

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

PAOLA NEGRI FERNANDES

**AVALIAÇÃO DO CD36 NAS SUBPOPULAÇÕES DE MONÓCITOS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, DIETÉTICOS E
ANTROPOMÉTRICOS EM PACIENTES PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
BARIÁTRICA**

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2023**

PAOLA NEGRI FERNANDES

**AVALIAÇÃO DO CD36 NAS SUBPOPULAÇÕES DE MONÓCITOS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, DIETÉTICOS E
ANTROPOMÉTRICOS EM PACIENTES PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Carla de Oliveira Barbosa Rosa

Coorientadoras: Bruna Fernandes Pinto
Helen Hermana M. Hermsdorff

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2023**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Viçosa – Campus Viçosa

T	
F363a	Fernandes, Paola Negri, 1985-
2023	Avaliação do CD36 nas subpopulações de monócitos e sua associação com marcadores bioquímicos, dietéticos e antropométricos em pacientes pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica / Paola Negri Fernandes. - Viçosa, MG, 2023. 1 dissertação eletrônica (56 f.): il. (algumas color.). Inclui anexo. Inclui apêndices. Orientador: Carla de Oliveira Barbosa Rosa Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Nutrição e Saúde, 2023. Inclui bibliografia. DOI: https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2023.292 Modo de acesso: World Wide Web. 1. Obesidade; 2. Cirurgia bariátrica; 3. Antígenos CD36; 4. Monócitos; I. Rosa, Carla de Oliveira Barbosa II. Universidade Federal de Viçosa.. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição III. Título
	CDD 22. ed. 616.398

Bibliotecário(a) responsável: ALICE REGINA PINTO PIRES CRB-6/2523

PAOLA NEGRI FERNANDES

**AVALIAÇÃO DO CD36 NAS SUBPOPULAÇÕES DE MONÓCITOS E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, DIETÉTICOS E
ANTROPOMÉTRICOS EM PACIENTES PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA
BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 28 de fevereiro de 2023.

Assentimento:



Documento assinado digitalmente

PAOLA NEGRI FERNANDES

Data: 24/05/2023 13:27:28-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Paola Negri Fernandes
Autora



Documento assinado digitalmente

CARLA DE OLIVEIRA BARBOSA ROSA

Data: 24/05/2023 11:29:00-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Carla de Oliveira Barbosa Rosa
Orientadora

***Dedico essa conquista a todas as
pessoas que não desistiram de seus
sonhos. Nunca é tarde demais para
realizá-los.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar vivendo essa vida, e a todos que contribuíram direta e indiretamente para que eu chegasse até aqui.

Aos meus filhos Miguel e Ana, pela compreensão e paciência para que eu pudesse me dedicar a esse projeto. Vocês são minhas fontes de coragem e força.

Ao Jorge Trindade Neto pela parceria, dedicação e amor a mim e às crianças. Nossa família é imensamente mais feliz desde que você chegou.

Aos meus pais, Henrique Amorim Fernandes e Maria Jesus González Garcia pelas minhas origens e valores, por me apoiarem e estarem presentes sempre que possível.

Aos meus irmãos que mesmo fisicamente distantes se fizeram presentes e me apoiaram, Fernando Negri Fernandes e Pablo Negri Fernandes que, mesmo em outro continente me ouvia e incentivava.

Aos meus amigos, que apoiaram em todo o processo e me deram força sempre que precisei.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a. Carla de Oliveira Barbosa, por confiar no meu potencial e ter me dado a oportunidade de realizar esse trabalho. Obrigada pela compreensão e apoio que me ajudaram seguir em frente.

À minha coorientadora Dr.^a Bruna Fernandes Pinto pela riquíssima contribuição para esse trabalho, compartilhando comigo seus conhecimentos e auxiliando durante todo o processo.

À minha coorientadora Dr.^a Helen Hermana Miranda Hermsdorff pelos conselhos e instruções.

Às meninas do NUTRIEN pela parceria e companhia durante o primeiro ano do mestrado, mesmo virtualmente foram meu incentivo durante o isolamento.

A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de Viçosa, em especial do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição que contribuíram para formação.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

FERNANDES, Paola Negri, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2023. **Avaliação do CD36 nas Subpopulações de Monócitos e sua Associação com Marcadores Bioquímicos, Dietéticos e Antropométricos em Pacientes Pré e Pós-Operatório de Cirurgia Bariátrica.** Orientadora: Carla de Oliveira Barbosa Rosa. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Bruna Fernandes Pinto.

Introdução: O excesso de adiposidade e consequente quadro de inflamação de baixo grau são características da obesidade e estão relacionadas ao desenvolvimento de diversas doenças, como as doenças cardiovasculares que são hoje principal causa de morte e incapacidade em todo mundo. O processo inflamatório induzido pela obesidade recruta as células do sistema imune monócitos/macrófagos, que expressam a glicoproteína de membrana CD36. Esse receptor tem papel fundamental no metabolismo lipídico cardíaco e está estreitamente ligado à formação de lesões ateroscleróticas. Indivíduos com obesidade grave que passaram por cirurgia bariátrica apresentam expressiva perda de peso e de adiposidade, o que promoveria melhora no perfil inflamatório e em marcadores antropométricos. A dieta assume importante papel como agente imunorregulador no organismo de acordo com o potencial inflamatório ou anti-inflamatório dos alimentos. **Objetivos:** Determinar a expressão de CD36 em monócitos e suas subpopulações e avaliar sua associação ao Índice Inflamatório da Dieta (IID), marcadores bioquímicos e antropométricos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. **Metodologia:** Estudo transversal realizado com 31 indivíduos divididos em três grupos (controle, pré cirurgia e pós cirurgia bariátrica). Avaliações antropométricas e de composição corporal foram realizadas através do cálculo de índice de massa corporal (IMC) e bioimpedância. O consumo alimentar e cálculo do IID foram avaliadas através de registro alimentar de 72 horas. Os marcadores metabólicos foram avaliados através da análise de sangue periférico fresco. A avaliação da molécula CD36 em monócitos foi analisada por citometria de fluxo. A estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a nossa amostra. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para analisar a normalidade dos dados. Para analisar a associação entre as variáveis utilizamos heatmap e coeficiente de correlação de *Spearman*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para determinar as diferenças entre os grupos, seguido do teste de Dunn. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas no GraphPad Prism 9.4.1. **Resultados:**

A expressão de CD36 nas três subpopulações de monócitos foi maior no grupo pré-bariátrico quando comparado aos outros grupos. No grupo pré-bariátrico, observamos correlação positiva entre CD36 expressos em monócitos não-clássicos e massa gorda ($r=0.67$, $p=0.04$), e negativa com massa magra ($r=-0.67$, $p=0.04$). Em monócitos clássicos, a expressão do CD36 apresenta correlação positiva com massa gorda ($r=0.79$, $p=0.009$), HDL ($r=0.82$, $p=0.006$), adiponectina ($r=0.79$, $p=0.009$) e negativa com massa gorda ($r=0.79$, $p=0.009$). Os marcadores bioquímicos PCR ($p=0.005$), VLDL ($p=0.003$) e TG ($p=0.003$) apresentaram níveis maiores no grupo pré-bariátrico, mas não correlacionaram com a expressão de CD36. **Conclusão:** A expressão de CD36 nas três subpopulações de monócitos apresenta níveis maiores em indivíduos no pré-operatório e está associada a marcadores bioquímicos e antropométricos. A redução da inflamação causada pela cirurgia pode contribuir para menor expressão de CD36 nessas células e consequentemente menor risco de formação e progressão da placa aterosclerótica.

Palavras-chave: Obesidade. Cirurgia Bariátrica. Inflamação. Monócitos. CD36. Risco Cardiovascular.

ABSTRACT

FERNANDES, Paola Negri, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February 2023. **Evaluation of CD36 in Monocyte Subpopulations and its Association with Biochemical, Dietetic and Anthropometric Markers in Pre and Post-Operative Bariatric Surgery Patients.** Advisor: Carla de Oliveira Barbosa Rosa. Co-advisors: Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Bruna Fernandes Pinto.

Introduction: Excess adiposity and consequent low-grade inflammation are characteristics of obesity and are related to the development of several diseases, such as cardiovascular diseases, which are today the main cause of death and disability worldwide. The inflammatory process induced by obesity recruits the cells of the immune system monocytes/macrophages, which express the membrane glycoprotein CD36. This receptor plays a fundamental role in cardiac lipid metabolism and is closely linked to the formation of atherosclerotic lesions. Individuals with severe obesity who have undergone bariatric surgery have significant weight and adiposity loss, which would promote improvement in the inflammatory profile and in anthropometric markers. Diet assumes an important role as an immunoregulatory agent in the body according to the inflammatory or anti-inflammatory potential of foods. **Objectives:** To determine the expression of CD36 in monocytes and their subpopulations and evaluate its association with the Dietary Inflammatory Index (DII), biochemical and anthropometric markers in the pre and postoperative period of bariatric surgery. **Methodology:** Cross-sectional study with 31 individuals divided into three groups (control, pre-surgery and post-bariatric surgery). Anthropometric and body composition assessments were performed by calculating body mass index (BMI) and bioimpedance. Dietary intake and IID calculation were assessed using a 72-hour food record. Metabolic markers were assessed by analyzing fresh peripheral blood. The evaluation of the CD36 molecule in monocytes was analyzed by flow cytometry. Descriptive statistics were used to characterize our sample. The Shapiro-Wilk test was used to analyze data normality. To analyze the association between variables, we used a heatmap and Spearman's correlation coefficient. The Kruskal-Wallis test was used to determine differences between groups, followed by the Dunn test. The significance level was set at $p < 0.05$. All analyzes were performed using GraphPad Prism 9.4.1. **Results:** CD36 expression in the three subpopulations of monocytes was higher in the pre-bariatric group when compared to the other groups. In the pre-bariatric group, we observed a positive

correlation between CD36 expressed in non-classical monocytes and fat mass ($r=0.67$, $p=0.04$), and a negative correlation with lean mass ($r=-0.67$, $p=0.04$). In classic monocytes, CD36 expression is positively correlated with fat mass ($r=0.79$, $p=0.009$), HDL ($r=0.82$, $p=0.006$), adiponectin ($r=0.79$, $p=0.009$) and negative with fat mass ($r=0.79$, $p=0.009$). The biochemical markers PCR ($p=0.005$), VLDL ($p=0.003$) and TG ($p=0.003$) showed higher levels in the pre-bariatric group, but did not correlate with CD36 expression. **Conclusion:** The expression of CD36 in the three subpopulations of monocytes shows higher levels in preoperative individuals and is associated with biochemical and anthropometric markers. The reduction of inflammation caused by surgery may contribute to a lower expression of CD36 in these cells and, consequently, a lower risk of formation and progression of atherosclerotic plaque.

Keywords: Obesity. Bariatric surgery. Inflammation. Monocytes. CD36. Cardiovascular risk.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos e antropométricos por grupo.....	40
Tabela 2. Correlação de <i>Spearman</i> entre marcadores, monócitos e expressão de CD36 por grupo.....	41
Figura 1.A. Índice Inflamatório da Dieta por grupo.....	43
Figura 1.B. Proporção de CD36 por subpopulação de monócito.....	43
Figura 1.C. Expressão de CD36 por subpopulação de monócito.....	43
Figura 2. Heatmap da correlação de <i>Spearman</i> marcadores, monócitos e CD36 por grupo.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% PEP – Percentual de perda de excesso de peso
% PPT – Percentual de perda de peso total
µg – Microgramas
APC – *Allophycocyanin* (Aloficocianina)
APC-Cy7 – *Allophycocyanin with cyanin-7* (Aloficocianina-cianina 7)
BIA – Bioimpedância elétrica
CD – *Cluster of Differentiation* (Grupo de diferenciação)
CD36 – Receptor *Scavenger*
CO₂ – Dióxido de carbono
DAC – Doença Arterial Coronariana
DCV – Doença Cardiovascular
EDTA – *Ethylenediamine tetraacetic acid* (Ácido tilenodiaminotetracético)
ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent assay* (Ensaio imunoenzimático)
ETNO – Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave
FITC – *Fluorescein isothiocyanate* (Isotiocianato de fluoresceína)
g – Gramas
GGT – Gama glutamil transferase
GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1
GPCR 43 – *G protein-coupled receptor 43* (Receptor acoplado à proteína G 43)
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HLA-DR – *Human Leukocyte Antigen* (Antígeno de leucócito humano)
IAG – Instituto Alfa de Gastroenterologia
ICB – Instituto de Ciências Biológicas
IMC – Índice de massa corporal
kg – Quilogramas
kg/m² – Quilogramas por metro quadrado
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LPS – Lipopolissacarídeo
mg – Miligramas
MG – Massa gorda
MM – Massa magra

MIF – *Mean Intensity Fluorescence* (Intensidade média de fluorescência)

mL – Mililitro

PCR – Proteína C reativa

PCR-us – Proteína C reativa ultrassensível

PerCP-Cy5.5 – *Peridinin Chlorophyll Protein-Cy5.5* (Proteína piridina de clorofila-Cy5.5)

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF- β – *Transforming Growth Factor beta* (Fator transformante do crescimento beta)

TGO – Transaminase gama oxalacética

TGP – Transaminase gama pirúvica

TNF – *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

USDA – *United States Department of Agriculture*

WHO – *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

μ L – Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. Obesidade e Inflamação.....	15
2.2. Monócitos, subpopulações e CD36	15
2.3. Marcadores na obesidade.....	17
2.3.1. Fatores bioquímicos.....	17
2.3.2. Fatores dietéticos.....	17
2.3.3. Fatores antropométricos	18
2.4. Obesidade e cirurgia bariátrica	19
3. OBJETIVOS.....	24
3.1. Objetivo Geral	24
3.2 Objetivos Específicos	24
4. METODOLOGIA.....	24
4.1 Delineamento do estudo.....	24
4.1.1. Critérios de inclusão	25
4.1.2. Critérios de exclusão	25
4.2. Antropometria e composição corporal	25
4.3. Consumo alimentar e IID.....	26
4.4. Avaliação bioquímica	26
4.5. Avaliação da expressão de CD36 nos monócitos	27
4.6. Análises Estatísticas	28
4. RESULTADO E DISCUSSÃO	28
5. CONCLUSÕES GERAIS.....	45
ANEXO – Aprovação pelo Comitê de Ética.....	46
APÊNDICES.....	51
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	51
APÊNDICE B – Questionário de Anamnese	53
APÊNDICE C – Formulário de Registro Alimentar	55

1. INTRODUÇÃO

A obesidade atingiu proporções epidêmicas e é atualmente considerada um grave problema de saúde pública mundial, apresentando relação com comorbidades que diminuem a qualidade e a expectativa de vida e acarretam grande impacto social e econômico (ENGLISH et al, 2018). No Brasil, a obesidade atinge cerca de 19,8% da população de acordo com dados de 2018 (VIGITEL, 2018), e sua incidência está associada a um risco cardiovascular aumentado e ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão, diabetes e resistência à insulina (MANDIVIWALA et al, 2016).

A obesidade, as doenças crônicas não transmissíveis e as doenças cardiovasculares como aterosclerose apresentam em comum a ativação e desenvolvimento do processo inflamatório (CSIGE I et al; 2018), recrutando células do sistema imune responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a manutenção da inflamação crônica de baixo grau (HERRERA-MARTÍNEZ et al; 2022).

Neste contexto, o receptor CD36 expresso nos monócitos/macrófagos está diretamente envolvido no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular por atuar como um importante modulador da homeostase lipídica (ZHAO et al, 2018; PARK et al, 2018), e por estar relacionado à captação de LDL oxidado e à formação de células espumosas, dando origem às lesões ateroscleróticas (NICHOLSON et al; 2001).

A cirurgia bariátrica é hoje o tratamento mais eficaz para obesidade grave ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) e comorbidades associadas, trazendo benefícios clínicos e metabólicos aos indivíduos (PALLESCHI et al; 2022).

A dieta, importante fator na obesidade, está envolvida na modulação da atividade inflamatória. Há evidências que indivíduos com um alto potencial inflamatório da dieta mensurado através do Índice Inflamatório da Dieta (IID) (SHIVAPPA et al, 2014) apresentam um risco até 36% maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e mortalidade (SHIVAPPA et al, 2018).

Existem poucos dados na literatura sobre o efeito da cirurgia bariátrica em receptores de células imunes, e ainda não é conhecido se a expressão de CD36 se associa à perda de peso nesses indivíduos e se há correlação com marcadores

inflamatórios, dietéticos e antropométricos. Assim, o presente estudo propõe preencher as lacunas sobre o efeito da cirurgia bariátrica sobre os monócitos e suas subpopulações, e a expressão de CD36 nessas subpopulações associadas aos marcadores bioquímicos, dietéticos e antropométricos presentes em indivíduos pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

1.2. Referências

CSIGE, I. et al. The impact of obesity on the cardiovascular system. **Journal of Diabetes Research**. 2018;2018:3407306, 2018.

ENGLISH, W.J.; WILLIAMS, D. B. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. **Progress in Cardiovascular Disease**, v. 61, n. 2, p. 253-269, 2018.

HERRERA-MARTÍNEZ, A.D. et al. Inflammasomes: Cause or consequence of obesity-associated comorbidities in humans. **Obesity**, v. 30, n. 12, p. 2351-2362, 2022.

MANDVIWALA, T.; KHALID, U.; DESWAL, A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 18, n. 5, p. 21, 2016.

NICHOLSON, A.C. et al. Role of CD36, the macrophage class B scavenger receptor, in atherosclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 947, p. 224-228, 2001.

PALLESCHI, S. et al. A multi-marker integrative analysis reveals benefits and risks of bariatric surgery. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 18877, 2022.

PARK, S.Y. et al. the dietary inflammatory index and all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality in the multiethnic cohort study. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1844, 2018.

SHIVAPPA, N. et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 200, 2018.

SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutrition**, v. 17, n. 8, p.1689-1696, 2014.

VIGITEL, Brasil. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Agência Nacional de Saúde Suplementar – Brasília: Ministério da Saúde**, 2018.

ZHAO, L. et al. CD36 palmitoylation disrupts free fatty acid metabolism and promotes tissue inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 3, p. 705-717, 2018.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Obesidade e Inflamação

A obesidade é caracterizada pelo excesso de tecido adiposo corporal e está relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DYCK, 2022) como resistência à insulina, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus do tipo 2 e câncer (KARCZEWSKI et al., 2018). A hipertrofia dos adipócitos e a perda da homeostase metabólica no tecido adiposo leva à sinalização pró-inflamatória e através das células imunológicas residentes recrutando outras células imunes, como monócitos, com intuito de mediar a inflamação (KOLB, 2022).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo com diversas funções como regulação inflamatória e imunológica, secreção de hormônios e de moléculas de sinalização. As principais moléculas secretadas pelo tecido adiposo, as adipocinas, como exemplo adiponectina, leptina regulam o metabolismo sistêmico, além de ter propriedades imunorreguladoras (ZHENG et al, 2023; TILG & MOSCHEN, 2006). Na obesidade, com excessão da adiponectina que normalmente apresenta concentrações reduzidas, essas moléculas estão aumentadas e promovem proliferação e ativação de monócitos (FRANCISCO et al, 2018). O excesso de tecido adiposo e a sinalização pró-inflamatória dos adipócitos hipertrofiados desencadeiam uma resposta biológica do sistema imunológico dando origem à inflamação crônica de baixo grau (CHEN, 2017).

A sinalização inflamatória induzida pela obesidade pode alterar de forma significativa o metabolismo lipídico em diversos tecidos levando ao aumento no número de células do sistema imune, como os macrófagos teciduais (GLASS, 2012). Em indivíduos saudáveis, o tecido adiposo secreta citocinas anti-inflamatórias e hormônios para promover a manutenção da homeostase. Em indivíduos com obesidade, o tecido adiposo passa a secretar moléculas pró-inflamatórias que recrutam células do sistema imune, como monócitos. Ao transmigrarem para o tecido, os monócitos dão origem aos macrófagos, e potencialmente sofrem polarização para um estado pró-inflamatório. Esses macrófagos também secretam citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF contribuindo para o desenvolvimento do processo inflamatório em outros tecidos (OSBORN & OLEFSKY, 2012; CHMELAR et al., 2013).

2.2. Monócitos, subpopulações e CD36

Os monócitos são células do sistema fagocitário mononuclear presentes no sangue periférico e dão origem aos macrófagos ao migrarem para o tecido (ANCUTA, 2009). São células especializadas na defesa do hospedeiro, iniciação e resolução da inflamação, fagocitose, proliferação celular e restauração de tecidos lesionados (CRUVINEL et al., 2010). São subdivididos em três subpopulações de acordo com a expressão dos receptores CD14 e CD16 (PASSLICK, 1989), sendo monócitos clássicos ($CD14^{++} CD16^{-}$), monócitos intermediários ($CD14^{++} CD16^{+}$) e monócitos não-clássicos ($CD14^{+} CD16^{++}$).

Os monócitos clássicos são predominantes e sua subpopulação representam cerca de 90% de todos os monócitos circulantes (ZIEGLER-HEITBROCK, 2010). Em condições de homeostase, os monócitos clássicos e não-clássicos atuam mantendo a integridade do tecido. Monócitos não-clássicos atuam como patrulhadores, eliminando células endoteliais lesadas e protegendo a vasculatura (AUFFRAY, 2007). Na aterosclerose, essas células podem exercer o papel de proteger as células endoteliais do processo de apoptose (QUINTAR, 2017). Já os monócitos clássicos atuam como mediadores inflamatórios podendo migrar para os tecidos para reabastecer os macrófagos residentes (ROBINSON, 2021).

Assim como na obesidade, na doença cardiovascular aterosclerótica os monócitos têm importante papel na resposta inflamatória participando de todos os estágios do desenvolvimento e progressão da doença (WANG, 2017). Embora tenham papel benéfico na inflamação aguda, na inflamação crônica de baixo grau são prejudiciais ao migrarem para fora da vasculatura reabastecendo assim macrófagos residentes que dão origem a lesões teciduais (SURMI, 2010). Na aterosclerose, esses monócitos são responsáveis por distúrbios no metabolismo lipídico e alterações fisiopatológicas, como estenose e endurecimento da parede arterial (LIU, 2021). O oxLDL circulante aumenta a ligação de monócitos às células endoteliais, que se tornam macrófagos ao transmigrarem para o tecido, e após a internalização do oxLDL, dão origem às células espumosas, uma apresentação precoce da placa de ateroma (DWIVEDI, 2001).

O receptor que atua na captação de oxLDL em monócitos/macrófagos e dá origem às células espumosas é o *Scavenger* CD36 (PARK, 2014), uma glicoproteína de membrana que exerce papel fundamental no metabolismo lipídico, mediando sinalização e captação de lipídios, o que o torna um potencial alvo para estudo e tratamento de doenças cardiovasculares (JAN et al, 2021).

2.3. Marcadores na obesidade

2.3.1. Fatores bioquímicos

Dentre as adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, a adiponectina é a mais abundante, apresentando papel anti-inflamatório e anti-aterogênico (OHASHI, 2012), e seus baixos níveis estão relacionados à obesidade, síndrome metabólica e doença arterial coronariana (DAC) (NIELSEN, 2021). Em contrapartida, a leptina apresenta papel pró-inflamatório e altas concentrações séricas nessas mesmas doenças (CASADO, 2023). Como apresentam alterações em suas taxas em indivíduos com obesidade, leptina e adiponectina podem ser usadas como marcadores inflamatórios individuais e em scores de inflamação e de risco cardiovascular (NIEKERK, 2023).

Os lipídios séricos, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol total (CT), e triglicerídeos (TG) são utilizados como marcadores em diversas doenças. Taxas aumentadas de LDL, VLDL, CT e TG e taxa reduzida de HDL são atualmente, junto à dieta, o maior fator de risco modificável nas DACs. Por estarem relacionadas ao estilo de vida, inatividade física e hábitos alimentares, essas alterações são comumente encontradas em indivíduos com obesidade (WU, 2021; MUNEEB, 2022; RAGINO, 2022).

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda que tem seus níveis aumentados imediatamente após o início do processo inflamatório (MAHDAVI-ROSHAN, 2023). É um forte indicador de disfunção endotelial e está ligada ao desenvolvimento de risco de DCV (DALLMEIER, 2012), e junto a outros biomarcadores, é mediadora da inflamação e pode se correlacionar à gravidade da DAC (ATKINS, 2016).

2.3.2. Fatores dietéticos

A dieta é um fator de risco modificável nas doenças crônicas e a densidade energética da dieta está diretamente relacionada maior peso corporal e IMC (ROUHANI, 2016). Além disso, estudos demonstraram associação direta entre padrão alimentar e biomarcadores inflamatórios, onde a dieta poderia aumentar ou diminuir o risco de

doenças crônicas relacionadas à inflamação de baixo grau (VISCOGLIOSI, 2013; SCHULZE, 2005).

Diferentes padrões e composições das dietas e distribuição de micro e macronutrientes apresentam efeitos diferentes na progressão e tratamento da obesidade (JOHANSSON, 2014). Um padrão alimentar com alto teor em cereais, fibras, vegetais, azeite virgem, e oleaginosas teriam um papel protetor na inflamação enquanto dietas ricas em carnes processadas, açúcar e gorduras trans apresentariam um caráter pró-inflamatório (BULLÓ, 2007).

O índice inflamatório da dieta (IID) é uma ferramenta desenvolvida e validada para categorizar o potencial anti-inflamatório ou pró-inflamatório da dieta de forma individual, com o intuito de prever a concentração de biomarcadores inflamatórios (SHIVAPPA, 2014). As dietas pró-inflamatórias parecem ter um efeito mais prejudicial em indivíduos com obesidade e apresentam maior interação entre IID e fatores inflamatórios (DENOVA-GUTIÉRREZ, 2018; RAMALLAL, 2015). Estudos demonstraram que indivíduos com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica que apresentaram uma dieta pró-inflamatória no período pré-operatório apresentaram uma menor perda de peso e de massa gorda nos seis meses após a cirurgia (ANDRADE et al, 2019).

2.3.3. Fatores antropométricos

O índice de massa corporal (IMC) é uma ferramenta estatística que fornece uma estimativa de gordura corporal utilizando como parâmetros o peso e altura do indivíduo. Embora existam variações individuais, este índice é utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificar indivíduos com baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade (graus I, II e III) (WEIR, 2022).

O excesso de peso (EP) é um dado calculado através da subtração peso pré-cirúrgico menos peso ideal (para $IMC=24,9 \text{ kg/m}^2$), e aplicado na fórmula para o cálculo do percentual de perda de excesso peso ($\% \text{ PEP} = (\text{peso pré} - \text{peso pós}) / \text{EP} \times 100$) (ROSA, 2021). Através do $\% \text{ PEP}$ podemos averiguar o sucesso da cirurgia bariátrica a curto e longo prazo. O percentual de perda de peso total ($\% \text{ PPT} = (\text{peso pré} - \text{peso pós}) / \text{peso pré} \times 100$), é utilizada para o cálculo da perda de peso total do indivíduo (SANCHEZ-CORDERO, 2022).

Os percentuais de massa magra (MM) e massa gorda (MG) pré e pós-operatório são fundamentais para a avaliação da qualidade da perda de peso na cirurgia bariátrica.

A intensa perda de peso decorrente do procedimento cirúrgico pode acarretar um desequilíbrio entre MM e MG, causado por uma diminuição exacerbada de MM e acúmulo de MG (PEKAŘ, 2020).

2.4. Obesidade e cirurgia bariátrica

A obesidade tornou-se um problema social e de saúde global devido a sua crescente prevalência (SANCHEZ-CORDERO, 2022). A má qualidade de vida e comorbidades são os principais motivadores que levam os indivíduos com obesidade ao tratamento (JAWHARI, 2022). A cirurgia bariátrica é hoje o tratamento mais eficaz para a obesidade e doenças associadas como DCV, diabetes e outros desfechos, principalmente na obesidade grave (ADAMS, 2012)

A gastrectomia vertical ou *Sleeve* é a cirurgia bariátrica mais popular para o controle da obesidade, e em 2014 era o procedimento cirúrgico mais realizado em todo o mundo (ANGRISANI, 2017). A segunda técnica de cirurgia bariátrica mais popular é o *bypass* gástrico em Y de Roux, e ambas apresentam resultados compatíveis (DI LORENZO, 2020). Entre 2008 e 2018 mais de 6,5 milhões de pessoas foram submetidas a algum tipo de cirurgia bariátrica, sendo o Brasil o líder mundial nesse tipo de cirurgia (LAZZATI, 2023; SILVA, 2023)

A perda de excesso de peso (% PEP) e a perda de peso total (% PPT) são dados utilizados para mensurar o sucesso terapêutico da cirurgia bariátrica, sendo o %PPT>20 durante o primeiro ano após cirurgia um indicativo de sucesso (Sanchez-Cordero, 2022). A perda de 5 a 10% de peso corporal estaria associada a uma redução de risco cardiovascular (ZHOU, 2012).

2.5 Referências

- ADAMS, T. D. et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. **JAMA**, v. 308, n. 11, p. 1122-1131, 2012.
- ANCUTA, P. et al. Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16+ and CD16- monocyte subsets. **BMC Genomics**, v. 10, p. 403, 2009.
- ANDRADE, P.A. et al. Baseline pro- inflammatory diet is inversely associated with change in weight and body fat 6 months following-up to bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 29, p. 457-463, 2019
- ANGRISANI, L. et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 9, p. 2279-2289, 2017.

- ATKINS, J. L. et al. Dietary patterns and the risk of CVD and all-cause mortality in older British men. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 7, p. 1246-1255, 2016.
- AUFFRAY, C. et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. **Science**, v. 317, n. 5838, p. 666-670, 2007.
- BULLÓ, M. et al. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**, v. 10, n. 10a, p. 1164-1172, 2007.
- CASADO, M.E. et al. Recent advances in the knowledge of the mechanisms of leptin physiology and actions in neurological and metabolic pathologies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1422, 2023.
- CHEN, L et al. Inflammatory responses and Inflammation-associated diseases In organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204-7218, 2017.
- CHMELAR, J. et al. The role of innate immune cells in obese adipose tissue inflammation and development of insulin resistance. **Thrombosis And Haemostasis**, v. 109, n. 3, p. 399-406, 2013.
- CRUVINEL, W. M. et al. Sistema Imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2010.
- DALLMEIER, D. et al. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 28, 2012.
- DENOVA-GUTIÉRREZ, E. et al. dietary inflammatory index and type 2 diabetes mellitus in adults: the diabetes mellitus survey of Mexico City. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 385, 2018.
- DI LORENZO, N. et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. **Surgical Endoscopy**, v. 34, n. 6, p. 2332-2358, 2020.
- DWIVEDI, A. et al. Oxidized LDL-mediated monocyte adhesion to endothelial cells does not involve Nfκappab. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v. 284, n. 1, p. 239-244, 2001.
- DYCK, L.; LYNCH, L. Diverse effects of obesity on antitumor immunity and immunotherapy. **Trends in Molecular Medicine**, v. 29, n. 2, p. 112-123, 2023.
- ESTRUCH, R. et al, & Predimed Study Investigators. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, n. 1, p. 1–11, 2006.
- FRANCISCO, V. et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 640, 2018.
- GLASS C. K.; OLEFSKY JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 5, p. 635-645, 2012.
- JAN, F.C. et al. CD36 as a target for metabolic modulation therapy in cardiac disease, **Expert Opinion On Therapeutic Targets**, v. 25 n. 5, p. 393-400, 2021.

JAWHARI, A.M. et al. Quality of life and body mass index changes three years after laparoscopic sleeve gastrectomy in Taif City, Saudi Arabia. **Cureus**, v. 14, n. 12, p. e32754, 2022.

JOHANSSON, K.; NEOVIUS, M.; HEMMINGSSON, E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 1, p. 14-23, 2014.

KOLB, H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental?. **Bmc Medicine**, v. 20, n. 1, p. 494, 2022.

LAZZATI, A. Epidemiology of the surgical management of obesity. **Journal of Visceral Surgery**, v. S1878-7886, n. 22, p. e00178-3, 2023.

LIU, Z. et al. Associations of monocytes and the monocyte/high-density lipoprotein ratio with extracranial and intracranial atherosclerotic stenosis. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. e756496, 2021.

MAHDAVI-ROSHAN, M. et al. Inflammatory markers and atherogenic coefficient: early markers of metabolic syndrome. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 4, p. e127445, 2022.

MUNEEB, M. et al. Patterns of dyslipidemia among acute coronary syndrome (acs) patients at a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. **Cureus**, v. 14, n. 12, p. E32378, 2022.

NIELSEN, M. B. et al. low plasma adiponectin in risk of type 2 diabetes: observational analysis and one- and two-sample mendelian randomization analyses in 756,219 individuals. **Diabetes**, v. 70, n. 11, p. 2694-2705, 2021.

OHASHI, K.; OUCHI, N.; MATSUZAWA, Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2137–2142, 2012.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**, v. 18, n. 3, p. 363, 2012.

PARK, Y. M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. **Experimental & molecular medicine**, v. 46, n. 6, p. e99, 2014.

PASSLICK, B.; FLIEGER, D.; ZIEGLER-HEITBROCK, H. W. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. **Blood**, v. 74, n. 7, p. 2527-2534, 1989.

PEKAŘ, M. et al. The risk of sarcopenia 24 months after bariatric surgery - assessment by dual energy x-ray absorptiometry (dexa): a prospective study. **Wideochirurgia I Inne Tech Maloinwazyjne**, v. 15, n. 4, p. 583-587, 2020.

QUINTAR, A. et al. Endothelial protective monocyte patrolling in large arteries intensified by western diet and atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 120, n. 11, p. 1789-1799, 2017.

RAGINO, Y. et al. Adipokines, metabolic hormones and their associations with abdominal obesity against a background of hyper-LDL-c in young people. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 11, p. 1823, 2022.

RAMALLAL, R. et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the sun cohort. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. E0135221, 2015.

ROBINSON, A. et al. Monocyte Regulation in Homeostasis and Malignancy. **Trends in Immunology**, v. 42, n. 2, p. 104-119, 2021.

ROSA, C.O.B; Hermsdorff, H.H.M. Fisiopatologia Da Nutrição E Dietoterapia. 1ªed. Rio De Janeiro: Rubio, 2021

SANCHEZ-CORDERO, S. et al. Analysis of the variability in different criteria to define the success of bariatric surgery: retrospective study 5-year follow-up after sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, n. 1, p. 187, 2022.

SCHULZE, M. B. et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 3, p. 675-715, 2005.

SHIVAPPA, N. et al. Association between the Dietary Inflammatory Index (DII) and urinary enterolignans and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-2003-2008. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 2, p. 797-805, 2019.

SILVA, L. B. et al. Brazilian national bariatric registry - pilot study. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 10, n. 50, p. e20233382, 2023.

SURMI B. K.; HASTY, A. H. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall and adipose tissue. **Vascular Pharmacology**, v. 52, n. 1-2, p. 27-36, 2010.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772, 2006.

VISCOGLIOSI, G. et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 11, n. 3, p. 210-216, 2013.

WANG, J. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. **Journal of Geriatric Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 135-150, 2017.

WEIR, C. B.; JAN, A. BMI classification percentile and cut off points. in: *statpearls*. treasure island (fl): Statpearls Publishing; June 27, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>

WU, D. et al. Low-density lipoprotein cholesterol 4: the notable risk factor of coronary artery disease development. **Frontiers of Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. e619386, 2021.

ZHENG, S. et al. Growth differentiation factor-15/adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in Han Chinese. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 19, n. 14, p. e1146376, 2023.

ZHOU, Y. H. et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e39062, 2012.

ZIEGLER-HEITBROCK, L. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. **Blood**, v. 116, n. 16, p. E74-E80, 2010.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar a expressão do receptor CD36 expressos pelos monócitos e suas subpopulações e associar aos marcadores bioquímicos, antropométricos e ao Índice Inflamatório da Dieta, em indivíduos com obesidade grave no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a avaliação antropométrica e composição corporal dos indivíduos envolvidos no estudo;
- Avaliar a composição nutricional da dieta e o Índice Inflamatório da Dieta dos participantes do estudo;
- Avaliar o perfil bioquímico e marcadores inflamatórios dos participantes;
- Analisar a expressão do receptor CD36 nas subpopulações de monócitos e sua associação com perfil bioquímico e marcadores inflamatórios;
- Analisar a expressão e proporção do CD36 nas diferentes subpopulações de monócitos;
- Analisar a associação do Índice Inflamatório da Dieta (IID) com a expressão do receptor CD36 nas subpopulações de monócitos;

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal no qual foram avaliados indivíduos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil. Também foram recrutados indivíduos eutróficos saudáveis por meio de cartazes no campus da mesma universidade para compor o grupo controle. Foram recrutados ao total 31 indivíduos, incluindo grupo pré-bariátrico, pós-bariátrico e controle.

O presente estudo faz parte de um projeto guarda-chuva intitulado “Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) (nº do parecer:1.966.953/2017) (ANEXO A).

A amostra do estudo foi de conveniência e constituída por pacientes que aceitaram participar da pesquisa, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os questionários utilizados para anamnese foram os padronizados pela ETNO.

4.1.1. Critérios de inclusão

Para inclusão no estudo os indivíduos deveriam ser pacientes atendidos no ambulatório ETNO. O estudo foi composto por três grupos distintos: pré- bariátrico, pós-bariátrico e controle. Foram incluídos indivíduos adultos de ambosos sexos, que atendiam os seguintes critérios: idade entre 18 e 60 anos; índice de massa corporal (IMC) $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ associado à comorbidades clínicas no grupo pré-bariátrico; percentual de perda de excesso de peso (%PEP) $\geq 50\%$ após a cirurgia no grupo pós-bariátrico; IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 no grupo controle.

4.1.2. Critérios de exclusão

Os indivíduos que faziam uso de medicamentos anti-inflamatórios, apresentaram doenças infecciosas e/ou autoimunes, e que foram vacinados até dois meses antes da coleta de dados foram excluídos do presente estudo. Mulheres após a menopausa não foram incluídos no estudo.

4.2. Antropometria e composição corporal

A avaliação antropométrica e de composição corporal foi realizada no ambulatório ETNO. O peso dos participantes foi aferido em uma balança tipo plataforma com capacidade de 300kg e a altura foi determinada por meio de um estadiômetro acoplado à balança (*Filizola Electrónica* 300 kg, São Paulo, Brasil). O IMC foi calculado a partir da relação $\text{peso (kg)}/\text{altura}^2 \text{ (m)}$ e classificado de acordo com proposto pela WHO (2000). A avaliação da composição corporal foi realizada pelo

método de Bioimpedância (BIA) (modelo *Biodynamics* 310e, marca TBW, São Paulo, Brasil). A perda de peso no grupo pós-bariátrico foi avaliada pelo cálculo da perda de excesso de peso (% PEP) e perda de peso total (% PPT), seguindo as seguintes fórmulas:

% PPT= peso pré-operatório – peso pós-operatório

% PEP = (Peso pré-operatório – Peso atual) ÷ (Peso pré-operatório – Peso ideal) x 100

O peso ideal foi calculado de acordo com o IMC de 24,9 kg/m².

4.3. Consumo alimentar e IID

O consumo alimentar foi avaliado na mesma semana da coleta de sangue por meio de um registro alimentar de 72h aplicado por uma nutricionista em dias não consecutivos, sendo um no fim de semana. A determinação do tamanho das porções foi realizada com o auxílio de um álbum fotográfico e um manual padrão de porções de alimentos e medidas caseiras.

O IID foi calculado de acordo com a metodologia proposta por Shivappa et al. (2014), em colaboração com a Universidade da Carolina do Sul. Para cálculo do IID no presente estudo foram utilizados os seguintes componentes alimentares obtidos pelos registros de três dias: consumo de energia, carboidrato, proteína, gordura total, colesterol, gordura saturada, gordura monoinsaturada, poli-insaturada, ômega 3, ômega 6, fibras, ferro, selênio, magnésio, zinco e vitaminas A, C, D, E, K e do complexo B. Um IID foi calculado para cada dia de registro alimentar e a média dos três dias foi utilizada nas análises.

A análise da composição nutricional da dieta foi realizada no Software DietPRO® (versão 5.8), usando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (LIMA et al., 2011) em combinação com o banco de dados Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). A análise incluiu a ingestão calórica (kcal), carboidrato (g), proteína (g), gorduras totais (g), saturadas (g), monoinsaturadas (g), poli-insaturadas (g) e trans (g), colesterol (g), fibra alimentar (g), fibra solúvel (g), fibra insolúvel (g), cálcio (mg), magnésio (mg), fósforo (mg), ferro (mg), sódio (mg), potássio (mg), cobre (mg), zinco (mg), selênio (µg), vitaminas A (µg), D (µg), E (mg), K (µg), C (mg) e vitaminas do complexo B (mg).

4.4. Avaliação bioquímica

A avaliação bioquímica foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG conforme protocolo padrão adotado no serviço. Amostras de sangue periférico de cada indivíduo foram coletadas por punção venosa em tubos *Vacutainer* de 5 mL contendo anticoagulante EDTA. As análises feitas foram: hemograma avaliado em contador hematológico eletrônico de células; Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us) e hemoglobina glicada, dosadas pelo método de Imunoturbidimetria utilizando aparelho Image (Beckman coulter, USA); colesterol total, triglicerídeos, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), glicemia de jejum, TGO (transaminase gama oxalacética), TGP (transaminase gama pirúvica), GGT (gama glutamil transferase), glicose e ferritina, determinados pelo método colorimétrico enzimático; ácido fólico, vitamina B12 e insulina, dosados pelo método de quimioluminescência; creatinina e ferro sérico, pelo método cinético enzimático.

A adiponectina e a leptina plasmáticas foram analisadas no Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG, sendo mensuradas pelo ensaio imunoenzimático ELISA conforme orientações do fabricante (R&D Systems, EUA).

4.5. Avaliação da expressão de CD36 nos monócitos

As amostras de sangue periférico fresco dos pacientes foram coletadas e 200 µL foram adicionados em tubos contendo uma combinação de anticorpos monoclonais para identificação das moléculas de superfície e incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram lisadas e fixadas em 2mL de FACS Lysing Solution (BD, EUA) por 10 minutos em temperatura ambiente ao abrigo de luz. Posteriormente, as células foram lavadas com PBS-W (PBS pH 7.4, contendo 0.5% BSA e 0.1% de azida sódica) e ao final foi adicionado 200µL de solução fixadora (10g/l de paraformaldeído, 1% de cacodilato de sódio, 6,67g/L de cloreto de sódio, pH 7,2 - reagentes SIGMA, E.U.A). As amostras contendo a suspensão celular foram utilizadas para aquisição de dados em citômetro de fluxo (FACSCanto II– BD, E.U.A.) no Laboratório de Biologia das Interações Celulares no Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Um total de 70.000 eventos foram analisados. Os dados coletados foram analisados utilizando o Software FlowJo (versão 10.6.1). As moléculas analisadas foram: CD14 (63D3), CD16 (3G8), HLA-DR (G46-6), e CD36 (CB38) conjugadas com os fluoróforos

PERCP-Cy5.5, APC, FITC e APC-Cy7. A expressão de CD36 em monócitos e suas subpopulações foi medida pela intensidade média de fluorescência (MFI).

4.6. Análises Estatísticas

Os dados da caracterização da amostra foram expressos em mediana e interquartis, de acordo com distribuição não paramétrica determinada pelo teste de *Shapiro Wilk*. Dados qualitativos foram analisados utilizando o teste qui-quadrado. Para analisar a associação entre as variáveis utilizamos o coeficiente de correlação de *Spearman*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para determinar as diferenças entre os grupos, seguido do teste de *Dunn*. O nível de significância estatística estabelecido foi 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas no GraphPad Prism 9.4.1.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados do estudo serão apresentados em formato de artigo a ser submetido à revista *Surgery for Obesity and Related Diseases*, com classificação Qualis Nutrição A1

ARTIGO ORIGINAL:

Indivíduos com obesidade grave apresentam maior expressão de CD36 nas subpopulações de monócitos e maior associação com marcadores metabólicos no pré-operatório de cirurgia bariátrica

Paola Negri Fernandes¹, Nayara Ingrid de Medeiros², Bruna Fernandes Pinto², Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹, Juliana de Assis Silva Gomes², Jacqueline Isaura Alvarez Leite³, Carla de Oliveira Barbosa Rosa¹

¹Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, Brazil. ²Laboratório de Biologia das Interações Celulares, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brazil.

³Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brazil.

Autor Correspondente: Paola Negri Fernandes. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, Brazil. E-mail: paolanegir.nutri@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a expressão de CD36 nas subpopulações de monócitos e sua associação com marcadores bioquímicos, dietéticos e antropométricos em pacientes pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Metodologia: Esse é um estudo transversal que incluiu 31 indivíduos adultos divididos nos grupos pré-bariátrico, pós-bariátrico e controle. Em cada grupo foram analisados os dados bioquímicos, dietéticos, antropométricos e a expressão de CD36 nos monócitos e suas subpopulações.

Resultados: A expressão de CD36 nas três subpopulações de monócitos foi maior no grupo pré-bariátrico quando comparado aos grupos pós-bariátrico e controle. No grupo pré-bariátrico, observamos correlação positiva entre CD36 expressos em monócitos não-clássicos e massa gorda ($r=0.67$, $p=0.04$), e negativa com massa magra ($r=-0.67$, $p=0.04$). Em monócitos clássicos, a expressão do CD36 apresenta correlação positiva com massa gorda ($r=0.79$, $p=0.009$), HDL ($r=0.82$, $p=0.006$), adiponectina ($r=0.79$, $p=0.009$) e negativa com massa gorda ($r=0.79$, $p=0.009$). No grupo controle a expressão de CD 36 apresentou correlação negativa com adiponectina em monócitos clássicos ($r=-0.76$, $p=0.037$) e não clássicos ($r=-0.91$, $p=0.005$). Os marcadores bioquímicos PCR ($p=0.005$), VLDL ($p=0.003$) e TG ($p=0.003$) apresentaram níveis maiores no grupo pré-bariátrico, mas não correlacionaram com a expressão de CD36. **Conclusão:** A expressão de CD36 nas subpopulações de monócitos apresenta níveis maiores em indivíduos no pré-operatório e está associada a marcadores bioquímicos e antropométricos. A redução da inflamação causada pela cirurgia pode contribuir para menor expressão de CD36 nessas células e conseqüentemente menor risco de formação e progressão da placa aterosclerótica.

Introdução

A obesidade e suas complicações são hoje um grande problema social, econômico e de saúde pública em todo o mundo. ¹ Na obesidade grave, onde o Índice de Massa Corporal (IMC) é $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, o manejo da doença é ainda mais difícil já que os indivíduos não respondem aos tratamentos dietéticos e farmacológicos, tornando essas intervenções ineficientes a longo prazo. Isso tem refletido em um número crescente de cirurgias bariátricas em todo mundo por se mostrar o tratamento mais eficaz na perda de peso sustentada e na redução de comorbidades relacionadas à obesidade, como síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. ^{2,3}

Entre os fatores de risco modificáveis, a dieta tem um importante peso tanto na obesidade quanto nas doenças correlatas. Alimentos específicos e grupos de alimentos podem trazer malefícios ou benefícios ao processo inflamatório dessas patologias de acordo com suas características e origens. ^{4,5} Esse reconhecido potencial pró e anti-inflamatório dos alimentos pode ser avaliado dentro do padrão dietético do indivíduo e calculado através do índice inflamatório da dieta (IID). ^{6,7}

A inflamação crônica é uma característica da patogênese da obesidade e suas comorbidades, e células do sistema imune como os monócitos vêm sendo usadas como biomarcadores inflamatórios nessas doenças. ⁸ Os monócitos são células do sistema mononuclear fagocitário que apresentam alta plasticidade na resposta imune, desempenhando importantes funções no reparo tecidual, estimulação de linfócitos e fagocitose. Também são precursores de macrófagos quando migram do sangue periférico para os tecidos. ^{9,10} Essa população celular pode ser classificada em três distintas subpopulações: monócitos clássicos ($\text{CD14}^{++}\text{CD16}^{-}$), monócitos intermediários ($\text{CD14}^{++}\text{CD16}^{+}$) e monócitos não-clássicos ($\text{CD14}^{+}\text{CD16}^{++}$), com funções singulares no processo de ativação e manutenção da inflamação de acordo com os receptores expressos em sua superfície celular ¹¹.

Outros receptores com funções diversas também são observados na superfície dos monócitos e macrófagos, dentre os quais o *scavenger* CD36 que na região do cluster de lisina pode se ligar a ligantes carregados negativamente, como lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL) e desempenha papéis essenciais na regulação do metabolismo de lipídios, angiogênese, adesão, apoptose e processo inflamatório. ¹² A captação da oxLDL pelo CD36 promove o desenvolvimento de células espumosas que formam placas de ateroma e reduzem o diâmetro do lúmen arterial,

dando origem à aterosclerose. Essa doença inflamatória crônica envolve citocinas sinalizadoras de receptores que atuam de forma sinérgica para aumentar as propriedades inflamatórias através do recrutamento e ativação de monócitos, contribuindo para o processo inflamatório e agravamento da aterosclerose. Esse mecanismo também é responsável pela infiltração e proliferação de células inflamatórias no tecido adiposo.¹³⁻¹⁵

Embora saibamos que a etiologia da obesidade possui uma interação complexa multifatorial que engloba fatores metabólicos, genéticos, ambientais e padrões alimentares,^{16,17} a resposta imune mediada principalmente pelos monócitos é essencial para desencadear a inflamação crônica de baixo grau, e dessa forma contribuir para o desenvolvimento da doença.¹⁸

Não há na literatura dados sobre a expressão de CD36 nas subpopulações de monócitos em indivíduos com obesidade grave e pacientes de cirurgia bariátrica. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a expressão desse receptor nessas subpopulações de monócitos circulantes no sangue periférico fresco e sua associação ao IID, aos dados antropométricos e de composição corporal, e aos marcadores bioquímicos em pacientes pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Materiais e Métodos

Delineamento do estudo

A amostra do estudo foi por conveniência constituída por pacientes atendidos no ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil, e por indivíduos eutróficos voluntários. Esse é um estudo transversal onde foram analisados dados coletados de 31 indivíduos entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, divididos em três grupos: Pré-bariátrico (n=10) com BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades; Pós-bariátrico (n=13) com percentual de perda de excesso de peso (EWL%) $\geq 50\%$. Controle (n=8) com BMI entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 .

Todos os indivíduos envolvidos no presente estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido afirmando sua participação na pesquisa. Não foram incluídos no estudo indivíduos que faziam uso de medicamentos anti-inflamatórios, apresentavam doenças infecciosas e/ou autoimunes, que se vacinaram até dois meses antes da coleta de dados e mulheres após a menopausa. Avaliamos o estado

nutricional através dos dados antropométricos e composição corporal e consideramos os dados bioquímicos do perfil lipídico, proteína C-reativa (PCR), leptina e adiponectina. Como marcador dietético utilizamos o índice Inflamatório da Dieta (IID).

Antropometria e composição corporal

O peso e a altura dos participantes foram aferidos com balança tipo plataforma com estadiômetro acoplado (*Filizola* Eletrônica 300kg, São Paulo). O IMC foi calculado a partir da equação $\text{peso (kg)}/\text{altura}^2 \text{ (m)}$ e classificado de acordo com WHO. A composição corporal foi avaliada através da bioimpedância (modelo Biodynamics 310e, TBW, São Paulo). A perda de peso no grupo pós-bariátrico foi avaliada pelo cálculo $\%EWL = \text{considerando IMC ideal } 25\text{kg/m}^2$.

Consumo alimentar e IID

O consumo alimentar e IID foram avaliados na mesma semana da coleta de sangue periférico através de registro alimentar de 72h aplicado por uma nutricionista em dias não consecutivos, sendo um desses dias correspondendo ao fim de semana (sábado ou domingo). Foi utilizado um álbum fotográfico para ajudar a determinar o tamanho das porções, além de um manual de medidas padrão e caseiras.

O Índice Inflamatório da Dieta (IID) foi calculado de acordo com a metodologia proposta por Shivappa¹⁹, em colaboração com a Universidade da Carolina do Sul. O IID foi calculado para cada dia de registro alimentar e a média dos três dias foi utilizada nas análises.

Avaliação bioquímica

Amostras de sangue periférico de cada indivíduo foram coletadas por punção venosa em tubos *Vacutainer* de 5mL contendo anticoagulante EDTA. O hemograma foi avaliado em contador hematológico eletrônico de células; a Proteína C Reativa ultrasensível (CRP-us), pelo método de Imunoturbidimetria utilizando o aparelho *Image* (Beckman coulter, USA); os valores de colesterol total (TC), triglicerídeos (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), very-low density lipoprotein (VLDL) foram determinados pelo método colorimétrico enzimático.

Adiponectina e leptina foram analisadas pelo ensaio imunoenzimático ELISA conforme orientações do fabricante (R&D Systems, EUA).

Avaliação da expressão de CD36 nos monócitos

As amostras de sangue periférico fresco dos pacientes foram coletadas e 200 µL foram adicionados em tubos contendo uma combinação de anticorpos monoclonais para identificação das moléculas de superfície e incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram lisadas e fixadas em 2mL de FACS Lysing Solution (BD, EUA) por 10 minutos em temperatura ambiente ao abrigo de luz. Posteriormente, as células foram lavadas com PBS-W (PBS pH 7.4, contendo 0.5% BSA e 0.1% de azida sódica) e ao final foi adicionado 200µL de solução fixadora (10g/l de paraformaldeído, 1% de cacodilato de sódio, 6,67g/L de cloreto de sódio, pH 7,2 - reagentes SIGMA, E.U.A). As amostras contendo a suspensão celular foram utilizadas para aquisição de dados em citômetro de fluxo (FACSCanto II– BD, E.U.A.) no Laboratório de Biologia das Interações Celulares no Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Um total de 70.000 eventos foram analisados. Os dados coletados foram analisados utilizando o Software FlowJo (versão 10.6.1). As moléculas analisadas foram: CD14 (63D3), CD16 (3G8), HLA-DR (G46-6), e CD36 (CB38) conjugadas com os fluoróforos PERCP-Cy5.5, APC, FITC e APC-Cy7. A expressão de CD36 em monócitos e suas subpopulações foi medida pela intensidade média de fluorescência (MFI).

Análises Estatísticas

Os dados da caracterização da amostra foram expressos em mediana e interquartis, de acordo com distribuição não paramétrica determinada pelo teste de *Shapiro Wilk*. Dados qualitativos foram analisados utilizando o teste qui-quadrado. Para analisar a associação entre as variáveis utilizamos o coeficiente de correlação de *Spearman*. O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para determinar as diferenças entre os grupos, seguido do teste de *Dunn*. O nível de significância estatística estabelecido foi 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas no GraphPad Prism 9.4.1.

Resultados

Pacientes pré-bariátricos apresentam maior expressão de CD36 em todas as subpopulações de monócitos e maior proporção em monócitos não-clássicos

Nossos resultados não demonstraram diferenças significativas nos monócitos totais entre os grupos avaliados (Tabela 1). Por outro lado, foi possível observar maior expressão de CD36 em pacientes pré-bariátricos em comparação ao grupo pós-bariátrico em monócitos clássicos e, em comparação ao grupo controle em monócitos intermediários e não-clássicos. Outras diferenças significativas não foram observadas (Figura 1B). Observamos ainda que há diferença na proporção da expressão do receptor nas subpopulações de monócitos nos três grupos, sendo mais expresso no grupo pré-bariátrico em monócitos clássicos quando comparado aos demais grupos. (Figura 1C)

As subpopulações de monócitos e a expressão de CD36 apresentaram maior correlação com marcadores metabólicos no grupo pré-bariátrico

No grupo pré-bariátrico, monócitos clássicos se correlacionaram positivamente com peso, IMC, colesterol total, colesterol não HDL, e LDL. A expressão de CD36 nesses monócitos apresentou correlação positiva com adiponectina, MG, HDL e adiponectina, e negativa com MM. Monócitos intermediários apresentaram correlação positiva com IID, e a expressão do CD36 nessas células apresentou correlação positiva com HDL. A expressão de CD36 em monócitos não clássicos apresentou correlação positiva com MG e negativa com MM. (Figura 2) (Tabela 2)

No grupo pós-bariátrico, os monócitos intermediários se correlacionaram negativamente com idade. (Figura 2) (Tabela 2)

No grupo controle, monócitos clássicos se correlacionaram negativamente com leptina e o CD36 nesses monócitos se correlacionaram negativamente com adiponectina. Monócitos intermediários apresentaram correlação positiva com leptina e expressão do CD36 negativa com IMC. Em monócitos não-clássicos CD36 apresentou correlação negativa com adiponectina (Figura. 2) (Tabela 2)

Marcadores apresentaram diferenças significativas entre os grupos e valores

aumentados no grupo pré-bariátrico.

Os dados de composição corporal e antropometria apresentaram diferenças entre os grupos, como esperado. O grupo pré-bariátrico apresentou maiores valores nas medianas de % PEP de e % PPT, o que demonstra o sucesso terapêutico da cirurgia. A proteína C-reativa (PCR) apresentou níveis muito maiores no grupo pré-bariátrico do que nos outros dois grupos avaliados, indicando uma redução no quadro inflamatório. Quando avaliamos os marcadores metabólicos, foi possível observar níveis mais elevados de VLDL e triglicerídeos, e menores níveis de HDL no grupo pré-bariátrico quando comparado aos outros grupos. A adiponectina apresentou níveis maiores com as seguintes medianas: no grupo pré-bariátrico, seguido do grupo controle e menores níveis no grupo pós-bariátrico. (Tabela 1)

Discussão

Esse estudo observou que indivíduos do grupo pré-bariátrico apresentaram marcadores inflamatórios e lipídicos séricos mais elevados que o grupo pós-bariátrico e controle. Provavelmente devido aos indivíduos do grupo pré apresentarem mais tecido adiposo e conseqüentemente maior produção de moléculas inflamatórias. Em contrapartida, indivíduos dos demais grupos apresentam menor excesso de peso e portanto menor inflamação crônica.²⁰

Níveis mais altos de PCR em indivíduos com obesidade no pré-operatório de cirurgia bariátrica como demonstrado em nosso estudo, também foram observados por Cobeta et al, em um estudo com homens submetidos ao tratamento cirúrgico²¹. Após a cirurgia, marcadores inflamatórios, incluindo PCR, costumam apresentar melhora na maioria dos indivíduos,²² que vai de encontro aos resultados que apresentamos nesse estudo. Em indivíduos com obesidade, a cirurgia bariátrica se mostra eficiente não só para a redução de peso como para a diminuição da prevalência de comorbidades e do processo inflamatório.^{23,24}

Não observamos correlação entre o Índice Inflamatório da Dieta e marcadores bioquímicos e antropométricos. Isso pode ser devido ao fato de pacientes com obesidade passarem por acompanhamento para a promoção de mudança de hábitos alimentares e de vida, melhorando o padrão alimentar antes e depois de passarem pela cirurgia bariátrica.^{25,26}

Existem poucos dados na literatura estudos sobre a atuação do receptor CD36 nas subpopulações de monócitos em indivíduos com obesidade grave, mas dados correlatos aos que encontramos foram observados em estudos direcionados em outras doenças. Um estudo com pacientes com diabetes mellitus (DM) e aterosclerose diagnosticada demonstrou que os marcadores PCR e CD36 solúvel apresentaram diferença significativa quando comparados ao grupo controle, demonstrando que a expressão do CD36 está relacionada ao nível de inflamação,²⁷ assim como observamos no grupo pré-bariátrico do nosso estudo.

Alterações nas proporções de subpopulações de monócitos, bem como alterações nas proporções de expressão de receptores como o CD36 têm sido associadas ao aumento do risco cardiovascular.^{28,29} Na DCV os monócitos intermediários e/ou não-clássicos se mostram elevados. Devido às características funcionais e fenotípicas dessas subpopulações, essas alterações podem contribuir para a progressão da doença.³⁰ Na análise da proporção da expressão de CD36 nas subpopulações de monócitos do nosso estudo, os monócitos não-clássicos foram os mais expressos no grupo pré-bariátrico.

Marcovecchio et al. observaram que o patrulhamento de monócitos não-clássicos pode ser ativado por uma dieta ocidental rica em gordura e alimentos industrializados, e age em resposta à captação de oxLDL pelo receptor CD36.³¹ Em nosso estudo, Sendo assim, uma maior expressão do CD36 estaria relacionada a maiores níveis séricos de lipídios induzidos por uma dieta rica em gordura, aumentando a inflamação causada pelo número de macrófagos acumulados nas paredes dos vasos, precursores da placa aterosclerótica.³²⁻³⁴

Em contrapartida, uma regulação negativa de CD36 sugere um papel metabólico protetor e estaria envolvido na regulação do metabolismo.³⁵

Conclusão

A cirurgia bariátrica em indivíduos com obesidade além de ser benéfica para a perda de peso, redução de comorbidades e aumento da qualidade de vida, também poderia reduzir a expressão do receptor CD36 nas subpopulações de monócitos diminuindo o risco de formação da placa aterosclerótica.

Referências

1. D'Oria R, Genchi VA, Caccioppoli C, et al. Impact of Dysfunctional Adipose Tissue Depots on the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14296.
2. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014 Mar;149(3):275-87.
3. Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(46):e8632.
4. Estruch, R, Martínez-González, MA, Corella, D, et al. & PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine.* 2006;145(1):1–11.
5. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective 2018. [(accessed on 09 november 2022)]. Available online: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/>
6. Calder PC, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Brit J Nutr.* 2011;106(s3):S1-S78.
7. Shivappa N, et al. Designing and developing a literature-derived, population based dietary inflammatory index. *Public Health nutrition.* 2014;17(8):1689- 1696.
8. Niculescu R, Russu E, Arbănași EM, et al. Carotid Plaque Features and Inflammatory Biomarkers as Predictors of Restenosis and Mortality Following Carotid Endarterectomy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21):13934.
9. Lambert C, Preijers, FWMB, Yanikkaya Demirel, G. and Sack, U. Monocytes and Macrophages in Flow: an ESCCA Initiative on Advanced Analyses of Monocyte Lineage Using Flow Cytometry. *Cytometry Part B* 2017; 92B: 180–188
10. Ożańska, A., Szymczak, D., & Rybka, J. (2020). Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scandinavian journal of immunology*, 92(1), e12883.
11. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood, *Blood.* 2010;116(16),e74-e80.
12. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):551-565.
13. Sophie Collot-Teixeira, Juliette Martin, Chris McDermott-Roe, Robin Poston, John Louis McGregor, CD36 and macrophages in atherosclerosis, *Cardiovascular Research* , 2007;75(3):468–477.

14. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 1;320(3):C375-C391.
15. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:289645.
16. Lappalainen, J., Yeung, N., Nguyen, S. D., Jauhiainen, M., Kovanen, P. T., & Lee-Rueckert, M. (2021). Cholesterol loading suppresses the atheroinflammatory gene polarization of human macrophages induced by colony stimulating factors. *Scientific reports*. 2021;11(1):4923.
17. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2009;17(11).
18. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689–96
19. Ergun S, Ergun DD, Akinci O, Taskin HE, Simsek G, Taskin M, Uzun H. The role of laparoscopic sleeve gastrectomy on inflammatory parameters in morbidly obese patients. *J Visc Surg*. 2022;159(1):31-38
20. Cobeta P, Pariente R, Osorio A, et al. The Beneficial Changes on Inflammatory and Endothelial Biomarkers Induced by Metabolic Surgery Decreases the Carotid Intima-Media Thickness in Men. *Biomolecules*. 2022;12(12):1827.
21. Randell EW, Twells LK, Gregory DM, et al. Pre-operative and post-operative changes in CRP and other biomarkers sensitive to inflammatory status in patients with severe obesity undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Clin Biochem*. 2018;52:13-19.
23. Zhou Q, Yan P, Shi H, Yan P. Might female patients benefit more from bariatric surgery with respect to inflammation. *Front Surg*. 2022;9:890116.
24. Huang CC, Wang W, Chen RJ, et al. Predicted Coronary Heart Disease Risk Decreases in Obese Patients After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *World J Surg*. 2018;42(7):2173-2182
25. Golmohammadi M, Kheirouri S, Ebrahimzadeh Attari V, Moludi J, Sulistyowati R, Nachvak SM, Mostafaei R, Mansordehghan M. Is there any association between dietary inflammatory index and quality of life? A systematic review. *Front Nutr*. 2022;22(9):1067468.
26. Namazi N, Anjom-Shoae J, Najafi F, Ayati MH, Darbandi M, Pasdar Y. Pro-inflammatory diet, cardio-metabolic risk factors and risk of type 2 diabetes: A cross-sectional analysis using data from RaNCD cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;7;23(1):5.
27. Khaleel AA, Al-Barzinji RMGT. Soluble CD36 Concentration in Diabetic Hypertensive Patients with Coronary Atherosclerosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;68(1):109-116.

28. Williams H, Mack CD, Li SCH, Fletcher JP, Medbury HJ. Nature versus Number: Monocytes in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9119.
29. Williams H, Cassorla G, Pertsoulis N, Patel V, Vicaretti M, Marmash N, Hitos K, Fletcher JP, Medbury HJ. Human classical monocytes display unbalanced M1/M2 phenotype with increased atherosclerotic risk and presence of disease. *Int Angiol.* 2017;36(2):145-155.
30. Zhuang J, Han Y, Xu D, et al. Comparison of circulating dendritic cell and monocyte subsets at different stages of atherosclerosis: insights from optical coherence tomography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):270. Published 2017 Oct 18. doi:10.1186/s12872-017-0702-3
31. Marcovecchio PM, Thomas GD, Mikulski Z, et al. Scavenger Receptor CD36 Directs Nonclassical Monocyte Patrolling Along the Endothelium During Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(11):2043-2052.
32. Puchałowicz K, Rać ME. The Multifunctionality of CD36 in Diabetes Mellitus and Its Complications-Update in Pathogenesis, Treatment and Monitoring. *Cells.* 2020;11;9(8):1877
33. Guo MM, Huang YH, Wang FS, Chang LS, Chen KD, Kuo HC. CD36 is Associated With the Development of Coronary Artery Lesions in Patients With Kawasaki Disease. *Front Immunol.* 2022;13:790095.
34. Kim ID, Ju H, Minkler J, Jiang R, Singh A, Sharma R, Febbraio M, Cho S. Endothelial cell CD36 mediates stroke-induced brain injury via BBB dysfunction and monocyte infiltration in normal and obese conditions. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;26:271678X231154602.
35. Liang M, Guo X, Wu H, Zhong Z. Inducible co-stimulator inhibits lipid phagocytosis of human aortic smooth muscle cells by down-regulating CD36 expression. *J Thorac Dis.* 2022;14(1):147-157

Tabela 1.Características demográficas, bioquímicas e antropométricas por grupo

	Controle (n=8)	Pré (n=10)	Pós (n=13)	p value
SEXO				
HOMEM	2 (25%)	3 (30%)	1 (7,7%)	0,364
MULHER	6 (75%)	7 (70%)	12 (92,3%)	0,367
IDADE (ANOS)	39,50 (27,75 - 48)	39,5 (30,25 – 45,75)	46 (38,5 – 53)	0,360
PESO (KG)	67 (61,5 - 72,8)	167,8 (141 – 186,6)	94,2 (75,35 – 105)	<0,0001*
ALTURA (M)	1,65 (1,6 - 1,7)	1,64 (1,62 – 1,7)	1,62 (1,53 – 1,66)	0,360
IMC (KG/M²)	24,72 (23,9 - 24,9)	61,84 (51,4 – 64,1)	35,89 (30,9 – 39,5)	<0,0001*
MM (%)	72 (68 - 76,5)	50,25 (48,16 – 56,3)	62,06 (59,6 – 67,07)	0,0002*
MG (%)	28 (23,6 - 31,8)	49,75 (43,74 – 51,84)	37,94 (32,93 – 40,38)	0,0002*
PESO CIRURGIA (KG)	-	-	130 (119,5 – 140,4)	-
IMC CIRURGIA (KG/M²)	-	-	49,57 (46,37 – 54,83)	-
PEP (%)	-	-	57,1 (50,75 – 85,85)	-
PPT (%)	-	-	28,6 (24,95 – 42,9)	-
PCR (MG/L)	5 (5 - 5,1)	10,36 (7,32 – 14,5)	5 (5 – 8,9)	0,005*
COLESTEROL TOTAL (MG/L)	182 (177 – 203)	193 (149,8 – 221,8)	175 (156 – 191)	0,396
HDL (MG/L)	59 (54 – 69)	40 (37 – 52,5)	58 (51 – 68)	0,014*
VLDL (MG/L)	19,5 (9,3 – 21,5)	32,5 (22,8 – 44)	19 (14 – 23,5)	0,004*
NÃO HDL	123,5 (101,7 – 135,5)	152,4 (106,2 – 167,8)	117,9 (94,7 – 136,8)	0,189
TRIGLICERÍDEOS (MG/L)	95 (51 – 107)	163(114,3 – 218,8)	95 (70,5 – 116,5)	0,003*
LDL (MG/L)	103,7 (92,3 – 114,5)	117,3 (79,7 – 138,4)	101,1 (74,5 – 120,4)	0,467
ADIPONECTINA (PG/ML)	1903 (1364 – 2552)	2295 (1940 – 2490)	1552 (1371 – 1963)	0,049*
MONÓCITOS TOTAIS (%)	6,04 (3,518 – 7,475)	5,985 (5,165 – 8,058)	7,17 (3,55 – 9,185)	0,793
MONÓCITOS CLÁSSICOS(%)	82,85 (75,2 -92,2)	79,65 (47,48 – 88,5)	73,9 (59,65 – 89,95)	0,305
CD36-CLÁSSICOS (MFI)	24,85 (14,23 – 43,83)	51,55 (34,65 – 508,3)	16,7 (14,95 – 35)	0,015
MONÓCITOS INTERMEDIÁRIOS (%)	6,525 (3,718 – 10,42)	2,875 (1,643 – 6,72)	5,2 (2,465 – 9,025)	0,250
CD36-INTERMEDIÁRIOS (MFI)	21,85 (13,9 – 23,18)	53,75 (36,4 – 64,95)	28,1 (13,4 – 50,25)	0,013*
MONOCITOS NÃO CLÁSSICOS (%)	6,76 (2,563 – 8,76)	6,165 (2,928 – 13,76)	7,52 (2,35 – 17,75)	0,395

CD36-NÃO CLÁSSICOS (MFI)	20,1 (15,58 – 37,25)	120,5 (51,3 – 531,5)	21,3 (16,75 – 110,3)	0,011*
DII	0,65 (-0,43 – 1,11)	1,05 (0,23 – 1,93)	0,55 (-0,14 – 0,85)	0,442

IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína c-reativa; PEP: perda de excesso de peso; PPT: perda de peso total; HDL: high density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IID: índice inflamatório da dieta.

Tabela 2. Correlação de *Spearman* entre marcadores, monócitos e expressão de CD36

	Monócitos Totais	Monócitos Clássicos	CD36 Clássicos	Monócitos Intermediário s	CD36 Intermediários	Monócitos Não clássicos	CD36 Não Clássicos	
	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	<i>r</i> (p value)	
Controle	IDADE	-0,708 (0.061)	0,024 (0.097)	0,464 (0.257)	0,024 (0.977)	-0,098 (0.832)	-0,024 (0.977)	0,320 (0.455)
	PESO	0,500 (0.216)	0,095 (0.840)	-0,500 (0.216)	0,190 (0.665)	-0,333 (0.428)	-0,262 (0.536)	-0,120 (0.793)
	ALTURA	0,482 (0.233)	0,410 (0.318)	-0,494 (0.215)	-0,120 (0.783)	-0,084 (0.852)	-0,482 (0.233)	-0,100 (0.827)
	IMC	0,095 (0.840)	-0,238 (0.582)	-0,286 (0.501)	0,600 (0.132)	-0,738 (0.046)*	-0,024 (0.977)	-0,071 (0.882)
	MASSA MAGRA	0,524 (0.197)	0,381 (0.360)	-0,595 (0.132)	-0,310 (0.462)	-0,143 (0.752)	-0,240 (0.582)	-0,333 (0.428)
	MASSA GORDA	-0,524 (0.197)	-0,381 (0.360)	0,596 (0.132)	0,310 (0.462)	0,143 (0.752)	0,240 (0.582)	0,333 (0.428)
	PCR	-0,131 (1.000)	0,393 (0.667)	0,131 (1.000)	0,393 (0.667)	-0,393 (0.667)	-0,655 (0.333)	0,393 (0.667)
	COLESTEROL TOTAL	-0,571 (0.200)	-0,036 (0.963)	0,571 (0.200)	0,321 (0.498)	-0,036 (0.963)	0,071 (0.906)	0,357 (0.444)
	HDL	0 (1.000)	-0,430 (0.354)	-0,214 (0.662)	0,107 (0.840)	-0,071 (0.906)	0,714 (0.088)	-0,679 (0.110)
	VLDL	-0,406 (0.433)	0,580 (0.233)	0,580 (0.233)	-0,116 (0.839)	0,290 (0.600)	-0,550 (0.272)	0,551 (0.272)
	NÃO HDL	-0,314 (0.564)	0,543 (0.354)	0,486 (0.365)	-0,085 (0.919)	0,257 (0.658)	-0,486 (0.356)	0,429 (0.419)
	TRIGLICERIDEOS	-0,321 (0.498)	0,429 (0.297)	0,571 (0.200)	-0,107 (0.840)	0,357 (0.444)	-0,429 (0.354)	0,643 (0.139)
	LDL	-0,314 (0.564)	0,543 (0.132)	0,486 (0.365)	-0,086 (0.919)	0,257 (0.658)	-0,486 (0.356)	0,429 (0.419)
	ADIPONECTINA	0,714 (0.058)	-0,595 (0.132)	-0,762 (0.037)*	0,428 (0.299)	-0,262 (0.536)	0,620 (0.115)	-0,905 (0.005)*
	LEPTINA	-0,214 (0.619)	-0,762 (0.037)*	0,071 (0.882)	0,905 (0.005)*	-0,480 (0.243)	0,571 (0.151)	-0,190 (0.665)
	IID	-0,667 (0.083)	0,167 (0.703)	0,690 (0.935)	-0,048 (0.935)	0,333 (0.428)	-0,286 (0.501)	0,667 (0.083)
Pré	IDADE	-0,152 (0.682)	-0,432 (0.212)	-0,770 (0.013)*	0,151 (0.682)	-0,524 (0.197)	-0,055 (0.892)	-0,649 (0.049)*
	PESO	-0,576 (0.088)	0,744 (0.017)*	-0,176 (0.632)	0,115 (0.759)	-0,452 (0.267)	-0,310 (0.387)	-0,120 (0.750)
	ALTURA	-0,237 (0.507)	0,058 (0.873)	-0,705 (0.027)	0,286 (0.420)	-0,857 (0.011)*	-0,225 (0.529)	-0,584 (0.082)
	IMC	-0,467 (0.179)	0,823 (0.005)*	0,394 (0.263)	-0,134 (0.070)	-0,071 (0.882)	-0,212 (0.560)	0,406 (0.247)
	MASSA MAGRA	-0,067 (0.865)	-0,427 (0.219)	-0,794 (0.009)*	0,248 (0.492)	-0,690 (0.069)	0,030 (0.946)	-0,673 (0.039)*
	MASSA GORDA	0,067 (0.865)	0,427 (0.219)	0,794 (0.009)*	-0,248 (0.492)	0,690 (0.069)	-0,030 (0.946)	0,673 (0.039)*
	PCR	0,429 (0.299)	0,133 (0.756)	0,571 (0.151)	-0,310 (0.462)	-0,086 (0.919)	0,191 (0.665)	0,310 (0.462)
	COLESTEROL TOTAL	-0,358 (0.313)	0,750 (0.016)*	0,224 (0.537)	-0,224 (0.537)	-0,071 (0.882)	-0,552 (0.105)	0,067 (0.865)
	HDL	0,299 (0.399)	0,153 (0.689)	0,817 (0.006)*	-0,550 (0.104)	0,795 (0.023)*	-0,341 (0.332)	0,585 (0.080)
	VLDL	-0,328 (0.353)	0,1438 (0.689)	-0,371 (0.289)	0,128 (0.725)	-0,204 (0.630)	-0,055 (0.884)	-0,444 (0.199)
	NÃO HDL	-0,540 (0.114)	0,720 (0.023)*	0,091 (0.811)	-0,188 (0.607)	-0,048 (0.935)	-0,455 (0.191)	0,030 (0.946)
	TRIGLICERIDEOS	-0,328 (0.353)	0,144 (0.689)	-0,3701 (0.289)	0,128 (0.725)	-0,204 (0.630)	-0,055 (0.884)	-0,444 (0.199)
	LDL	-0,527 (0.123)	0,787 (0.009)*	0,103 (0.785)	-0,054 (0.892)	-0,262 (0.536)	-0,406 (0.247)	0,188 (0.607)
	ADIPONECTINA	0,527 (0.123)	-0,122 (0.737)	0,794 (0.009)*	-0,455 (0.191)	0,786 (0.028)*	-0,120 (0.759)	0,520 (0.133)
	LEPTINA	0,248 (0.492)	-0,256 (0.472)	0,394 (0.263)	-0,345 (0.330)	0,595 (0.132)	0,128 (0.733)	0,250 (0.492)
	IID	0,219 (0.542)	-0,391 (0.260)	-0,620 (0.061)	0,689 (0.033)*	-0,571 (0.151)	0,356 (0.307)	-0,340 (0.334)

Pós	IDADE	0,055 (0.859)	0,450 (0.124)	-0,191 (0.530)	-0,643 (0.020)	-0,387 (0.191)	-0,180 (0.554)	-0,536 (0.062)
	PESO	-0,137 (0.656)	-0,126 (0.683)	-0,149 (0.630)	0,176 (0.566)	-0,126 (0.683)	0,335 (0.263)	-0,060 (0.849)
	ALTURA	-0,446 (0.127)	-0,022 (0.946)	-0,215 (0.478)	0,295 (0.326)	-0,209 (0.489)	0,019 (0.953)	-0,066 (0.831)
	IMC	0,050 (0.878)	-0,082 (0.793)	0,038 (0.906)	0,033 (0.920)	0,066 (0.835)	0,319 (0.289)	0,055 (0.863)
	MASSA MAGRA	-0,060 (0.849)	-0,390 (0.189)	-0,302 (0.315)	0,550 (0.055)	-0,137 (0.656)	0,044 (0.892)	0,126 (0.683)
	MASSA GORDA	0,060 (0.849)	0,390 (0.189)	0,302 (0.315)	-0,550 (0.055)	0,137 (0.656)	-0,044 (0.892)	-0,126 (0.683)
	PESO CIRURGIA	-0,333 (0.385)	0,167 (0.678)	0,066 (0.880)	0,167 (0.678)	0,017 (0.982)	-0,183 (0.644)	0,067 (0.880)
	IMC CIRURGIA	0,357 (0.389)	0,380 (0.360)	0,048 (0.935)	-0,381 (0.360)	-0,095 (0.840)	-0,262 (0.536)	-0,190 (0.665)
	PEP	0,033 (0.948)	0,083 (0.843)	-0,233 (0.552)	0,183 (0.644)	-0,083 (0.843)	-0,383 (0.313)	0 (1.000)
	PPT	0,117 (0.776)	0,383 (0.313)	-0,316 (0.410)	-0,117 (0.776)	-0,283 (0.463)	-0,633 (0.076)	-0,200 (0.613)
	PCR	-0,184 (0.608)	0,423 (0.223)	0,321 (0.362)	-0,546 (0.107)	0,294 (0.407)	-0,212 (0.556)	0,014 (0.977)
	COLESTEROL TOTAL	0,100 (0.747)	0,028 (0.931)	0,220 (0.467)	0,132 (0.665)	0,173 (0.569)	-0,187 (0.538)	0,506 (0.080)
	HDL	0,309 (0.303)	0,370 (0.214)	-0,102 (0.739)	-0,121 (0.692)	0,061 (0.845)	-0,390 (0.193)	0,019 (0.953)
	VLDL	-0,002 (0.996)	0,092 (0.766)	0,130 (0.669)	0,139 (0.649)	0,097 (0.752)	0,031 (0.923)	-0,044 (0.887)
	NÃO HDL	0,055 (0.863)	-0,165 (0.591)	0,104 (0.737)	0,220 (0.470)	0,033 (0.920)	0,077 (0.806)	0,374 (0.209)
	TRIGLICERIDEOS	-0,019 (0.853)	0,028 (0.931)	0,141 (0.645)	0,182 (0.549)	0,113 (0.712)	0,091 (0.767)	-0,036 (0.909)
	LDL	0,148 (0.630)	-0,209 (0.493)	0,165 (0.591)	0,170 (0.579)	0,115 (0.710)	0,082 (0.793)	0,456 (0.120)
	ADIPONECTINA	-0,082 (0.793)	-0,0110 (0.978)	0,154 (0.617)	-0,104 (0.737)	0,011 (0.978)	0,297 (0.325)	0,011 (0.978)
	LEPTINA	-0,087 (0.778)	-0,033 (0.920)	-0,352 (0.239)	0,022 (0.949)	-0,363 (0.224)	0,379 (0.202)	-0,275 (0.363)
	IID	-0,472 (0.106)	0,440 (0.135)	-0,401 (0.176)	-0,258 (0.176)	-0,330 (0.271)	-0,187 (0.541)	-0,527 (0.067)

IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína c-reativa; PEP: perda de excesso de peso; PPT: perda de peso total; HDL: high density lipoprotein; VLDL: very low density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; IID: índice inflamatório da dieta.

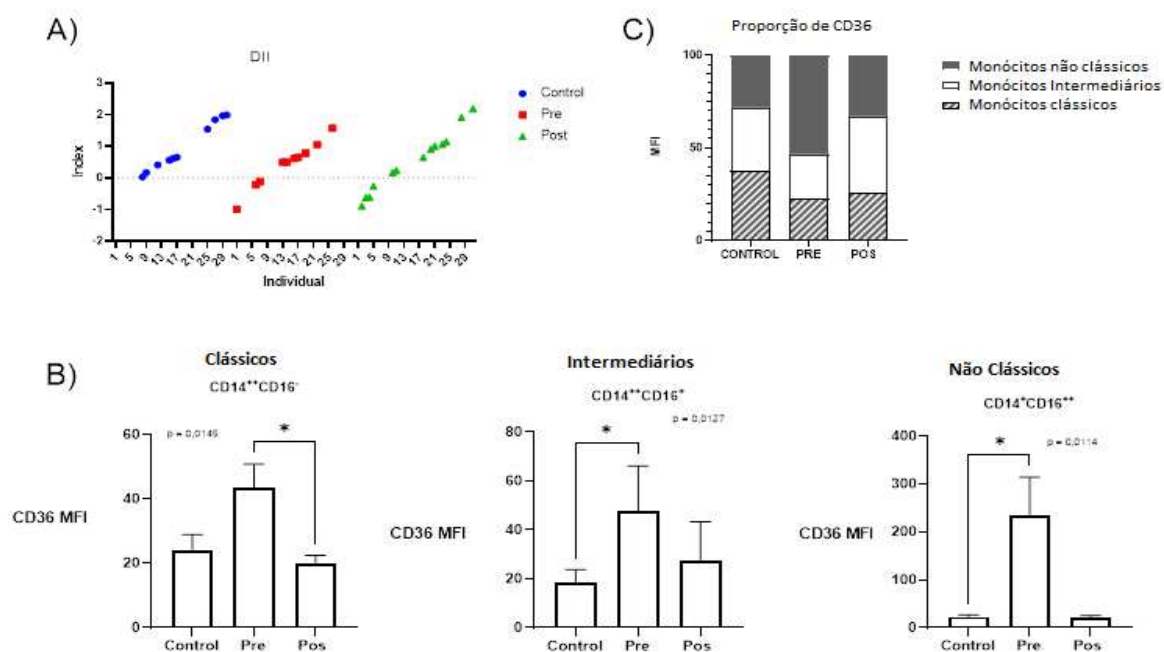


Figura 1. A) Índice Inflamatório da Dieta por grupo. B) Expressão do CD36 por subpopulação de monócito em cada grupo. C) Proporção de CD36 por subpopulação de monócitos em cada grupo.

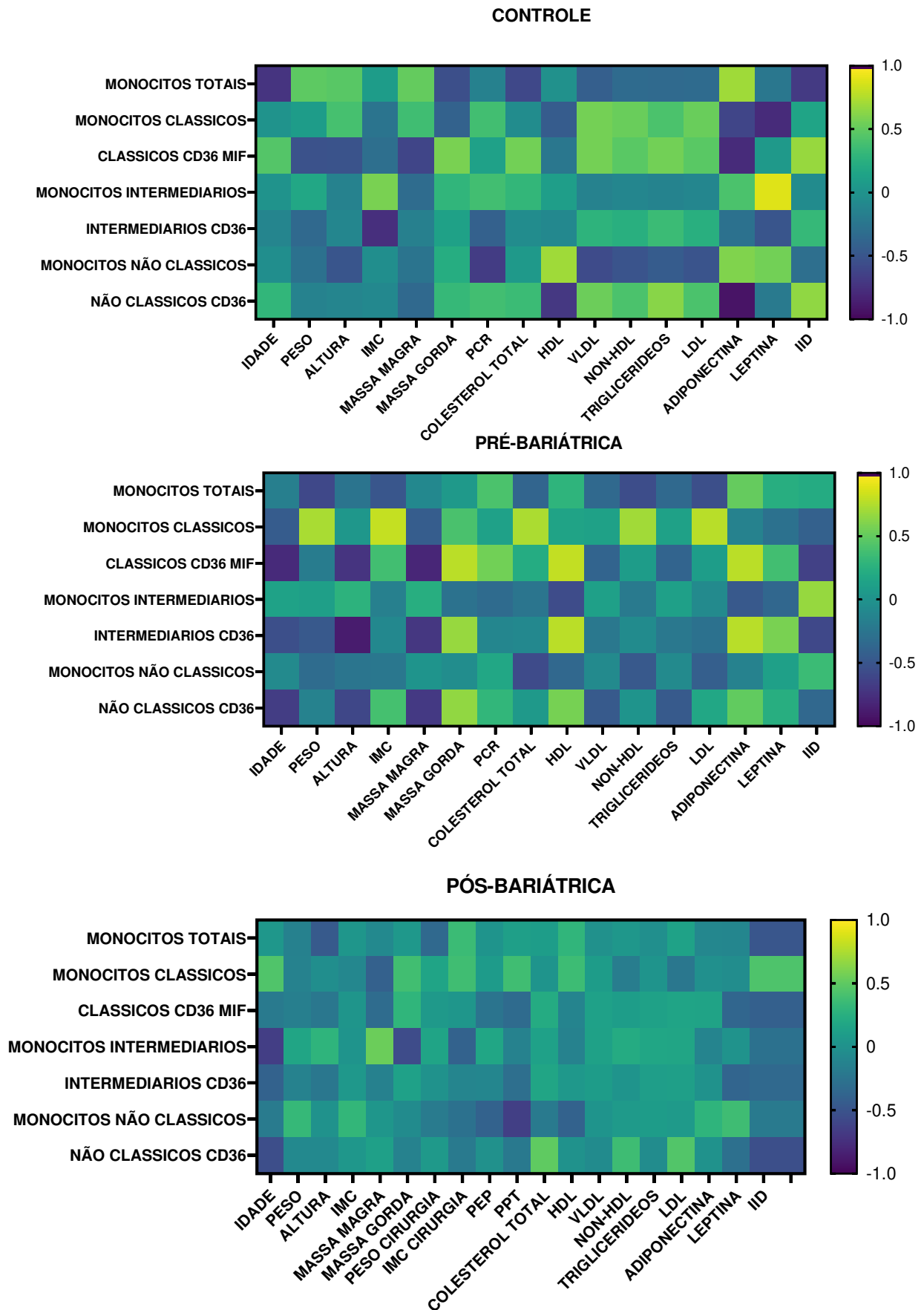


Figura 2. Heatmaps da correlação de *Spearman* entre marcadores, monócitos e expressão de CD36 por grupo.

5. CONCLUSÕES GERAIS

Observamos em nosso estudo que o grupo pré-bariátrico apresentou marcadores bioquímicos e antropométricos com níveis elevados quando comparado aos grupos pós-bariátrico e controle. Esse resultado era esperado devido aos diferentes graus de inflamação entre os grupos.

A frequência de monócitos totais, clássicos, intermediários e não-clássicos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, porém a expressão de CD36 foi maior em todas as subpopulações no grupo pré-bariátrico. A maior proporção dessa expressão foi nos monócitos não-clássicos, o que poderia indicar de que a expressão de CD36 está relacionada à ativação desses monócitos.

A menor expressão de CD36 em todas as subpopulações de monócitos no grupo pós-bariátrico demonstra que a cirurgia bariátrica pode ser benéfica não só na perda de peso e aumento na qualidade de vida, mas também na redução de receptores de oxLDL, diminuindo o risco de desenvolvimento e progressão da aterosclerose após a cirurgia e contribuindo para o sucesso terapêutico da mesma.

ANEXO - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Pesquisador: JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45251215.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.966.953

Apresentação do Projeto:

"Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica."

O projeto de pesquisa tem como foco de investigação a caracterização de marcadores da resposta imune inata e adaptativa em pacientes obesos pré e pós-operatório para cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG). A presente proposta tem por objetivo estudar o perfil lipídico, glicídico e hepático, presença de adipocinas, citocinas e quimiocinas plasmáticas, resistência à insulina, expressão de moléculas de sinalização intracelular e fatores de transcrição, bem como do perfil fenotípico e funcional de células do sangue periférico de indivíduos obesos pré cirúrgicos e acompanhar a evolução (possíveis alterações) desses parâmetros no pós-operatório (3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 e 60 meses). Assim será possível testar a associação entre o perfil imunológico e os parâmetros clínicos, nutricionais e laboratoriais em indivíduos obesos no pré e pós-cirúrgicos. As metodologias a serem utilizadas serão: 1) atendimento nutricional dos indivíduos no ambulatório para caracterização do estado nutricional e avaliação dietética; 2) dosagens sanguíneas de marcadores bioquímicos, hormonais e cardiovasculares; 3) dosagens celulares e moleculares de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Adm SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.968.953

marcadores imunológicos; 4) análise estatística dos dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Caracterizar os marcadores solúveis e celulares da resposta imune inata e adaptativa em indivíduos obesos pré e pós-cirúrgicos para cirurgia bariátrica, atendidos no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG).

Objetivos Secundários:

- Realizar a avaliação antropométrica dos participantes do estudo;
- Aplicar o Recordatório Quantitativo de Frequência Alimentar (QQFA);
- Verificar o perfil lipídico, glicídico e hepático, através das dosagens de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos, glicemia de jejum, TGO, TGP, gama GT, hemograma completo e ácido úrico;-Realizar as dosagens de TSH, T4 livre, Cortisol, Insulina, IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina -1);
- Avaliar os marcadores de inflamação crônica da obesidade com risco aterosclerótico: proteína C reativa ultra-sensível, homocisteína, leptina e adiponectina;
- Determinar a resistência insulínica através do cálculo do HOMA (Homeostasis model assesment of insulin resistance);
- Avaliar o perfil fenotípico de monócitos e neutrófilos do sangue periférico dos participantes através da expressão dos receptores do Tipo Toll (TLR-2, 4), CD36, HLA-DR, CD80, CD86, CD16, CD56, CD40, CCR2, CXCR4, CCR5, das citocinas IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- e TGF- e das metaloproteinases (MMP-2, MMP9, MMP-14)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente avaliados de acordo com o parecer Nº 1.160.903 datado em 28/07/2015

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4582

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.066.953

Riscos: Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada), como qualquer outra coleta de sangue que você já possa ter feito no passado. Para minimizar, contamos com um profissional especializado e treinado neste procedimento, que tomará todas as precauções possíveis para que você não sinta nada. Além disso, toda a coleta de sangue será realizada com materiais descartáveis para que não haja risco de contaminação.

Benefícios: Ao final desse projeto esperamos contribuir para:

- entender o papel das células da imunidade inata e adaptativa, seus receptores e mediadores no monitoramento e acompanhamento da evolução clínica de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos;
- compreender a importância das moléculas de sinalização intracelular e fatores de transcrição associados aos inflamatórios de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos;
- correlacionar os marcadores estudados com o monitoramento e acompanhamento da evolução clínica de indivíduos obesos pré e pós cirúrgicos.

O cumprimento das metas deste projeto proporcionará uma maior possibilidade de estratégias de possíveis intervenções terapêuticas, com potencial benefício para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores vem por meio deste informar que: "No decorrer do andamento inicial do estudo sentiu-se necessidade de ter um grupo controle de indivíduos saudáveis para comparação de resultados bioquímicos e também de realizar um estudo dos prontuários dos indivíduos atendidos no ambulatório, para coleta de dados anterior ao atendimento."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequadamente listados de acordo com o parecer Nº 1.160.903 datado em 28/07/2015

- Projeto de pesquisa em anexo
- Folha de rosto assinada pelo Diretor do Instituto de Ciências Biológicas
- Parecer pela Câmara do Departamento de Bioquímica e Imunologia
- Registro na Diretoria de Ensino e Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFMG.
- TCLE em forma de convite e em linguagem acessível

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.966.953

- carta de anuência da Unidade Funcional Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG)

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa intitulado: "Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.", sob a responsabilidade da pesquisadora JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_864541 E1.pdf	16/02/2017 16:03:38		Aceito
Outros	CONTROLE.pdf	16/02/2017 15:54:15	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Outros	Emenda.pdf	16/02/2017 15:45:31	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Novo.pdf	16/02/2017 15:43:46	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Folha de Rosto	Diretor.pdf	16/02/2017 15:37:24	Carla de Oliveira Barbosa Rosa	Aceito
Outros	Documento Instituto Alfa.pdf	04/07/2015 16:37:33		Aceito
Parecer Anterior	Parecer consubstancia camara departamental ICB.pdf	05/05/2015 11:20:51		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carla III.pdf	29/04/2015 14:47:36		Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 1.966.353

Declaração de Pesquisadores	carla II.pdf	29/04/2015 14:47:12		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO DE COMPROMISSO II.pdf	28/04/2015 19:04:33		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo de compromisso I.pdf	28/04/2015 19:03:51		Aceito
Parecer Anterior	documento III.jpg	28/04/2015 18:59:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto COEP.pdf	28/04/2015 18:57:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO CORRETO (1).pdf	28/04/2015 18:57:15		Aceito
Outros	45251215parece.pdf	15/03/2017 19:00:36	Vivian Resende	Aceito
Outros	45251215aprovacao.pdf	15/03/2017 19:02:05	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Março de 2017

**Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad-Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos você a participar do estudo “Caracterização de marcadores da imunidade inata e adaptativa para monitoramento e acompanhamento da evolução clínica em obesos no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica”, onde avaliaremos moléculas que as células do sistema imunológico expressam e secretam quando o indivíduo está obeso e como o organismo reage após a cirurgia de redução de estômago. Para tal, você deverá comparecer as consultas de rotina no ambulatório da Equipe de Terapia Nutricional da Obesidade Grave (ETNO), do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, e autorizar a coleta para o exame de sangue, a realização de avaliação nutricional, além de responder questionários específicos sobre sua alimentação e estado de saúde. Essas análises serão realizadas uma vez antes da cirurgia e nos 3º, 6º, 9º, 12º, 24º, 36º, 48º e 60º meses após a realização da cirurgia. Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada), como qualquer outra coleta de sangue que você já possa ter feito no passado. Para minimizar, contaremos com um profissional especializado e treinado neste procedimento, que tomará todas as precauções possíveis para que você não sinta nada. Além disso, toda a coleta de sangue será realizada com materiais descartáveis para que não haja risco de contaminação.

Os questionários serão aplicados no consultório do Hospital das Clínicas, de modo individual. Caso você se sinta constrangido com alguma pergunta, você pode optar por não a responder e passar para a seguinte. As outras medidas não causem risco em potencial, pois são técnicas não invasivas. Para minimizar qualquer risco e/ou desconforto, todos os procedimentos serão realizados por profissionais treinados, em ambiente tranquilo e adequado, utilizando-se técnicas padronizadas na literatura científica.

Você receberá os resultados de avaliação nutricional e dos exames de sangue realizados com as devidas orientações nutricionais e/ou encaminhamento para o seu médico, caso necessário.

As amostras de sangue e questionários coletados no presente estudo serão guardadas até 5 anos e utilizados em projetos de doutorado, de mestrado e pós-doutorado que abordarão o tema sobre o comportamento da resposta imune inata e adaptativa no período pré e pós-operatório de cirurgia de redução do estômago. Os

resultados desse estudo serão apresentados, comunicados e/ou publicados no meio científico, mas sempre preservando a sua confidencialidade e privacidade.

Você não terá nenhum gasto por sua participação nesse estudo, ao mesmo tempo em que não receberá nenhum tipo de remuneração. Você poderá se recusar a participar ou sair do estudo a qualquer momento depois de dar o seu consentimento, e esta atitude não lhe trará penalização nem prejuízos ao tratamento a que está sendo submetido nessa instituição. Em qualquer momento você poderá fazer perguntas sobre o estudo e esclarecer dúvidas. Você poderá entrar em contato com as pesquisadoras Carla de Oliveira Barbosa Rosa ou Izabella Bianca Magalhães Costa e/ou a coordenadora do projeto, profa Dra Jacqueline Isaura Alvarez Leite, para essa finalidade pelos telefones: (31) 25261134, (31) 992744550 ou (31) 34092652, e pelos e-mails: carla.rosa@ufv.br; izabellabmcosta@gmail.com; jalvarezleite@gmail.com, ou ainda pelos telefones dos outros membros da equipe listados no final deste termo.

Ao assinar esse documento, confirmo que me foi explicado o objetivo, os procedimentos aos quais serei submetido, os riscos e benefícios potenciais que eu posso experimentar, e os possíveis destinos dos resultados que serão obtidos neste estudo. Declaro que li ou foi lido para mim o presente termo e que entendi as informações acima. Tive oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas, ficando em meu poder uma cópia do termo assinado por mim. Ainda, em caso de dúvidas não esclarecidas de maneira adequada pelo pesquisador responsável, fui esclarecido (a) que posso buscar auxílio junto ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado à Avenida Antônio Carlos 667, Unidade Administrativa II, 2º andar, campus Pampulha ou pelo telefone (31) 34094502 ou ainda pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br. Este termo está de acordo com a resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e foi redigido em duas vias.

Portanto assino e dou meu consentimento para participar voluntariamente deste estudo. Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO DA PESQUISA

Nome:

Telefone:

Celular:

E-mail:

Endereço:

Carla de Oliveira Barbosa Rosa
Pesquisadora (31) 99818502

Izabella Bianca Magalhães Costa
Pesquisadora (31) 992744550

Profa Dra Jacqueline Isaura Alvarez Leite
Coordenadora do projeto/UFMG/ (31) 34092652 Profa ICB/UFMG

Voluntário

APÊNDICE B – Questionário de Anamnese

RETORNO: Pré-Op [] Pós-Op []

Nome: _____ **Data**

atual: ____/____/____ **Data da Cirurgia:** ____/____/____ **Retorno de:** _____

1. Queixas:

--

2. Medicação atual (medicamentos e posologia):

--

3. Exames alterados? Quais?

--

Atividade Física: ☐ Sim ☐ Não

4. Exame: PA: ____/____

Edema ☐ Mucosa corada? ☐ Cicatriz cirúrgica? ☐ Dermatites ☐ Varizes ☐

5. Bioimpedância: Altura ____ Peso cirurgia ____ IMC cirurgia ____ Peso atual: ____
Peso ideal: ____ IMC atual ____

Excesso de peso	%PEP	M Gorda (%)	M Gorda (kg)
TMB	Resistência	Reatância	M Magra (kg)
Água total	Água extracelular	Água intracelular	M Magra (%)

6. Conduta Nutricional:

--

7. Recordatório 24 horas

Café da Manhã	Colação
Almoço	Jantar
Lanche	Ceia

8. Orientações Nutricionais:

--

APÊNDICE C – Formulário de Registro Alimentar

Registro Alimentar Data: ____/____/____

Refeições

Alimento

Medida Caseira

Desjejum

Horário:

Colação**Horário:*****Almoço*****Horário:*****Lanche da Tarde*****Horário:*****Jantar*****Horário:*****Ceia*****Horário:**