I era de se esperar que a perda de peso induzida pela cirurgia também afetasse essa função. Outros estudos mostram que a perda de peso após a cirurgia

elevou a PON-1 após 6 meses e 12 meses de seguimento (ZVINTZOU *et al.*, 2014; ADAM *et al.*, 2022), bem como a diminuíram os marcadores oxidativos que inclui a oxidação da LDL e a atividade de fosfolipase A2 após 12 meses da cirurgia (JULVE *et al.*, 2014).

A HDL de pacientes obesos é mais suscetível a oxidação, comparado a controles eutróficos e conseqüentemente sua capacidade de inibir a oxidação da LDL está diminuída (GENUA *et al.*, 2021). Alguns estudos evidenciam tanto a melhora da capacidade antioxidante da HDL após 6 meses da cirurgia (GENUA *et al.*, 2021), quanto a diminuição da LDL oxidada após 12 meses do procedimento (DAVIDSON *et al.*, 2017; GENUA *et al.*, 2021; GÓMES-MARTIN *et al.*, 2018). Gómes-Martin *et al.* (2018) mostraram diminuição da LDL oxidada, bem como da LDL-C e apolipoproteína B após um ano da cirurgia bariátrica em mulheres. Em contraste, nossos resultados não mostraram melhora da capacidade antioxidante da HDL dos pacientes após um ano da cirurgia bariátrica.

#### **5.4 Impacto da perda de peso sobre o IMC, perfil glicêmico e inflamação sistêmica**

Em nosso estudo, os pacientes obesos grau III apresentaram perda média de 58% do excesso de peso corpóreo com diminuição significativa do IMC após a cirurgia bariátrica, o que reduziu a classificação da obesidade dos pacientes para grau II. Nossos achados corroboram com Alexandrides *et al.* (2007), que mostraram 68% de perda do excesso de peso em obesos grave e também diminuição do IMC a valores semelhante ao de obeso II durante o primeiro ano de pós-operatório. Tem sido descrito que a perda de peso de 5% a 10% do peso está associada à melhora das comorbidades como pressão arterial, diabetes, resistência à insulina, além da elevação do HDL-C (MAGKOS *et al.*, 2016; RYAN; YOCKEY, 2017).

Estudos mostram que o tratamento cirúrgico da obesidade contribui favoravelmente com a melhora dos parâmetros glicêmicos, inclusive com remissão do DM2 (ALEXANDRIDES *et al.*, 2007; MINGRONE *et al.*, 2012; COURCOULAS *et al.*, 2020; LESLIE *et al.*, 2016). Essa melhora tem início com queda da curva de glicemia e insulinêmica, e conseqüente diminuição da resistência à insulina associada a alterações positivas nos hormônios enterais, com aumento do GLP-1 e redução do GIP após o bypass gástrico (FERNANDES *et al.*, 2019).

Rubino *et al.* (2004) estudaram os efeitos precoces da cirurgia de *bypass* gástrico em pacientes com obesidade grau III e mostraram que todos os pacientes que possuíam DM2 apresentaram rápida normalização da glicose, insulina sérica e não exigiu o uso de medicamentos hipoglicemiantes dentro do período de observação pós-operatório de 3 meses. Os autores consideram que mecanismos hormonais anteciparam as modificações no IMC, que permaneceu igual durante o período avaliado. Tem sido descrito que essas mudanças nos parâmetros glicêmicos começam a ocorrer a partir do primeiro mês após o tratamento cirúrgico, sendo mais significativa a partir do 6º mês e permanecendo por longo período (LAFERRÈRE *et al.*, 2008; CHIAPPE *et al.*, 2020; SHERF-DAGAN *et al.*, 2019; PAJECKI *et al.*, 2015).

Nosso estudo avaliou os pacientes em um período maior de 1 ano após a cirurgia bariátrica, quando uma importante redução do IMC já foi observada, assim como menor resistência a insulina, com diminuição dos níveis de insulina e da hemoglobina glicada. Além disso, cinco pacientes apresentavam DM2 em uso de hipoglicemiante oral e um era insulino dependente antes da cirurgia da obesidade, e a perda de peso melhorou os parâmetros glicêmicos.

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), a remissão parcial da diabetes é definida como ausência do uso de qualquer medicamento para diabetes com valor de hemoglobina glicada <6,5% e glicose sérica em jejum  $\leq 120$  mg/dL; a remissão completa é a ausência de medicamentos valores de hemoglobina glicada <5,7% e glicose sérica em jejum  $\leq 100$  mg/dL (BUSE, *et al.*, 2009). Nos pacientes do presente estudo, a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada alcançaram níveis de remissão parcial após aproximadamente 1 ano da cirurgia.

A obesidade está associada a baixo grau de inflamação, uma vez que o tecido adiposo é um órgão endócrino que expressa e/ou secreta adipocinas pró-inflamatórias (KERSHAW; FLIER, 2004). Nessa condição, os mediadores inflamatórios estão dispersos sistemicamente em concentrações superiores ao limiar fisiológico (ABESO, 2022). Em pacientes com obesidade grau III, o tratamento cirúrgico da obesidade reduz a inflamação sistêmica com diminuição da PCR e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) após 12 meses da cirurgia (ADAM *et al.*, 2022). Além de valores aumentados da PCR plasmática, a obesidade é também caracterizada pelo aumento do TNF- $\alpha$ , interleucina 6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), leptina e resistina (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003).

A perda de peso após a cirurgia bariátrica resulta em efeitos benéficos precoces

com redução da PCR após 6 meses do tratamento cirúrgico se mantendo após 12 meses do procedimento (SCHMATZ *et al.*, 2017; ADAM *et al.*, 2022). Nossos pacientes apresentaram valores basais consideravelmente elevados de PCR, com melhora significativa após a cirurgia. Do mesmo modo, outro estudo mostrou que após a 12 meses da cirurgia, a melhora da PCR foi tão significativa que a redução chegou a valores semelhantes a indivíduos com sobrepeso (ADAM *et al.*, 2022).

### **5.5 Limitações**

O presente estudo possui algumas limitações como o tamanho da amostra de pacientes, que embora pequena conseguiu evidenciar efeitos benéficos da perda de peso sobre os parâmetros estudados corroborando estudos previamente documentados. Outra limitação foi a ausência de análises de outros fatores envolvidos no metabolismo da HDL, como a atividade e/ou concentração da LCAT e CETP, indicando a necessidade de futuros estudos para elucidar os efeitos da perda de peso decorrente do tratamento cirúrgico da obesidade sobre as transferências de lípidos para a HDL.

## 6. CONCLUSÃO

Este estudo sugere que a obesidade não altera duas importantes funções protetoras do HDL, as transferências de colesterol para esta lipoproteína e sua função antioxidante. A importante perda de 58% do excesso de peso após a cirurgia bariátrica não trouxe melhora adicional nas transferências de colesterol da nanopartícula para a HDL bem como na ação antioxidante que eram normais em obesos, comparado aos controles eutróficos. Como o HDL-C e o tamanho das partículas de HDL aumentaram no grupo obeso grau III após a cirurgia, era de se esperar que as transferências de colesterol e a atividade antioxidação da HDL fossem acentuadas, de modo que os resultados suportam que as funções da HDL podem ser independentes da concentração da lipoproteína, expressa por HDL-C. Os resultados também destacam a importância de avaliar os diferentes parâmetros funcionais do HDL para analisar sua capacidade de proteção contra a aterogênese e o risco cardiovascular em indivíduos obesos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.

ABESO - Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: Departamento de Nutrição da (ABESO - 2022) / coordenação Renata Bressan Pepe. [*et al.*]. -- 1. ed. -- São Paulo: Abeso, 2022. Disponível on line em: [https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2022/11/posicionamento\\_2022-alterado-nov-22-1.pdf](https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2022/11/posicionamento_2022-alterado-nov-22-1.pdf). Acesso em: 30 de março de 2023.

ADAM, S.; HO, J.H.; LIU, Y.; SIAHMANSUR, T.; SIDDALS, K.; IQBAL, Z.; AZMI, S. *et al.* Bariatric Surgery-induced high-density lipoprotein functionality enhancement is associated with reduced inflammation. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 107, no. 8, p. 2182-2194, 2022.

ADAMS, T.D.; MEHTA, T.S.; DAVIDSON, L.E.; HUNT, S.C. All-cause and cause-specific mortality associated with bariatric surgery: a review. **Curr Atheroscler Rep.** v.12, nº17, p.74, 2015.

AGGARWAL, B.; JAIN, V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. **Indian J Pediatr.** v.6, n.85, p. 463-471, 2017.

ALEXANDRIDES, T.K.; SKROUBIS, G.; KALFARENTZOS, F. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass and a variant of biliopancreatic diversion in patients with morbid obesity. **Obes Surg.** v. 17, nº 2, p. 176-84, 2007.

AMINIAN, A.; ZELISKO, A.; KIRWAN, J.P.; BRETHAUER, S.A.; SCHAUER, P.R. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. **Surg Obes Relat Dis.** v.1, nº11, p. 238-47, 2015.

ANNEMA, W; VON ECKARDSTEIN, A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. **Circ J.** v.10, nº77, p. 2432-48, 2013.

APOVIAN, C.M.; ARONNE, L.J.; BESSESEN, D.H.; MCDONNELL, M.E.; MURAD, M.H.; PAGOTTO, U.; RYAN, D.H. *et al.* Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** v.2, nº100, p. 342-62, 2015.

ARTERBURN, D.E.; COURCOULAS, A.P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. **BMJ.** p.1-11, 2014.

AZEVEDO, C.H.; WAJNGARTEN, M.; PRETE, A.C.; DIAMENT, J.; MARANHÃO

---

<sup>1</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

- R.C. Simultaneous transfer of cholesterol, triglycerides, and phospholipids to high-density lipoprotein in aging subjects with or without coronary artery disease. **Clinics**. v.69, nº 9, p.1543-8, 2011.
- BARBOSA, C.J.D.G; MARANHÃO, RC; BARREIROS, R.S; FREITAS, F.R; FRANCI, A.; STRUNZ, C.M.C.; ARANTES, F.B.B. *et al.* Lipid transfer to high-density lipoproteins in coronary artery disease patients with and without previous cerebrovascular ischemic events. **Clin Cardiol**, v.42, nº 11, p. 1100-1105, 2019.
- BARTER, P.; KASTELEIN, J.; NUNN, A.; HOBBS, R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis, the unanswered questions. **Atherosclerosis**, v. 168, p. 195-199, 2003.
- BENETTI, A. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity. **Diabetes Care**, v.36, nº6, p. 1443-1447, 2013.
- BONNER, G.L.; NAGY, A.J.; JUPITER, D.C.; RODRIGUEZ; J.A.; SYMMONDS, R.E. JR.; CARPENTER, R.O. A comparison of postoperative effects of bariatric surgery on medical markers of morbidity. **Am J Surg**. v. 208, nº 6, p. 897-902, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 492, de 31 de agosto de 2007**. [Internet]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0492\\_31\\_08\\_2007\\_rep\\_comp.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2007/prt0492_31_08_2007_rep_comp.html). Acesso: 03/04/2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **VIGITEL2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- BRASIL. **Pesquisa Nacional de Saúde, 2019 : Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas** : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 66p.
- BUCHWALD, H.; BUCHWALD, J.N. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. **Obes Surg**. v. 12, nº 5, p. 705-17, 2002.
- BUSE, J.B.; CAPRIO, S.; CEFALU, W.T.; CERIELLO, A.; DEL PRATO, S.; INZUCCHI, S.E.; MCLAUGHLIN, S. How do we define cure of diabetes? **Diabetes Care**, v. 32, nº 11, p. 2133-5, 2009.
- CASELLA-FILHO, A. Concentração e funcionabilidade da HDL (Atualização). **Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. v 2, nº 1, 2011.  
Disponível em: [http://departamentos.cardiol.br/sbcdca/2015/publicacoes/revistas/Cardiolip/es/2011\\_01/atualizacao.pdf](http://departamentos.cardiol.br/sbcdca/2015/publicacoes/revistas/Cardiolip/es/2011_01/atualizacao.pdf). Acesso em 31/05/2023.
- CHIAPPE, E.L.; MARTIN, M.; MOLLI, A.I.; MILLAN, M.A.; TELZLAFF, W.; BOTTA, E.; FERRARO, F. *et al.* Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on lipoprotein metabolism and markers of HDL functionality in morbid obese patients. **Obes Surg**. v. 1, nº 3, p. 1092-1098, 2020.

CLIMENT, E.; BENAIGES, D.; PEDRO-BOTET, J.; FLORES-LE ROUX, J.A.; RAMÓN, J.M.; VILLATORO, M.; FONTANÉ, L. *et al.* Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery. **Obes. Surg.** v.27, nº6, p.1548-1553, 2017.

COIMBRA, S.; REIS, F.; FERREIRA, C.; NUNES, S.; VIANA, S.; CATARINO, A.; ROCHA-PEREIRA, P. *et al.* Weight loss achieved by bariatric surgery modifies high-density lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein oxidation towards atheroprotection. **Clin Biochem.** v.63, p. 46-53, 2019.

COSTA, R.C.; YAMAGUCHI, N.; SANTO, M.A.; RICCIOPPO, D.; PINTO-JUNIOR, P.E. Outcomes on quality of life, weight loss, and comorbidities after Roux-en-Y gastric bypass. **Arq Gastroenterol.** v.51, nº3, p. 165-70, 2014.

COURCOULAS, A.P.; GALLAGHER, J.W.; NEIBERG, R.H.; EAGLETON, E.B.; DELANY, J.P.; LANG, W.; PUNCHAI, S. *et al.* Bariatric Surgery vs Lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 105, nº3, p.866–876, 2020.

COUTO, R.D.; DALLAN, L.A.; LISBOA, L.A.; MESQUITA, C.H.; VINAGRE, C.G.; MARANHÃO, R.C. Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a possible novel mechanism for atherogenesis. **Lipids**, v. 52, nº5, p. 411-418, 2007.

da SILVA, J.L; VINAGRE, C. G.; MORIKAWA, A. T.; ALVES, M. J. N.; MESQUITA, C. H.; MARANHÃO, R. C. Resistance training changes LDL metabolism in normolipidemic subjects: a study with a nanoemulsion mimetic of LDL. **Atherosclerosis**, v. 219, nº 2, p. 532-537, 2011.

DATTILO, A.M.; KRIS-ETHERTON, P. M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis, **Am J Clin Nutr.** v. 56, nº 2, p. 320-328, 1992.

DAVIDSON, W. S.; INGE, T. H.; SEXMITH, H.; HEINK, A.; ELDER, D.; HUI, D. Y.; MELCHIOR, J. T. *et al.* Weight loss surgery in adolescents corrects high-density lipoprotein subspecies and their function. **Int J Obes.** v. 41, nº 1, p. 83-89, 2017.

de OLIVEIRA, W.P.C.; TAVONI, T.M.; FREITAS, F.R.; SILVA, B.M.O.; MARANHÃO, R.C. Lipid transfers to HDL are diminished in long-term bedridden patients: association with low HDL-cholesterol and increased inflammatory markers, **Lipids**, v.52, nº8, p. 703-709, 2017.

de MACEDO RIBEIRO, F. R. C.; RIBEIRO, C. H. M. A.; TAVONI, T. M.; DOS SANTOS SARGES, E.; FREITAS, F. R., STOLF, N. A. G. *et al.* Disturbances of the transfer of cholesterol to high-density lipoprotein (HDL) in patients with peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. **Vasc Med.** v. 26, nº 6, p. 602–607, 2021.

ESTERBAUER, H.; STRIEGL, G.; PUHL, H.; ROTHENEDER, M. *et al.* Continuous monitoring of *in vitro* oxidation of human low density lipoprotein. **Free Radic Res Commun**, v. 6, n. 1, p. 67-75, 1989.

FALUDI, A.A.; IZAR, M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de

Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.** v.109, 2 suppl, p. 1-76, 2017.

FEITOSA-FILHO, G. S.; SEYEDELL, T.M.; FEITOSA, R.C.A.; MARANHÃO, R.C.; FEITOSA, A.C.R.; RAMIRES, J.A.F. Transferências lipídicas para HDL em diabéticos tipo 2: associações com microalbuminúria, estatina e insulina. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 92, nº. 2, 2009.

FERNANDES, G.; SANTO, M.A.; CRESPO, A.F.C.B.; BIANCARDI, G.B.; MOTA, F.C.; ANTONANGELO L.; de CLEVA, R. Early glycemic control and incretin improvement after gastric bypass: the role of oral and gastrostomy route. **Surg Obes Relat Dis**, v. 15, nº 4, p. 595-601, 2019.

FERRETTI, G.; BACHETTI, T.; NÈGRE-SALVAYARE, A.; SALVAYRE, R.; DOUSSET, N.; CURATOLA, G. Structural modifications of HDL and functional consequences. **Atherosclerosis**, v. 187, nº. 1, p. 1-7, 2006.

FRIED, M.; YUMUK, V.; OPPERT, J.M.; SCOPINARO, N.; TORRES, A.; WEINER, R.; YASHKOV, Y. *et al.* Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. **Obes. Surg.** v. 1, p. 42–55, 2014.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.** v.18, nº. 6, p. 499-502, 1972.

FRÜHBECK, G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. **Nat Rev Endocrinol.** v.11, nº 8, p. 465-77, 2015.

GENUA, I.; PUIG, N.; MIÑAMBRES, I.; BENÍTEZ, S.; GIL, P.; GRAU-AGRAMUNT, M.; RIVAS-URBINA, A. *et al.* Changes in the composition and function of lipoproteins after bariatric surgery in patients with severe obesity. **J. Clin. Med.**, v. 10, nº 8, p. 1716, 2021.

GÓMEZ-MARTIN, J. M.; BALSÀ, J. A.; ARACIL, E.; CUADRADO-AYUSO, M.; ROSILLO, M.; DE LA PEÑA, G.; LASUNCIÓN, M. A. *et al.* Beneficial changes on plasma apolipoproteins A and B, high density lipoproteins and oxidized low density lipoproteins in obese women after bariatric surgery: comparison between gastric bypass and sleeve gastrectomy. **Lipids Health Dis.** v.17, nº1, p.145, 2018.

GORDON, D.J.; PROBSTFIELD, J.L.; GARRISON, R.J.; NEATON, J.D.; CASTELLI, W.P.; KNOKE, J.D.; JACOBS, D.R. *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. **Circulation.** v. 79, nº1, p. 8-15, 1989.

HALL, J.E.; DA SILVA, A.A.; DO CARMO, J.M.; DUBINION, J.; HAMZA, S.; MUNUSAMY, S.; SMITH, G. *et al.* Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. **J Biol Chem.** v. 285, nº. 23, p. 17271-6, 2010.

HEFFRON, S.P; LIN, B.X; PARIKH, M.; SCOLARO, B; ADELMAN, S.J; COLLINS, H.L. *et al.* Changes in High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity after bariatric surgery are procedure dependent. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.38, nº1, p. 245-

254, 2018.

HERNÁEZ, Á.; CASTAÑER, O.; ELOSUA, R.; PINTÓ, X.; ESTRUCH, R.; SALAS-SALVADÓ, J.; CORELLA, D. *et al.* Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. **Circulation**. v. 137, n° 7, p. 633-643, 2017.

HEYMSFIELD, S.B.; WADDEN, T.A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **N Engl J Med**. v. 3, n° 376, p. 254-266, 2017.

JULVE, J.; PARDINA, E.; PÉREZ-CUÉLLAR, M.; FERRER, R.; ROSSELL, J.; BAENA-FUSTEGUERAS, J.A.; FORT, J.M. Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins. **Atherosclerosis**. v. 234, n°1, p. 200-205, 2014.

KACHUR, S.; LAVIE, C.J.; DE SCHUTTER, A.; MILANI, R.V.; VENTURA, H.O. Obesity and cardiovascular diseases. **Minerva Med**. v. 3, n° 108, p. 212-228, 2017.

KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. **Essential medical statistics**. 2<sup>a</sup> ed, Massachusetts, USA: Blackwell Science, 2006, p.502.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ, **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 2548–2556, 2004.

KWITEROVICH JR., P.O. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. **Am J Cardiol**. v. 86, p. 452-457, 2000.

LAFERRÈRE, B.; TEIXEIRA, J.; MCGINTY, J.; TRAN, H.; EGGER, JR.; COLARUSSO, A.; KOVACK, B. *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**. v.93, n° 7, p. 2479-85, 2008.

LAMARCHE, B.; RASHID, S.; LEWIS, G.F. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. **Clin Chim Acta**. v. 286, p. 145-149, 1999.

LEAL, D. P.; GONÇALINHO, G. H. F.; TAVONI, T. M.; KUWABARA, K. L.; PACCANARO, A. P.; FREITAS, F. R.; STRUNZ, C. M. C. *et al.* The Interplay of Sirtuin-1, LDL-Cholesterol, and HDL Function: A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Energy Restriction and Atorvastatin on Women with Premature Coronary Artery Disease. **Antioxidants**, v.11, n° 12, p. 2363, 2022.

LEANÇA, C.C.; PASSARELLI, M.; NAKANDAKARE, E.R.; QUINTÃO, E.C.R. HDL: o yin-yang da doença cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 54, n° 9, p. 777-78, 2010.

LESLIE, W.S.; FORD, I.; SATTAR, N.; HOLLINGSWORTH, K.G.; ADAMSON, A.; SNIEHOTTA, F.F.; MCCOMBIE, L. *et al.* The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. **BMC Fam Pract**. v. 17, n° 20, 2016.

LE ROUX, C.W.; HENEGHAN, H.M. Bariatric Surgery for Obesity. **Med Clin North**

**Am.** v. 102, nº1, p 165-182, 2018.

LIMA, E.S.; MARANHÃO, R.C. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. **Clin. Chem.** v. 50, p. 1086-1088, 2004.

LO PRETE, A.C.; DINA, C.H.; AZEVEDO, C.H.; PUK, C.G.; LOPES, N.H.; WUEB, W.A.; MARANHÃO, R.C. *In vitro* simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment. **Lipids**, v. 44, nº 10 , p. 917-24, 2009.

MACKNESS, M. I.; ARROL, S.; DURRINGTON, P. N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. **FEBS Lett**, v. 286, nº 1-2, p. 152-4, 1991.

MAGKOS, F.; FRATERRIGO, G.; YOSHINO, J.; LUECKING, C.; KIRBACH, K.; KELLY, S.C.; FUENTES, L. *et al.* Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. **Cell Metabolism**, v. 23, nº 4, p. 591-601, 2016.

MAJOR, P.; KOWALCZUK, A.; WYSOCKI, M.; OSADNIK, S.; PEŁDZIWIATR, M.; GŁUSZEWSKA, A.; PISARSKA, M. *et al.* A. Effects of bariatric surgery on cardiovascular risk factors among morbidly obese patients. **Pol Przegl Chir.** v. 89, nº1, p. 41-49, 2017.

MARANHÃO, R.C.; CESAR, T.B.; PEDROSO-MARIANI, S.R.; HIRATA, M.H.; MESQUITA, C.H. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids**. v. 28, nº 8, p.691-696, 1993.

MARANHÃO, R.C.; FREITAS, F.R.; STRUNZ, C.M.; SANTOS, R.D., MANSUR, A.J.; MANSUR, A.P. Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease **Clin Chim Acta**. v. 413, nº 3-4, p. 502-5, 2012.

MARANHÃO, R.C.; FREITAS, F.R. HDL Metabolism and Atheroprotection: Predictive Value of lipid Transfers. **Adv Clin Chem**, v. 65, p. 1-41, 2014.

MARTINEZ, L.R.C.; SANTOS, R.D.; MINAME, M.H.; DEUS, D.F.; LIMA, E.S; MARANHÃO, R.C. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. **Metabolism**. v. 62, nº8, p.1061-4, 2013.

MARTINS, C.; STRØMMEN, M.; STAVNE, O.A.; NOSSUM, R.; MÅRVIK, R.; KULSENG, B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity--changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. **Obes Surg**. v. 21, nº 7, p. 841-849, 2011.

MÄRZ, W.; KLEBER, M.E.; SCHARNAGL, H.; SPEER, T.; ZEWINGER, S.; RITSCH, A.; PARHOFER, K.G. *et al.* HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. **Clin Res Cardiol**. nº106, p. 663-75, 2017.

MINGRONE, G.; PANUNZI, S.; DE GAETANO, A.; GUIDONE, C.; IACONELLI, A.; LECCESE, L.; NANNI, G. *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. **N Engl J Med**. v. 366, nº17, p. 1577-85, 2012.

National Institutes of Health (NIH) Conference. Gastrointestinal surgery for severe

obesity. Consensus Development Conference Panel. **Ann Intern Med.** v. 115, nº 12, p. 956-961, 1991.

NETER, J.; KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J.; WASSERMAN, W. **Applied Linear Statistical Models.** 4. ed, Illinois: Richard D. Irwing, 1996, p.1408.

NIENOV, O.H.; MACHADO, F.D.; DIAS, L.S.; DE CARLI, L.A.; SCHMID, H. Effect of Bariatric Surgery on High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in Non-diabetic Patients with Severe Obesity. **Obes Surg.** v.30, nº1, p. 154-160, 2020.

NORATA, G.D.; PIRILLO, A.; CATAPANO, A.L. Modified HDL: biological and physiopathological consequences. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.** v. 16, p. 371-377, 2006.

NGUYEN, N.T.; VARELA, E.; SABIO, A.; TRAN, C.L.; STAMOS, M.; WILSON, S.E. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **J Am Coll Surg.** v. 203, nº1, p.24-29, 2006.

PADILLA, N.; MARANINCHI, M.; BÉLIARD, S.; BERTHET, B.; NOGUEIRA, J.P.; WOLFF, E.; NICOLAY, A. *et al.* Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v. 34, nº 10, p. 2330-2337, 2014.

PAJECKI, D.; SANTO, M.A.; JOAQUIM, H.D.; MORITA, F.; RICCIOPPO, D.; DE CLEVA, R.; CECCONELLO, I. Bariatric Surgery In The Elderly: Results of A Mean Follow-Up of Five Years. **Arq Bras Cir Dig.** v. 28 (Suppl 1), 2015.

POWELL, M.S.; FERNANDEZ, A.Z.JR. Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Clin North Am.** v. 91, nº 6, p. 1203-24, 2011.

PUK, C.G.; BOCCHI, E.A.; LO PRETE, A.C.; FERREIRA, S.M.; STOLF, N.A.; MARANHÃO, R.C. Transfer of cholesterol and other lipids from a lipid nanoemulsion to high-density lipoprotein in heart transplant patients. **J Heart Lung Transplant.** v. 28, nº. 10, p.1075-1080, 2009.

RASHID, S.; WATANABE, T.; SAKAUE, T. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. **Clin Biochem,** v. 36, p. 421-426, 2003.

ROCHA, M.P.; MARANHÃO, R.C.; SEYDELL, T.M.; BARCELLOS, C.R.G.; BARACAT, E.C.; HAYASHIDA, S.A.Y; BYDLOWSKI, S.P. *et al.* Metabolism of Triglyceride-rich Lipoproteins and Transfer of Lipids to High-Density Lipoprotein in young obese and normal weight patients with polycystic ovary syndrome. **FertilSteril.** v. 93, nº. 6, 2010.

RUBINO, F.; GAGNER, M.; GENTILESCHI, P.; KINI, S.; FUKUYAMA, S.; FENG, J.; DIAMOND, E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of surgery,* v. 240, nº p. 236–242, 2004.

RYAN, D.H.; YOCKEY, S.R. Weight Loss and Improvement in Comorbidity:

Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. **Curr Obes Rep.** v. 6, nº 2, p. 187-194, 2017.

SANTO, M.A.; CECCONELLO, I. Obesidade mórbida: controle dos riscos. **Arq. Gastroenterol.** v. 45, nº1, p. 1-2, 2008.

SANTO, M.A.; RICCIOPPO, D.; PAJECKI, D.; KAWAMOTO, F.; DE CLEVA, R.; ANTONANGELO, L.; MARÇAL, L. *et al.* Weight Regain After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. **Obes Surg.** v.26, nº 5 p. 919-925, 2016.

SANTOS, R. D.; HUEB, W.; OLIVEIRA, A. A.; RAMIRES, J. A.; MARANHÃO, R. C. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. **J Lipid Res.**, v. 44, nº 3, p. 464–469, 2003.

SCHMATZ, R.; BITENCOURT, M.R.; PATIAS, L.D.; BECK, M.; DA C ALVAREZ, G.; ZANINI, D.; GUTIERRES, J.M. *et al.* Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. **Clin Chim Acta.** v. 465, p. 72-79, 2017.

SHERF-DAGAN, S.; ZELBER-SAGI, S.; BUCH, A.; BAR, N.; WEBB, M.; SAKRAN, N.; RAZIEL, A. *et al.* Prospective Longitudinal Trends in Body Composition and Clinical Outcomes 3 Years Following Sleeve Gastrectomy. **Obes Surg.** v. 29, nº 12, p. 3833-3841, 2019.

SJÖSTRÖM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; DAHLGREN, S. *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **N Engl J Med.** v. 351, nº 26, p. 2683–2693, 2004.

SILVA VM, VINAGRE CG, DALLAN LA, CHACRA AP, MARANHÃO RC. Plasma lipids, lipoprotein metabolism and HDL lipid transfers are equally altered in metabolic syndrome and in type 2 diabetes. **Lipids**, v.49, nº. 7, p. 677-684, 2014.

SPRANDEL, M.C.; HUEB, W.A.; SEGRE, A.; RAMIRES, J.A.; KALIL-FILHO, R.; MARANHÃO, R.C. Alterations in lipid transfers to HDL associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Cardiovasc Diabetol.** v.14, nº. 107, 2015.

STADLER, J.T.; MARSCHE, G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. **Int J Mol Sci.** v. 21, n. 23, p. 8985, 2020.

SZCZUKO, M.; KOMORNIK, N.; HOFFMANN, M.; WALCZAK, J.; JAROSZEK, A.; KOWALEWSKI, B.; KASEJA, K. *et al.* Body Weight Reduction and Biochemical Parameters of the Patients After RYGB and SG Bariatric Procedures in 12-Month Observation. **Obes Surg.** v. 27, nº 4, p. 940-947, 2017.

TABET, F.; RYE, K.A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. **Clin Sci**, v.116, nº 2, p. 87-98, 2009.

TALER-VERČIČ, A.; GOLIČNIK, M.; BAVEC, A. The structure and function of Paraoxonase-1 and its comparison to Paraoxonase-2 and -3. **Molecules**, v. 25, nº 24, p. 5980, 2020.



TANG, Q.; LI, X.; SONG, P.; XU, L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. **Drug Discov Ther.** v.9, n°6, p.380-385, 2015.

TASKINEN, M.R.; NIKKILÄ, E.A. Effects of caloric restriction on lipid metabolism in man: changes of tissue lipoprotein lipase activities and of serum lipoproteins. **Atherosclerosis.** v. 32, n° 3, p. 289-299, 1979.

TAVONI, T.M.; SPRANDEL, M.C.; LAVERDY, O.G.; STRUNZ, C.M.; RAMIRES, J.A.; KALIL-FILHO, R.; HUEB, W.A. *et al.* Lipid transfer to HDL, CETP and HDL composition in coronary artery disease patients with or without type 2 diabetes mellitus. **Eur J Prev Cardiol,** v. 29, n°19, p. 2223-2225, 2020.

TIAN, L.; XU, Y.; FU, M.; PENG, T.; LIU, Y.; LONG, S. The impact of plasma triglyceride and apolipoproteins concentrations on high-density lipoprotein subclasses distribution. **Lipids Health Dis.** v. 10, n° 17, 2011.

TESS, B.H.S.; SCABIM, V.M.; SANTO, M.A.; PEREIRA, J.C.R. Obese patients lose weight independently of nutritional follow-up after bariatric surgery. **Rev Assoc Med Bras.** v. 61, n° 2 p. 139-143, 2015.

VINAGRE, J.C.; VINAGRE, C.G.; POZZI, F.S.; SLYWITCH, E.; MARANHÃO, R.C. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and transfer of lipids to high-density lipoproteins (HDL) in vegan and omnivore subjects. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v.23, n°1, p.61-67, 2013.

VAISBERG, M.; BACHI, A.L.; LATRILHA, C.; DIOGUARDI, G.S.; BYDŁOWSKI, S.P.; MARANHÃO R.C. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. **Lipids.** v. 47, n° 7, p. 679-86, 2012.

WELLEN, K.E.; HOTAMISLIGIL, G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest.** v. 112, n° 12, p. 1785-1788, 2003.

World Health Organization (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation on obesity.** Geneva; 2000. 276 p. ilus.

World Health Organization (WHO). **Obesity and overweight;** 2016 [internet]. Disponível em: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/). Acesso em 11/05/2023.

ZVINTZOU, E.; SKROUBIS, G.; CHRONI, A.; PETROPOULOU, P.I.; GKOLFINOPOULOU, C.; SAKELLAROPOULOS, G.; GANTZ, D. *et al.* Effects of bariatric surgery on HDL structure and functionality: results from a prospective trial. **J Clin Lipidol.** v. 8, n° 4, p. 408-417, 2014

## ANEXO A- Aprovação do Comitê de Ética



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência de lípidos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em indivíduos obesos pré e pós-cirurgia bariátrica

**Pesquisador:** Raul Cavalcante Maranhão

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 09233219.7.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.212.427

**Apresentação do Projeto:**

Este é um protocolo voltado para pacientes obesos e bariátricos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Visa analisar aspectos do lipidograma plasmático e das lipoproteínas de alta densidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos são modestos, pois somente haverá coleta de amostras de sangue.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto se encontra corretamente elaborado, e poderá trazer novas luzes sobre a dinâmica dos lípidos nesta população.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE é aceitável.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.212.427

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1199174.pdf	08/03/2019 21:24:21		Aceito
Outros	anuencia_DLC.pdf	08/03/2019 21:24:08	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	08/03/2019 21:23:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doutorado_v_2.doc	08/03/2019 21:22:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	cronograma.pdf	08/03/2019 21:22:34	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_pos.pdf	08/03/2019 21:17:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Autorizacao_HAS.pdf	08/03/2019 21:17:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	SGP_assinado.pdf	08/03/2019 21:16:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	08/03/2019 21:16:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.212.427

SAO PAULO, 21 de Março de 2019

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03

## ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

**TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência de lipídeos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em indivíduos obesos pré e pós-cirurgia bariátrica.

**PESQUISADOR Responsável:** Prof<sup>o</sup> Dr. Raul Cavalcante Maranhão

**CARGO/FUNÇÃO:** Diretor do Laboratório de Metabolismo e Lipídeos do Incor/HCFMUSP

**UNIDADE DO HCFMUSP:** Instituto Central

O senhor (a) está sendo convidado para participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os efeitos da perda de peso sobre o perfil inflamatório, lipídico e de apolipoproteínas, e a transferência de lipídeos para a HDL em indivíduos obesos pré e pós-cirurgia bariátrica.

Neste estudo será requerida (do paciente) três coletas de sangue para análise de laboratório dos marcadores inflamatórios e o perfil das gorduras para o trabalho que iremos realizar. As amostras de sangue serão coletadas através da introdução de uma agulha na veia do antebraço, pré e pós-tratamento clínico ou cirúrgico. Apenas um pequeno desconforto será sentido na hora da introdução da agulha para a coleta do sangue. O Paciente pode ser beneficiado por conhecer mais profundamente o estado de controle de seus lipídeos (gorduras) e marcadores inflamatórios no sangue que são fatores muito importantes na prevenção de complicações de doenças cardíacas e cérebro vascular.

5. **Garantia de acesso:** em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Raul Cavalcante Maranhão que pode ser encontrado no endereço Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 1º Subsolo - Laboratório de Metabolismo e Lipídeos – telefone: 2661-5574. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-7585, 2661-1548, 2661-1549 e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

6. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7. **Direito de confidencialidade** – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

8. **Direito de ser mantido atualizado** sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

9. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

10. As informações coletadas serão utilizadas somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeitos da perda de peso sobre o perfil lipídico plasmático e transferência de lipídeos para lipoproteínas de alta densidade (HDL) em indivíduos obesos pré e pós-cirurgia bariátrica"

Eu discuti com o pesquisador Prof<sup>o</sup> Dr. Raul Cavalcante Maranhão, ou Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizadas, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Assino este termo de consentimento e recebo uma via de igual teor rubricada pelo pesquisador.

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

-----  
Assinatura da testemunha Data / /

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: .....

CIDADE ..... CEP: .....

TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL

LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº .....

APTO: ..... BAIRRO: .....

CIDADE: ..... CEP: .....

TELEFONE: DDD (.....) .....

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável .....

Rubrica do pesquisador .....

## ANEXO C – Ficha do aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**FICHA DO ALUNO**

---

**9136 - 6862924/2 - Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira**

**Email:** wilson.camargo@usp.br  
**Data de Nascimento:** 10/04/1977  
**Cédula de Identidade:** RG - 28.622.117-2 - SP  
**Local de Nascimento:** Estado de São Paulo  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Graduação:** Bacharel em Enfermagem - Universidade Cruzeiro do Sul - São Paulo - Brasil - 2007  
**Mestrado:** Mestre em Ciências - Área: Análises Clínicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2017

---

**Curso:** Doutorado  
**Programa:** Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia)  
**Área:** Análises Clínicas  
**Data de Matrícula:** 26/06/2019  
**Início da Contagem de Prazo:** 26/06/2019  
**Data Limite para o Depósito:** 26/06/2023  
**Orientador:** Prof(a). Dr(a). Raul Cavalcante Maranhao - 26/06/2019 até o presente. Email: ramarans@usp.br  
**Proficiência em Línguas:** Inglês, 26/06/2019  
**Data de Aprovação no Exame de Qualificação:** Aprovado em 10/12/2021  
**Data do Depósito do Trabalho:**  
**Título do Trabalho:**  
**Data Máxima para Aprovação da Banca:**  
**Data de Aprovação da Banca:**  
**Data Máxima para Defesa:**  
**Data da Defesa:**  
**Resultado da Defesa:**  
**Histórico de Ocorrências:** Primeira Matrícula em 26/06/2019

---

 Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).

**Última ocorrência:** Matrícula de Acompanhamento em 30/01/2023

**Impresso em:** 02/04/2023 11:51:50



Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**FICHA DO ALUNO**

9136 - 6862924/2 - Wilson Pascoalino Camargo de Oliveira

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBC5766-6/3	Tópicos em Fisiopatologia e Toxicologia IV	06/08/2019	18/11/2019	15	1	100	A	N	Concluída
ENS5944-1/5	Envelhecimento no Século XXI: Desafios para o Cuidado (Curso Interunidades: Enfermagem - Universidade de São Paulo)	09/09/2019	20/10/2019	90	0	-	-	N	Matrícula cancelada
ENO5860-9/2	Metodologia de Pesquisa: Abordagem Quantitativa (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	04/03/2020	26/05/2020	120	8	100	B	N	Concluída
FBC5792-5/3	Tópicos em Fisiopatologia e Toxicologia III	10/03/2020	23/06/2020	15	1	87	A	N	Concluída
ODS5881-3/1	Ensino em Saúde em Diferentes Cenários de Prática Profissional no Sistema Único de Saúde (Curso Interunidades: Formação Interdisciplinar em Saúde - Universidade de São Paulo)	03/08/2020	11/10/2020	120	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
ODS5885-4/1	Procedimentos de Ética em Pesquisa (Curso Interunidades: Formação Interdisciplinar em Saúde - Universidade de São Paulo)	18/09/2020	22/10/2020	45	3	100	A	N	Concluída
ODS5900-1/2	Produto Educacional: Desafios e Qualificação Profissional (Curso Interunidades: Formação Interdisciplinar em Saúde - Universidade de São Paulo)	03/05/2021	11/07/2021	90	6	100	A	N	Concluída
ERG5902-3/3	Aspectos Conceituais e Metodológicos Relacionados a Adesão ao Tratamento em Condições Crônicas (Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo)	06/08/2021	28/09/2021	90	6	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
<b>Disciplinas:</b>	0	20	25
<b>Estágios:</b>			
<b>Total:</b>	0	20	25

Créditos Atribuídos à Tese: 167

**Conceito a partir de 02/01/1997:**

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 30/01/2023

Impresso em: 02/04/2023 11:51:50