



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CAMILA SARTOR SPIVAKOSKI

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
NEOPTERINA, E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E METABÓLICOS EM
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE**

FLORIANÓPOLIS

2023

CAMILA SARTOR SPIVAKOSKI

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
NEOPTERINA, E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E METABÓLICOS EM
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador(a): Profa. Dra. Alexandra Susana Latini
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Fernando Ronsoni

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Spivakoski, Camila Sartor

Efeito da cirurgia bariátrica nos níveis plasmáticos de neopterinina, e parâmetros antropométricos e metabólicos em indivíduos com obesidade / Camila Sartor Spivakoski ; orientadora, Alexandra Susana Latini, coorientador, Marcelo Fernando Ronsoni, 2023.

49 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. obesidade. 3. neopterinina. 4. cirurgia bariátrica. I. Latini, Alexandra Susana. II. Ronsoni, Marcelo Fernando. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV. Título.

Camila Sartor Spivakoski

Título: Efeito da cirurgia bariátrica sobre os níveis plasmáticos de neopterina, e parâmetros antropométricos e metabólicos em indivíduos com obesidade.

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 02 de maio de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Dr.(a) Mariana Costa Silva Valente

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Dr.(a) Rose Marie Mueller Linhares

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof.(a) Dr.(a) Alexandra Susana Latini
Orientador(a)

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha orientadora, Profa. Dra. Alexandra Susana Latini e ao meu coorientador, Prof. Dr. Marcelo Fernando Ronsoni, referências e exemplos de profissionais, pela disponibilidade e dedicação em me auxiliarem no desenvolvimento dessa dissertação.

À prof. Dra. Simone van de Sande-Lee e ao prof. Dr. Alexandre Hohl, igualmente exemplos, por toda a ajuda também dispensada.

À equipe da Endocrinologia e Metabologia do HU-UFSC, pela amizade, paciência e auxílio, desde o período de coletas, até a produção desse trabalho. Aproveito também para estender esse agradecimento a toda a equipe do laboratório do HU-UFSC, que sempre foram muito solícitos nas coletas laboratoriais, além da equipe do LABOX, em especial ao colega Hugo Guilherme Tolentino, o qual foi essencial para que as análises acontecessem.

Aos meus amados pais, Sérgio e Lorimar, e à minha irmã Ana Claudia, por todo o incentivo e por permitirem, com muita abdicção, que eu chegasse até aqui.

E por fim, ao meu esposo, Marcel, meu parceiro de vida, que tornou tudo mais leve, permitindo que eu me focasse no processo de desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A obesidade está associada a um estado inflamatório de baixo grau persistente, com aumento da produção de diversos marcadores. A neopterinina, uma pterina solúvel produzida por meio da ativação da imunidade inata, tem sido empregada como marcador sensível de inflamação. No entanto, existe pouca informação sobre sua relação com obesidade e perda de peso pós cirurgia bariátrica.

Objetivos: Avaliar, de forma evolutiva, o valor de neopterinina sérica e outros marcadores inflamatórios clássicos em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica.

Métodos: Estudo longitudinal, que acompanhou indivíduos com obesidade grau 3 ou grau 2 com comorbidades associadas submetidos a cirurgia bariátrica no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de fevereiro de 2021 a novembro de 2022. Dados antropométricos e bioquímicos foram analisados e comparados no período pré-operatório (análise 1) e após 12 meses (análise 2) do procedimento cirúrgico.

Resultados: Foram incluídos 47 indivíduos na amostra final da análise 1, com média de idade de $46,2 \pm 10,0$ anos, sendo 78,7% do sexo feminino, e com mediana de índice de massa corporal (IMC) de $44,4 \pm 6,2$ kg/m². Nesta amostra, a mediana do valor de neopterinina sérica foi de $7,6 \pm 5,7$ nmol/L. Na análise 2, foram avaliados 20 indivíduos 12 meses após a cirurgia. Neste grupo, observou-se uma redução estatisticamente significativa nos níveis de neopterinina ($5,2 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 0,6$ nmol/L, $p=0,044$), proteína C-reativa (PCR) ($11,3 \pm 10,7$ vs. $1,1 \pm 0,7$ mg/L, $p=0,01$), IMC ($44,8 \pm 4,4$ vs. $30,6 \pm 3,9$ kg/m², $<0,01$) e no modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) ($5,6 \pm 6,4$ vs. $1,1 \pm 0,5$, $p<0,01$). Não houve diferença nos níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS). Também, identificou-se correlação positiva e estatisticamente significativa entre a variação de IMC e variação de neopterinina ao final do primeiro ano ($r=0,455$, $p=0,044$) e não houve correlação identificada com as variações de PCR e VHS. **Conclusão:** Os resultados evidenciam redução nos níveis dos marcadores inflamatórios associados a perda de peso em indivíduos com obesidade e correlação positiva entre a variação da perda de peso e a redução dos valores de neopterinina sérica. Desta forma, destaca-se o potencial uso futuro desse marcador no acompanhamento da regressão do processo inflamatório em pacientes com obesidade e submetidos a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: obesidade; cirurgia bariátrica; neopterinina.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is associated with a persistent low-grade inflammatory state, with increased production of various markers. Neopterin, a soluble pteridine produced by activation of innate immunity, has been used as a sensitive marker of inflammation. However, there is little information on its relationship with obesity and post-bariatric surgery weight loss. **Objectives:** To evaluate the evolutionary value of serum neopterin and other classical inflammatory markers in individuals undergoing bariatric surgery. **Methods:** Longitudinal study that followed individuals with grade 3 or grade 2 obesity with associated comorbidities undergoing bariatric surgery at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina from February 2021 to November 2022. Anthropometric and biochemical data were analyzed and compared in the preoperative period (analysis 1) and after 12 months (analysis 2) of the surgical procedure. **Results:** Forty-seven individuals were included in the final sample of analysis 1, with a mean age of 46.2 ± 10.0 years, 78.7% of whom were female, and a median body mass index (BMI) of 44.4 ± 6.2 kg/m². In this sample, the median serum neopterin level was 7.6 ± 5.7 nmol/L. In analysis 2, 20 individuals were evaluated 12 months after surgery. In this group, there was a statistically significant reduction in neopterin levels (5.2 ± 1.2 vs. 1.2 ± 0.6 nmol/L, $p=0.044$), C-reactive protein (CRP) (11.3 ± 10.7 vs. 1.1 ± 0.7 mg/L, $p=0.01$), BMI (44.8 ± 4.4 vs. 30.6 ± 3.9 kg/m², <0.01), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (5.6 ± 6.4 vs. 1.1 ± 0.5 , $p<0.01$). There was no difference in erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels. Also, a positive and statistically significant correlation was identified between the variation in BMI and the variation in neopterin at the end of the first year ($r=0.455$, $p=0.044$), and no correlation was identified with variations in CRP and ESR. **Conclusion:** The results demonstrate a reduction in inflammatory markers associated with weight loss in individuals with obesity and a positive correlation between the variation in weight loss and the reduction in serum neopterin values. Thus, the potential future use of this marker in monitoring the regression of the inflammatory process in patients with obesity and undergoing bariatric surgery is highlighted.

Keywords: obesity; bariatric surgery; neopterin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Biossíntese da Tetrahydrobiopterina.....	16
Figura 2. Fluxograma do estudo.....	20
Figura 3. Correlação entre a variação de IMC e as variações de massa corporal e da neopterinina sérica.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas dos participantes do estudo submetidos a cirurgia bariátrica.....	22
Tabela 2. Comparação das variáveis antropométricas e bioquímicas nos participantes submetidos a cirurgia bariátrica.....	24
Tabela 3. Correlação entre a variação do IMC pré e pós-cirúrgico e as demais variáveis.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BH4	Tetrahidrobiopterina
COVID-19	Doença do coronavírus 19
DGHNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
Ebserh	Empresa Nacional de Serviços Hospitalares
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio imunoenzimático
FA	Fosfatasa alcalina
FGF-21	Fator de crescimento de fibroblastos – 21
GGT	Gamaglutamil-transferase
GTP	Guanosina trifosfato
GTPCH	Guanosina trifosfato-ciclo-hidroxilase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo da avaliação da homeostase da resistência à insulina
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HU	Hospital Universitário
IF- γ	Interferon gama
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
Kg/m ²	Kilogramas por metro quadrado
LABOX	Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína de quimioatração de monócitos
Mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/L	Miligrama por litro
mm/H	Milímetros por hora
ng/mL	Nanograma por mililitros

nmol/L	Nanomol por litro
PCR	Proteína C reativa
RIA	Radioimunoensaio
SAHOS	Síndrome da apneia e hipopneia do Sono
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
STP	Siapterina redutase
T4 livre	Tiroxina livre
TA	Tecido adipose
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	Fator de necrose tumoral - alfa
TPS	6-pirovoil-tetrahydropterina-sintetase
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
U/L	Unidade por litro
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VHS	Velocidade de hemossedimentação
μ Ui/mL	Microunidade por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3	RESULTADOS	20
4	DISCUSSÃO.....	26
5	CONCLUSÃO.....	29
	REFERÊNCIAS.....	31
	ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA.....	35
	APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	41
	APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA.....	48
	APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO.....	49

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade vem aumentando em todo o mundo, não apenas em países desenvolvidos, mas também em países de baixa e média renda. Os dados brasileiros evidenciam que mais de 50% da população adulta brasileira encontra-se, atualmente, acima do peso, com 52,7% apresentando níveis de sobrepeso e 22,7% já com índice de massa corporal (IMC) compatível com obesidade (1).

A obesidade é reconhecidamente um fator de risco para diversas comorbidades, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), certos tipos de neoplasias, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), além de atualmente estar relacionada com piores desfechos clínicos em pacientes acometidos pela doença do coronavírus 19 (COVID-19) (2).

O aumento da adiposidade gera um estado inflamatório crônico, de baixo grau, com aumento dos marcadores de inflamação. Perdas significativas de peso em pacientes com obesidade grave reduzem tanto os marcadores inflamatórios quanto o risco de doenças cardiovasculares, câncer e morte, porém a relação causal entre os marcadores de inflamação e as principais comorbidades relacionadas a obesidade permanecem incertas (3).

O tecido adiposo (TA), além de órgão responsável por armazenar energia, também tem função endócrina e imunológica, secretando um número extenso de proteínas bioativas, as adipocinas, as quais atuam no tecido adiposo (atividade parácrina e autócrina) e afetam órgãos e tecidos distantes (atividade endócrina). Com o desenvolvimento da inflamação crônica, as adipocinas liberadas pelo TA na corrente sanguínea irão afetar o organismo como um todo, participando de inúmeros processos metabólicos.

Mais de 50 adipocinas já foram descritas e, entre as adipocinas associadas à inflamação destacam-se: leptina, resistina, lipocaína-2, além de citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6). Também, o TA produz adipocinas de capacidade anti-inflamatória, como a adiponectina, as apelinas e o fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21).

A hipertrofia das células adiposas, associada à hipóxia local devido à expansão dos adipócitos, acabam contribuindo para a infiltração progressiva de macrófagos

presente na obesidade, por meio da hiperexpressão da proteína de quimioatração de monócitos (MCP-1) (4).

O tecido adiposo é composto, além dos adipócitos, pelos pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e histiócitos, as quais são chamadas de fração vascular estromal. Os macrófagos são células fagocitárias mononucleares envolvidas em processos inflamatórios e imunes. Em um paciente com peso adequado, os macrófagos representam em torno de 5 a 10% dessa fração estromal (5). Durante a remodelação do TA desencadeada pela obesidade ocorre a infiltração de macrófagos no tecido gorduroso, com secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias, chegando a representar cerca de 40-50% da fração vascular estromal em pacientes com obesidade grave. Essa infiltração de macrófagos é marcada pelo predomínio do subtipo M1 (ativação pela via clássica), altamente inflamatório, que estimula produção de citocinas como TNF- α e IL-6, enquanto o subtipo M2 (via alternativa) é reduzido. De forma diferente, em pacientes sem obesidade, há predomínio do subtipo M2, o qual é importante para a homeostase do tecido adiposo (5–7).

A expressão de diversas adipocinas pró-inflamatórias aumenta na obesidade (8). Porém, a contribuição quantitativa do tecido adiposo para seus níveis plasmáticos, bem como suas possíveis alterações após a perda de peso, são ainda pouco conhecidas (9).

Os dados da literatura descrevem a cirurgia bariátrica como uma estratégia potencial para diminuir os fatores pró-inflamatórios, associado ao aumento de alguns mediadores anti-inflamatórios. A redução nos fatores pró-inflamatórios parece ser parcialmente explicada pela diminuição da infiltração e modulação do fenótipo dos macrófagos no TA após a perda de peso induzida pela cirurgia (10). No entanto, atualmente, além da proteína C reativa (PCR), pouco se sabe sobre mudanças em outros biomarcadores de inflamação após a perda de peso (3).

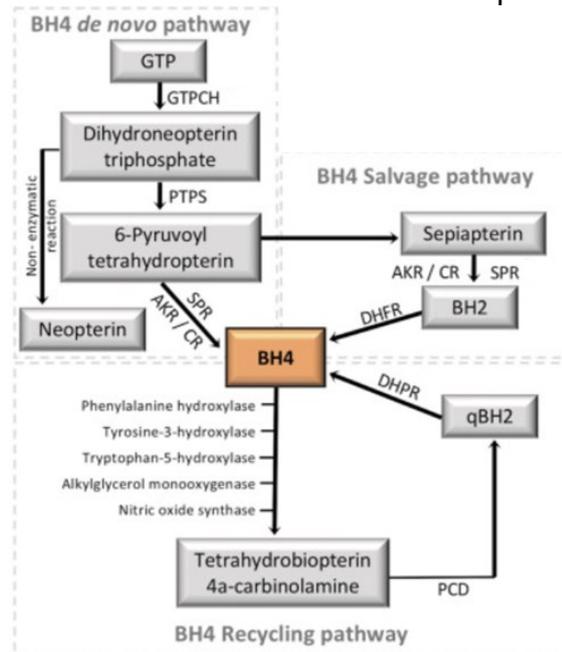
A neopterinina é uma pterina gerada como um produto secundário durante a biossíntese de tetrahidrobiopterina (BH4) (11). A BH4 é um cofator obrigatório para a atividade catalítica de cinco enzimas: (1) três envolvidas com a hidroxilação de amino ácidos aromáticos responsáveis pela síntese de tirosina, dopamina e serotonina, (2) outra envolvidas no metabolismo de lipídeos com resíduos alquil-glicerol importante para a sinalização no sistema nervoso central, e (3) todas as isoformas de óxido nítrico sintases, responsáveis pela produção de óxido nítrico. As concentrações

intracelulares de BH4 são reguladas por três vias principais: a via da biossíntese *de novo*, a via de resgate e a via de regeneração (Figura 1). Essa complexa regulação demonstra a importância da BH4 para o organismo, com marcante papel nos sistemas vascular, imune, e nervoso, e no metabolismo (12). Quando a GTPCH é ativada, a maioria das células produzirá BH4 e apenas uma pequena parte dos derivados da neopterinina serão formados.

Em situações que geram aumento do nível circulante de marcadores inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e IL-6, ocorre um aumento da transcrição do gene *GCH1* que codifica a GTPCH (enzima limitante do fluxo metabólico de BH4) e a regulação positiva deste gene pode aumentar em até 100 vezes nas células imunes. No entanto, a PTPS e SPR apresentam aumentos modestos, determinando um “pseudobloqueio” metabólico, com conseqüente acúmulo de diidroneopterinina trifosfato, a qual, por meio de uma reação não enzimática, levará à produção e ao acúmulo de neopterinina (13).

Pelo fato de serem produzidas por meio da ativação do IFN- γ de monócitos e macrófagos, as neopterinas podem ser consideradas marcadores diretos da ativação do sistema imunológico e do estresse oxidativo. Sua utilização tem sido extensiva como marcadores clínicos de ativação imune durante a inflamação em uma gama de condições de estresse (trauma físico, doença cardiovascular, infecções), por meio da avaliação de sua concentração no plasma e na urina (14–16).

Figura 1 - Biossíntese da Tetrahydrobiopterina.



Adaptado de Staats, P. *et al.*(13)

A neopterina foram isoladas pela primeira vez na urina humana em 1967. Atualmente, a avaliação é comumente realizada em amostras de soro ou plasma, por meio do radioimunoensaio (RIA), ensaio imunoenzimático (ELISA) ou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (14). Nesse contexto, por ser um marcador de baixo custo, de fácil dosagem em fluidos humanos e por ser um marcador sensível das respostas imunes celulares do tipo Th1, apresenta importante potencial como marcador inflamatório e aventa-se a sua utilização no acompanhamento da inflamação induzida pela obesidade e no potencial de recuperação do estado metabólico após a perda de peso.

Atualmente a cirurgia bariátrica é uma das opções terapêuticas com maior impacto metabólico sobre a obesidade, mas muitos dados sobre inflamação de tecido adiposo ainda são desconhecidos ou baseados em estudos em modelos animais. Aprimorar o conhecimento sobre atuação de novos marcadores, como a neopterina, na patogênese do processo pode melhorar o direcionamento dos futuros métodos terapêuticos. O presente estudo objetivou, portanto, avaliar os níveis de neopterina sérica e outros marcadores inflamatórios clássicos em indivíduos com obesidade, antes e após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal, de uma amostra de conveniência que incluiu indivíduos de ambos os sexos, submetidos a cirurgia bariátrica no serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC/Ebserh), durante o período de fevereiro de 2021 e novembro de 2022, com nova avaliação após 12 meses do procedimento cirúrgico.

Os critérios de elegibilidade para a cirurgia seguiram os estabelecidos pela Declaração de Consenso dos Institutos Nacionais de Saúde e pelo Ministério da Saúde do Brasil (17,18):

- Indivíduos com IMC maior ou igual a 50kg/m²;
- Indivíduos com IMC maior ou igual a 40 kg/m², com ou sem comorbidades, que não tiveram sucesso no tratamento clínico realizado por, no mínimo, dois anos;
- Indivíduos com IMC maior ou igual a 35 kg/m², com comorbidades causadas ou agravadas pela obesidade, sem sucesso no tratamento clínico, realizado por, no mínimo, dois anos.

A não aceitação em participar do estudo, falta de dados em prontuários ou falta de acompanhamento ambulatorial adequado no período de 12 meses de pós-operatório foram considerados critérios de exclusão. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (em anexo) e o estudo foi aprovado Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC sob número: CAAE 19792013.5.0000.0121 e registrado na Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HU-UFSC/Ebserh sob o número: 2577.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe de cirurgiões do HU-UFSC/Ebserh e as técnicas utilizadas foram selecionadas a partir da indicação de cada paciente (*Bypass* em Y de Roux [BYR] ou *Sleeve* gástrico [SG]). A técnica BYR consistiu na confecção de uma bolsa gástrica de 40 mL na curvatura menor do estômago, separada do restante do órgão por grampeamento, e secção do jejuno 50 cm acima do ligamento de Treitz com reconstrução do trânsito por gastrojejunostomia em Y de Roux com alça biliopancreática de 100 cm e alça alimentar de 120 cm. Na técnica de SG foi criado um tubo gástrico de 80 a 100 mL, separado do restante do órgão por grampeamento acompanhando a curvatura maior do estômago (19,20).

Os parâmetros clínicos, laboratoriais e antropométricos foram coletados em dois tempos distintos: tempo 1 (dados de pré-operatório da amostra dos pacientes que realizaram cirurgia bariátrica no período do estudo) e tempo 2 (dados dos pacientes que já completaram 12 meses de pós-operatório do procedimento cirúrgico)

As amostras laboratoriais referentes ao tempo 1 foram realizadas como parte da avaliação pré-operatória de rotina a partir de sangue periférico. Todas foram coletadas pela manhã, após jejum de 8 a 12 horas, no laboratório de análises clínicas do HU-UFSC/Ebserh, seguindo as normas de coleta e armazenamento do próprio serviço. Todas as amostras foram realizadas sem a presença de nenhuma doença aguda.

Fizeram parte dos exames laboratoriais as dosagens de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, hormônio estimulador da tireoide (TSH), transaminase oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina, ácido úrico, creatinina, hemograma, ferritina, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa, em ambos os momentos do estudo (pré-operatório e 12 meses após a cirurgia). As determinações bioquímicas sanguíneas foram realizadas em plasma a partir da análise padrão dos exames de rotina realizados pelo laboratório de bioquímica do HU-UFSC/Ebserh.

As amostras para a determinação de neopterin sérica também foram coletadas nos dois momentos do estudo: as amostras do tempo 1 foram coletadas na véspera da realização da cirurgia bariátrica e a do tempo 2 foram coletadas no momento da consulta ambulatorial do acompanhamento após 12 meses do procedimento.

Todas as amostras foram coletadas por profissional especializado, por meio de punção venosa, e armazenadas em tubos de coleta contendo anticoagulante, heparina ou EDTA, e enviadas, imediatamente, para o laboratório de pesquisa associado (LABOX), para análise.

Os tubos foram centrifugados a 600 xg por 15 minutos a temperatura ambiente para separar o plasma e este foi imediatamente congelado em nitrogênio líquido até o momento da realização das determinações, com mensuração da neopterin por ensaio imunoenzimático (ELISA). Todas estas mensurações já foram padronizadas pelo LABOX (21,22). A concentração da neopterin foi expressa em nanomol por litro

(nmol/L) conforme recomendado no kit. A concentração da neopterina foi expressa em nanomol por litro (nmol/L) conforme recomendado no kit. Os valores fisiológicos esperados são de < 10 nmol/L na população em geral e, em pacientes de 19 a 75 anos, média de 5,34 e limite superior de 8,7 nmol/L.(23)

Foram calculadas as diferenças dos valores entre o tempo 1 e o tempo 2 de análise para as variáveis antropométricas e laboratoriais. Este cálculo foi definido pela fórmula: [valor da variável no tempo 2 – valor da variável no tempo 1].

O índice de massa corporal (IMC) foi definido pela fórmula: [massa corporal (kg) / altura (m)²]. Os sujeitos foram classificados como: peso normal aqueles com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m², sobrepeso os indivíduos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e como obesidade os que tivessem IMC maior ou igual a 30 kg/m². Os graus de obesidade foram divididos em subgrupos conforme o IMC: obesidade grau 1 (para valores entre 30 e 34,9 kg/m²), grau 2 (valores entre 35 e 39,9 kg/m²) e grau 3 (valores a partir de 40 kg/m²). O cálculo do excesso de peso foi definido pela fórmula: [massa corporal (kg) – peso ideal], sendo que este último foi considerado como a massa corporal do indivíduo correspondente ao IMC de 25 kg/m².

Para fins de estimativa da resistência à insulina (RI) foi utilizado o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), um modelo matemático que já evidenciou boa correlação com o padrão-ouro, o método *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. O cálculo do HOMA-IR foi feito utilizando a fórmula: glicemia de jejum (mg/dL) x 0,0555 x [insulina em jejum (mUI/mL) / 22,5]. Nosso estudo utilizou para categorização os valores do *Brazilian Metabolic Syndrome Study* (BRAMS), em que foi encontrado o valor de corte para o diagnóstico da RI um valor de HOMA-IR maior ou igual a 2,71 (24,25). Foram excluídos para fins deste cálculo e classificação os indivíduos em uso de insulina.

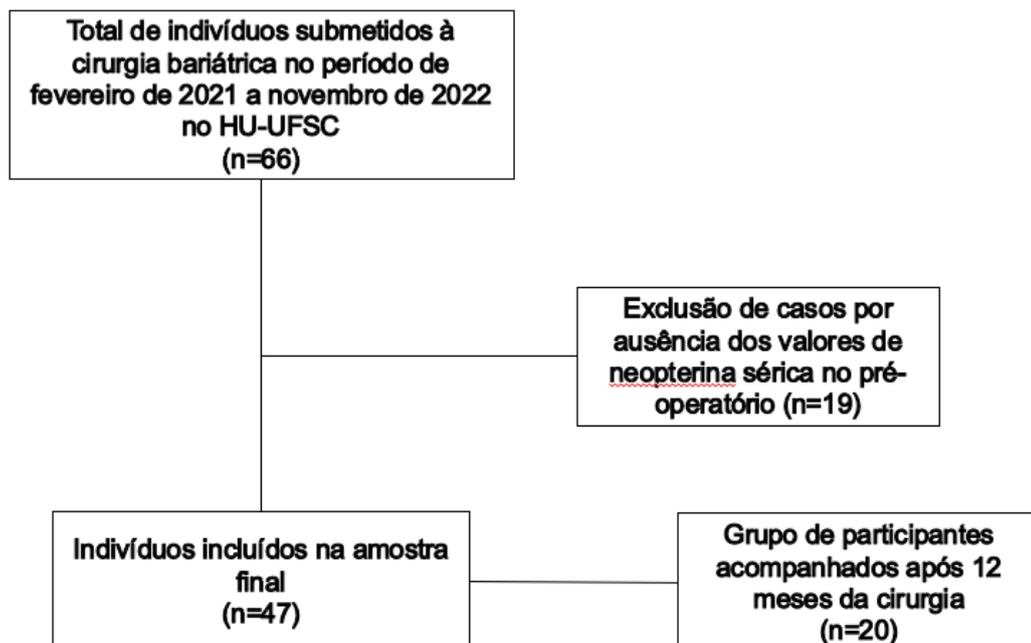
As variáveis numéricas foram expressas por média (se distribuição normal), mediana (se distribuição não normal) e desvio padrão (DP); e as variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e proporções. A avaliação da distribuição das variáveis quanto à normalidade foi determinada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação entre as variáveis nos tempos 1 e 2 foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas, para aquelas com distribuição normal e o teste de Wilcoxon para as variáveis de distribuição não normal. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para as medidas que apresentaram distribuição normal e de Spearman para as aquelas que não apresentaram distribuição normal, para avaliar as

correlações entre as variáveis de interesse. Foram considerados resultados estatisticamente significativos aqueles que obtiveram valor de $p < 0,05$. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 26.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

3 RESULTADOS

Durante o período de fevereiro de 2021 a novembro de 2022, 66 indivíduos foram submetidos à cirurgia bariátrica no HU-UFSC/Ebserh. Todos os participantes concordaram em formar parte do estudo, porém 19 foram excluídos por falta dos valores de neopterin sérica no pré-operatório, totalizando uma amostra final de 47 sujeitos para análise 1 do estudo. Desse grupo inicial, 20 sujeitos completaram 12 meses desde o procedimento cirúrgico, e foram incluídos na análise 2 do estudo. O fluxograma completo do estudo está demonstrado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado pela autora

Dos 47 indivíduos que compuseram a amostra no momento pré-operatório, 37 (78,7 %) eram do sexo feminino e a média de idade foi de $46,2 \pm 10,0$ anos. A técnica cirúrgica predominante foi a gastroplastia em Y de Roux, realizada em 37 sujeitos (78,7%) (Tabela 1).

A média de massa corporal do grupo pré-operatório foi de $122,3 \pm 25,4$ kg, com 44 participantes (93,6 %) apresentando obesidade grau 3 e três (6,4 %) obesidade grau 2 (Tabela 2). A mediana de IMC foi de $44,4 \pm 6,2$ kg/m² e a média de excesso de peso pré-operatório foi de $52,3 \pm 20,3$ kg (Tabela 1).

Com relação aos valores de neopterin plasmática dosados, a média foi de $7,6 \pm 5,7$ nmol/L. Todos os indivíduos avaliados apresentavam valor de neopterin superior a 3 nmol/L. Quando categorizado em tercís, os valores identificados foram: inferior a 4,79 nmol/L, entre 4,79 e 5,95 nmol/L e superior a 5,95 nmol/L. Os dados completos da casuística estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas dos participantes do estudo submetidos a cirurgia bariátrica

Variáveis	Participantes do grupo pré-operatório (n=47) média ou mediana \pm DP / N (%)
Idade (anos)	46,2 \pm 10,0
Sexo	
Sexo feminino (%)	37 (78,7)
Tipo de cirurgia	
Y de Roux (%)	37 (78,7)
Sleeve (%)	10 (21,3)
Massa corporal (kg)	122,3 \pm 25,4
Excesso de peso (kg)	52,59 \pm 20,26
IMC	44,4 \pm 6,2
Grau de obesidade	
Obesidade grau 2	3 (6,4)
Obesidade grau 3	44 (93,6)
Glicemia de jejum (mg/L)	114,9 \pm 38,0
HbA1c (kg/m ²)	5,7 \pm 1,0
HOMA-IR	4,1 \pm 4,7
\geq 2,71	35 (76,0)
$<$ 2,71	11 (23,9)
Colesterol total (mg/dL)	176,1 \pm 33,1
HDL (mg/dL)	45,4 \pm 10,9
LDL (mg/dL)	107,3 \pm 33,1
TGC (mg/dL)	113,0 \pm 66,6
TSH (μ UI/mL)	2,1 \pm 2,3
Ácido úrico (mg/dL)	6,4 \pm 1,5
Creatinina (mg/dL)	0,9 \pm 0,3
Ferritina (ng/mL)	175,4 \pm 161,2
VHS (mm/h)	26,6 \pm 21,8
PCR (mg/L)	9,8 \pm 8,8
TGO (U/L)	27,9 \pm 23,4
TGP (U/L)	46,2 \pm 56,6
FA (U/L)	75,5 \pm 16,6
GGT (U/L)	40,0 \pm 51,9
Neopterinina (nmol/L)	7,6 \pm 5,7

Massa corporal, excesso de peso perdido, glicemia de jejum, colesterol total, HDL, LDL, ácido úrico, creatinina, ferritina, VHS, PCR, TGP e FA estão apresentados como média \pm desvio padrão. IMC, HbA1c, HOMA-IR, triglicerídeos, TSH, TGO, GGT e neopterinina, por não terem apresentado distribuição normal, estão apresentadas como mediana \pm desvio padrão. IMC = Índice de massa corporal, HOMA-IR = Modelo da Avaliação da Homeostase da Resistência Insulínica, HDL = Lipoproteínas de alta densidade, LDL = Lipoproteínas de baixa densidade, TSH = Hormônio estimulante da tireoide, VHS = Velocidade de hemossedimentação, PCR = Proteína C reativa, TGO = Transaminase oxalacética, TGP = Transaminase glutâmico-pirúvica, FA = Fosfatase alcalina, GGT = Gama-glutamil transferase.

Fonte: Elaborado pela autora

A análise do tempo 2, que incluiu os dados comparativos do grupo de 20 sujeitos, está demonstrada na Tabela 3. A média da massa corporal inicial foi de $122,2 \pm 19,3$ kg e a mediana de IMC foi de $44,8 \pm 4,4$ kg/m² (todos os indivíduos apresentavam obesidade grau 3). Já ao final dos 12 meses de acompanhamento pós-operatório os participantes apresentaram média de massa corporal de $82,5 \pm 17,2$ kg, com média de redução de massa corporal de $39,7 \pm 9,7$ kg, correspondendo a $72,7 \pm 14,8\%$ do excesso de peso. Com relação ao IMC dos sujeitos no momento 2 da análise, observou-se mediana de redução de $15,2 \pm 3,5$ kg/m², com 9 indivíduos (45%) apresentando IMC compatível com sobrepeso, 7 (35%) com obesidade grau 1, três (15%) com obesidade grau 2 e um (5%) com obesidade grau 3, totalizando uma mediana de IMC pós-operatório de $30,6 \pm 3,9$ kg/m². Nenhum paciente atingiu valores inferiores a 25 kg/m².

Quanto ao perfil metabólico, observou-se uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros HOMA-IR ($5,6 \pm 6,4$ vs. $1,1 \pm 0,5$; $p < 0,01$), HbA1c ($5,6 \pm 1,1$ vs. $5,1 \pm 0,4$ %; $p = 0,01$), colesterol total ($172,7 \pm 35,4$ vs. $155,4 \pm 34,2$ mg/dL; $p = 0,033$), colesterol HDL ($42,8 \pm 12,2$ vs. $56,0 \pm 14,5$ mg/dL; $p < 0,01$), e triglicerídeos ($120,0 \pm 79,6$ vs. $63,50 \pm 26,0$ mg/dL; $p < 0,01$).

Com relação aos marcadores de resposta inflamatória aguda, observou-se redução estatisticamente significativa dos valores de PCR ($11,3 \pm 10,7$ vs. $1,1 \pm 0,7$ mg/L; $p = 0,01$), mas não houve identificação de diferença significativa nos níveis de VHS e ferritina. Quanto aos níveis de neopterinina sérica, identificou-se uma redução estatisticamente significativa ($5,2 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 0,6$ nmol/L, $p = 0,044$) na análise comparativa dos dois momentos. Os demais dados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação das variáveis antropométricas e bioquímicas nos participantes submetidos a cirurgia bariátrica

Variáveis	Pré-operatório	Pós-operatório	Δ	p^*
Massa corporal (kg)	122,22± 19,3	82,5 ± 17,2	39,7 ± 9,7	<0,01
IMC (kg/m ²)	44,8 ± 4,4	30,6 ± 3,9	15,2 ± 3,5	<0,01
Excesso de peso perdido (%)		72,7 ± 14,8		
Glicose (mg/dL)	120,6 ± 49,0	92,6 ± 22,7	27,4 ± 41,0	0,09
HbA1c (%)	5,6 ± 1,1	5,1 ± 0,4	0,5 ± 0,9	0,01
HOMA-IR	5,6 ± 6,4	1,1 ± 0,5	2,8 ± 6,6	<0,01
CT (mg/dL)	172,7 ± 35,4	155,4 ± 34,2	17,3 ± 33,7	0,033
HDL (mg/dL)	42,8 ± 12,2	56,0 ± 14,5	13,2 ± 10,3	<0,01
LDL (mg/dL)	105,9 ± 33,7	84,6 ± 24,9	22,5 ± 31,5	0,07
TGC (mg/dL)	120,0 ± 79,6	63,5 ± 26,0	51,0 ± 70,2	<0,01
TSH (μU/mL)	2,3 ± 2,1	1,9 ± 1,8	0,1 ± 1,8	0,396
Ácido úrico (mg/dL)	5,1 ± 1,3	3,6 ± 0,7	1,2 ± 0,7	<0,01
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,2	<0,01
Ferritina (ng/mL)	152,5 ± 153,5	96,0 ± 108,3	70,4 ± 93,7	0,05
TGO (U/L)	18,5 ± 24,4	25,5 ± 9,7	2,0 ± 26,6	0,698
TGP (U/L)	39,9 ± 25,9	24,6 ± 15,9	15,8 ± 33,6	0,05
GGT (U/L)	40,0 ± 75,5	23,5 ± 10,4	13,0 ± 73,8	<0,01
FA (U/L)	78,0 ± 16,2	95,7 ± 23,6	18,7 ± 28,3	0,1
VHS (mm/h)	28,0 ± 22,9	19,7 ± 11,3	5,3 ± 19,0	0,255
PCR (mg/L)	11,3 ± 10,7	1,1 ± 0,7	7,5 ± 7,3	0,01
Neopterinina (nmol/L)	5,2 ± 1,2	1,2 ± 0,6	4,3 ± 1,7	0,044

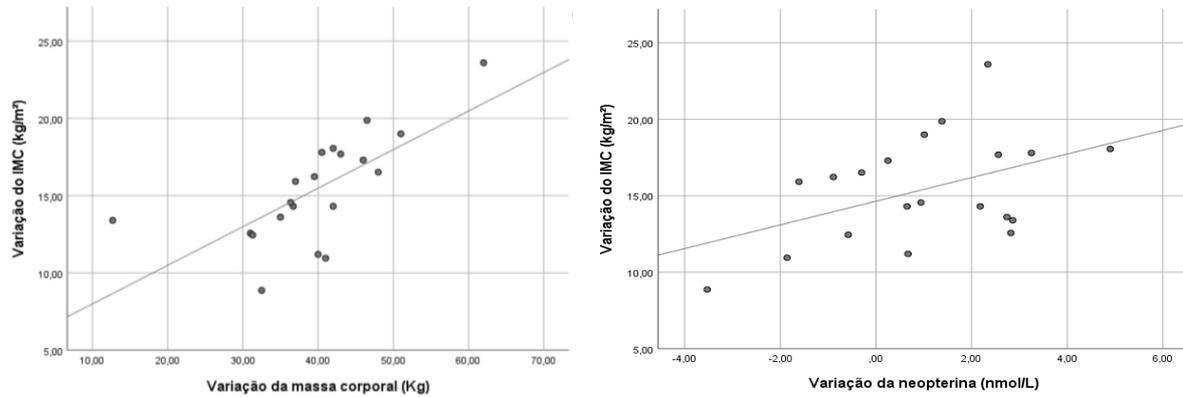
Massa corporal, excesso de peso perdido, glicemia de jejum, colesterol total, HDL, LDL, ácido úrico, creatinina, ferritina, VHS, PCR, TGP e FA estão apresentados como média ± desvio padrão. IMC, HbA1c, HOMA-IR, triglicerídeos, TSH, TGO, GGT e neopterinina, por não terem apresentado distribuição normal, estão apresentadas como mediana ± desvio padrão. Δ = Diferença entre o pré e pós-operatório, IMC = Índice de massa corporal, HOMA-IR = Modelo da avaliação da homeostase da resistência à insulina, HDL = Lipoproteínas de alta densidade, LDL = Lipoproteínas de baixa densidade, TSH = Hormônio estimulante da tireoide, VHS = Velocidade de hemossedimentação, PCR = Proteína C reativa, TGO = Transaminase oxalacética, TGP = Transaminase glutâmico-pirúvica, FA = Fosfatase alcalina, GGT = Gama-glutamil transferase.

Fonte: Elaborado pela autora

Não houve diferenças estatisticamente significativas na variação de peso perdido, IMC, níveis de neopterinina no plasma, PCR, ou VHS quando os grupos foram comparados de acordo com o sexo, no momento pré-operatório e pós-operatório.

Na análise de correlação da variação dos parâmetros antropométricos e laboratoriais, observamos uma correlação moderada entre a média de variação de IMC com a média dos valores de neopterinina sérica ($r=0,455$, $p=0,044$), como demonstrado no Gráfico 1. Não houve identificação de correlação estatisticamente significativa da variação do IMC com a variação dos marcadores inflamatórios clássicos (VHS, PCR e ferritina). Os parâmetros completos da análise de correlação estão descritos na Tabela 3.

Figura 3. Correlação entre a variação de IMC e as variações de massa corporal e da neopterinina sérica.



Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 3. Correlação entre a variação do IMC pré e pós-cirúrgico e as demais variáveis.

Δ IMC	Correlação de Pearson (r)	p
Δ Massa corporal (kg)	0,693	<0,01
Δ glicemia (mg/dL)	0,359	0,132
Δ HbA1c (%)	0,376	0,124
Δ HOMA IR	0,361	0,141
Δ Colesterol total (mg/dL)	0,238	0,312
Δ HDL (mg/dL)	0,33	0,884
Δ LDL (mg/dL)	0,205	0,414
Δ TGC (mg/dL)	0,243	0,302
Δ TSH(μ UI/mL)	0,09	0,971
Δ Ácido úrico (mg/dL)	0,028	0,912
Δ Creatinina (mg/dL)	0,07	0,768
Δ Ferritina (ng/ml)	0,165	0,573
Δ VHS (mm/h)	0,376	0,125
Δ PCR (mg/L)	0,439	0,78
Δ TGO (U/L)	0,106	0,676
Δ TGP (U/L)	0,087	0,724
Δ FA (U/L)	0,104	0,671
Δ GGT (U/L)	0,049	0,847
Δ Neopterinina (nmol/L)	0,455	0,044

Δ = variação, DP = Desvio Padrão, IMC = Índice de massa corporal, HOMA-IR = Modelo da avaliação da homeostase da resistência à insulina, HDL = Lipoproteínas de alta densidade, LDL = Lipoproteínas de baixa densidade, TSH = Hormônio estimulante da tireoide, VHS = Velocidade de hemossedimentação, PCR = Proteína C reativa, TGO = Transaminase oxalacética, TGP = Transaminase glutâmico-pirúvica, FA = Fosfatase alcalina, GGT = Gama glutamil transferase.

Fonte: Elaborado pela autora

4 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou comparativamente os níveis de neopterinina sérica e outros marcadores inflamatórios e metabólicos em 20 indivíduos com obesidade em dois momentos distintos: antes e 12 meses após a realização de cirurgia bariátrica. Observamos uma queda estatisticamente significativa dos valores de neopterinina sérica no pós-operatório assim como dos valores de PCR, além de melhora dos perfis glicêmico e lipídico, sem modificação significativa do VHS. A magnitude da redução dos níveis de neopterinina se correlacionou significativamente com a redução do IMC, o que não foi observado em relação aos demais parâmetros inflamatórios e metabólicos.

Já é de conhecimento que a cirurgia bariátrica é o método mais efetivo de perda de peso em pacientes com obesidade grave, com redução de mortalidade, risco cardiovascular e de incidência de câncer e melhora de comorbidades associadas ao peso (26,27), com redução dos marcadores pró-inflamatórios no decorrer do acompanhamento pós-operatório (10).

Na cardiologia, a mensuração da neopterinina tem papel já bem estabelecido como marcador bioquímico associado a inflamação, sendo utilizada como marcador da estabilidade da placa aterosclerótica (28,28,29). Há descrição de aumento de sua produção em aterosclerose de artérias coronárias (30), assim como identificação de níveis elevados de neopterinina em indivíduos com doença coronariana crônica (31,32) e com infarto agudo do miocárdio (31,33).

No âmbito do processo inflamatório agudo, diversos estudos têm associado níveis elevados de neopterinina a piores desfechos clínicos. Recentemente, em indivíduos com infecção pelo Sars-Cov-2 (COVID-19), foram demonstrados níveis de neopterinina mais elevados nos quadros graves quando comparados a quadros leves a moderados (34,35). Em infecções virais, descreve-se elevação dos níveis de neopterinina nos fluidos corporais já no período compreendido entre o final da incubação e o início da apresentação clínica da doença, o que poderia justificar seu uso como biomarcador precoce de piores desfechos clínicos. Nos casos específicos de COVID-19 os valores foram analisados apenas em pacientes com quadros de síndrome respiratória aguda grave, com elevação da neopterinina já no primeiro dia de sintoma (com pico no terceiro dia) e com níveis mais elevados observados nos quadros de febre prolongada e mais graves (34).

Estudos anteriores já avaliaram a relação entre valores de neopterinina com valores de IMC (36–39) demonstrando, em sua maioria, elevação dos valores de neopterinina nos indivíduos com obesidade. Avci *et al.* (38), ao comparar os níveis de neopterinina sérica realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPCL) em 50 indivíduos com obesidade *versus* 30 indivíduos saudáveis, evidenciaram um significativo aumento da concentração de neopterinina sérica nos pacientes com obesidade ($8,8 \pm 3,5 \mu\text{mol/L}$ vs $4,9 \pm 1,7 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$).

Da mesma forma, Ursavas *et al.* (39) avaliaram a relação entre neopterinina, obesidade e presença de síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) em 42 sujeitos, e demonstraram relação proporcional estatisticamente significativa entre os níveis de neopterinina sérica e presença de obesidade ($r = 0,320$, $p = 0,044$), apesar de não demonstrar relação entre neopterinina e presença de SAHOS.

Por outro lado, Agacayak *et al.* (40) compararam os níveis de neopterinina sérica em mulheres com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com e sem obesidade e *versus* dois grupos controles pareados para o IMC e não encontrou diferença significativa entre os grupos com e sem SOP, nem quando comparados os grupos com e sem obesidade, apesar de níveis de PCR significativamente maiores nas pacientes com SOP.

Os estudos que avaliaram os efeitos da perda de peso sobre os níveis séricos de neopterinina apresentaram resultados conflitantes. Strasser *et al.* (41) avaliaram marcadores inflamatórios em 36 indivíduos com IMC médio de 29 kg/m^2 , submetidos a uma dieta de baixa caloria (1200 kcal/dia) ou de muito baixa caloria (600 kcal/dia) por duas semanas. Houve perda de peso significativa, embora modesta, nos dois grupos [(IMC $29,0 \pm 4,35$ vs. $28,1 \pm 4,07$, $p < 0,005$ no grupo que recebeu 600 kcal/dia e $28,84 \pm 4,26$ vs. $27,9 \pm 4,16$, $p < 0,05$ no grupo que recebeu 1200 kcal/dia), porém sem redução dos marcadores inflamatórios, incluindo neopterinina. A curta duração do estudo e a pequena perda de peso são possíveis explicações para o resultado.

Poucos estudos na literatura analisaram os níveis de neopterinina antes e após a cirurgia bariátrica. Brandacher *et al.* (42), que estudaram a depleção do triptofano e marcadores inflamatórios imunes nos indivíduos com obesidade grave e sua resposta após a cirurgia bariátrica, acompanharam 22 participantes com IMC médio de 44 kg/m^2 submetidos ao procedimento de colocação de banda gástrica ajustável, além de 20 sujeitos saudáveis com IMC normal. Eles foram acompanhados por uma média de tempo de 24 meses com média de IMC final de $29,9 \text{ kg/m}^2$. Quando comparados os

níveis de neopterinina pré-operatórios no grupo com obesidade grave com o grupo-controle, os níveis de neopterinina no grupo com obesidade foram significativamente superiores ($6,6 \pm 3,1$ nmol/L vs. $3,8 \pm 0,4$, $p < 0,01$), no entanto não houve redução significativa dos níveis de neopterinina após a perda de peso, sendo sugerido pelos autores que a ativação imune celular estaria fortemente relacionada a uma produção sustentada de IFN- γ em indivíduos com obesidade grave, mesmo após a perda do excesso de peso, discordante com o demonstrado em nossa casuística.

Aasbrenn *et.al* (3), avaliaram os níveis séricos de neopterinina de 135 participantes em três momentos: no período basal (média de IMC inicial de 42 kg/m^2); após 23 semanas de tratamento conservador para a perda de peso (média de IMC de $38,9 \text{ kg/m}^2$), sendo que em seguida todos foram submetidos a cirurgia bariátrica; e 6 meses após a cirurgia (média de IMC de $30,5 \text{ kg/m}^2$). Quando avaliado o período de tratamento conservador, observou-se queda dos níveis de neopterinina [$6,7$ nmol/L ($6,2 - 7,1$) vs. $4,8$ nmol/L ($4,0 - 5,6$)], permanecendo estáveis no período após a cirurgia [$4,8$ nmol/L ($4,0 - 5,6$) vs. $4,8$ nmol/L ($4,2 - 5,3$)]. Estes resultados sugerem uma redução nos níveis de neopterinina após uma perda de peso inicial (ainda que modesta), com estabilização posterior. Como não realizamos dosagem seriada no presente estudo, não sabemos em que momento ocorre o nadir da neopterinina, uma questão a ser explorada em estudos futuros. No entanto, nossos achados contradizem a hipótese levantada pelos autores, de que a queda ocorreria em resposta ao tratamento conservador e não ao tratamento cirúrgico. Inversamente, Christensen *et al.* (43) ao avaliarem os níveis séricos de neopterinina em 37 pacientes com obesidade antes e após 3 e 12 meses da realização de cirurgia bariátrica, não encontraram variação significativa, embora tenham detectado correlação positiva da neopterinina com a glicemia e a hemoglobina glicada. As razões para as discordâncias entre os resultados dos estudos mencionados são desconhecidas, podendo estar relacionadas a diferenças nas populações estudadas, nas intervenções ou nos métodos de avaliação empregados.

Pelo fato da neopterinina ser um marcador de fácil coleta em fluidos humanos, serem de custo baixo para análise laboratorial e já estarem consagradas em outras áreas da medicina como marcadores inflamatórios precoces, nossos resultados despertam o interesse em estudos mais aprofundados para determinar a utilidade deste marcador na avaliação do processo inflamatório e relação com desfechos clínicos em pacientes com obesidade.

Como limitações do estudo, enfatizamos o reduzido número de indivíduos que completaram a avaliação final, devido em grande parte à pandemia de COVID-19, com suspensão temporária da realização de cirurgias eletivas no HU-UFSC/Ebserh e atraso na coleta e análise de dados. Também, embora represente o perfil de prevalência das estatísticas nacionais, houve predominância de mulheres no estudo, o que pode ser considerado um viés nas análises. Outro ponto a se destacar é a análise de neopterinina apenas em amostra sérica, sem avaliação de sua concentração em outros fluidos corporais potenciais como a urina e a saliva, além da ausência de um grupo controle.

Como ponto forte, este é um dos primeiros estudos com análise de níveis séricos de neopterinina no pré-operatório de cirurgia bariátrica que realizou comparação com os níveis identificados ao final do primeiro ano pós-operatório. Os resultados irão auxiliar novos estudos para fortalecimento do conhecimento e da aplicabilidade da neopterinina como marcador de inflamação em indivíduos com obesidade.

5 CONCLUSÃO

O aumento progressivo do número de indivíduos com obesidade ao redor do mundo, assim como o risco de complicações relacionadas com o ganho de peso, criou a necessidade de maiores estudos quanto aos mecanismos do processo inflamatório e de como monitorar o grau de inflamação nesses sujeitos.

Diversos estudos já demonstraram aumento dos marcadores inflamatórios clássicos nos pacientes com obesidade, porém poucos avaliaram a neopterinina neste perfil de indivíduos, bem como a análise dos seus níveis antes e após a perda de peso.

Os resultados da nossa casuística demonstram redução dos níveis de neopterinina após perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica, além de uma correlação positiva entre variação de IMC e dos níveis de neopterinina quando comparados os grupos pré e pós-cirurgia, demonstrando potencial uso futuro desse marcador no acompanhamento da regressão do processo inflamatório após perdas expressivas de peso.

Novos estudos com ampliação de indivíduos analisados, comparação dos resultados com grupo controle, dosagem de neopterinina em momentos distintos

durante o acompanhamento e em outros fluidos corporais e relação com diferentes desfechos se fazem necessários para um maior entendimento sobre os mecanismos envolvidos no processo inflamatório relacionado à obesidade e sua evolução com a perda de peso, bem como sobre a utilidade deste marcador na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Vigitel Brasil 2021 - estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protacao-para-doencas-cronicas/view>
2. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* novembro de 2020;21(11):e13128.
3. Aasbrenn M, Farup PG, Videm V. Changes in C-reactive protein, neopterin and lactoferrin differ after conservative and surgical weight loss in individuals with morbid obesity. *Sci Rep* [Internet]. 27 de novembro de 2019 [citado 23 de maio de 2021];9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881286/>
4. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:221–45.
5. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomedical Papers.* 25 de junho de 2018;162(2):79–82.
6. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 1º de outubro de 2019;129(10):3990–4000.
7. Aron-Wisnewsky J, Tordjman J, Poitou C, Darakhshan F, Hugol D, Basdevant A, et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* novembro de 2009;94(11):4619–23.
8. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 18 de maio de 2020;21(10):3570.
9. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 28 de janeiro de 2022;127(2):161–4.
10. Frikke-Schmidt H, O'Rourke RW, Lumeng CN, Sandoval DA, Seeley RJ. Does bariatric surgery improve adipose tissue function? *Obes Rev.* setembro de 2016;17(9):795–809.
11. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab.* abril de 2002;3(2):175–87.

12. Kim HK, Han J. Tetrahydrobiopterin in energy metabolism and metabolic diseases. *Pharmacol Res.* julho de 2020;157:104827.
13. Staats Pires A, Tan VX, Heng B, Guillemin GJ, Latini A. Kynurenine and Tetrahydrobiopterin Pathways Crosstalk in Pain Hypersensitivity. *Front Neurosci.* 2020;14:620.
14. Giese SP, Baxter-Parker G, Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 26 de junho de 2018 [citado 30 de maio de 2021];7(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071275/>
15. Melichar B, Spisarová M, Bartoušková M, Krčmová LK, Javorská L, Študentová H. Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients. *Ann Transl Med* [Internet]. julho de 2017 [citado 30 de maio de 2021];5(13). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515806/>
16. Gürcü S, Girgin G, Yorulmaz G, Kılıçarslan B, Efe B, Baydar T. Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes. *Sci Rep* [Internet]. 12 de outubro de 2020 [citado 30 de maio de 2021];10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7552423/>
17. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* fevereiro de 1992;55(2 Suppl):615S-619S.
18. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 9 de abril de 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424_19_03_2013.html
19. Carvalho TA, Ronsoni MF, Hohl A, van de Sande-Lee S. Bariatric surgery-induced weight loss in patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Obes.* abril de 2020;10(2):e12356.
20. Ramos AC, Bastos EL de S, Ramos MG, Bertin NTS, Galvão TD, de Lucena RTF, et al. TECHNICAL ASPECTS OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28 Suppl 1(Suppl 1):65–8.
21. Fujita M, Scheffer D da L, Turnes BL, Cronin SJF, Latrémoilière A, Costigan M, et al. Sepiapterin Reductase Inhibition Leading to Selective Reduction of Inflammatory Joint Pain in Mice and Increased Urinary Sepiapterin Levels in Humans and Mice. *Arthritis Rheumatol.* janeiro de 2020;72(1):57–66.
22. Remor AP, da Silva RA, de Matos FJ, Glaser V, de Paula Martins R, Ghisoni K, et al. Chronic Metabolic Derangement-Induced Cognitive Deficits and Neurotoxicity Are Associated with REST Inactivation. *Mol Neurobiol.* março de 2019;56(3):1539–57.
23. Glynn LE. Neopterin. *Biochemistry—methods—clinical application.* H. Wachter. D. Fuchs, A. Hausen, G. Reibnegger, G. Weiss, E. R. Werner and G. Werner-Felmayer. Walter de Gruyter: Berlin and New York. xiii + 294 pages. DM188 (1992). *Cell Biochemistry and Function.* 1992;10(4):289–289.

24. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro R de C, Franceschini S, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arq Bras Cardiol.* julho de 2010;95:e14–23.
25. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* maio de 2006;72(2):219–20.
26. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 11 de dezembro de 2013;310(22):2416–25.
27. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* março de 2013;273(3):219–34.
28. Sugioka K, Naruko T, Matsumura Y, Shirai N, Hozumi T, Yoshiyama M, et al. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries. *J Atheroscler Thromb.* 27 de novembro de 2010;17(11):1115–21.
29. De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, Petrillo G, D'Ascoli GL, Maresca F, et al. Neopterin: from forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol.* março de 2011;9(2):188–99.
30. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* outubro de 1999;19(10):2355–63.
31. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* setembro de 1997;30(3):703–7.
32. Estévez-Loureiro R, Recio-Mayoral A, Sieira-Rodríguez-Moret JA, Trallero-Araguás E, Kaski JC. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* dezembro de 2009;207(2):514–8.
33. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart.* março de 2000;83(3):346–50.
34. Ozger HS, Dizbay M, Corbacioglu SK, Aysert P, Demirbas Z, Tunccan OG, et al. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients. *J Med Virol.* março de 2021;93(3):1520–5.
35. Robertson J, Gostner JM, Nilsson S, Andersson LM, Fuchs D, Gisslen M. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19. *BMC Infect Dis [Internet].* 10 de dezembro de 2020 [citado 30 de maio de 2021];20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7726600/>

36. Ledochowski M, Murr C, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clin Chim Acta*. abril de 1999;282(1-2):115-23.
37. Spencer ME, Jain A, Matteini A, Beamer BA, Wang NY, Leng SX, et al. Serum Levels of the Immune Activation Marker Neopterin Change With Age and Gender and Are Modified by Race, BMI, and Percentage of Body Fat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. agosto de 2010;65A(8):858-65.
38. Avci E, Karabulut A, Alp AG, Baba B, Bilgi C. Crucial markers showing the risk of coronary artery disease in obesity: ADMA and neopterin. *J Med Biochem*. 2 de outubro de 2020;39(4):452-9.
39. Ursavaş A, Karadag M, Oral AY, Demirdogen E, Oral HB, Ege E. Association between serum neopterin, obesity and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. agosto de 2008;102(8):1193-7.
40. Agacayak E, Tunc SY, Sak S, Basaranoglu S, Yüksel H, Turgut A, et al. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Monit*. 20 de agosto de 2015;21:2446-55.
41. Strasser B, Berger K, Fuchs D. Effects of a caloric restriction weight loss diet on tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in overweight adults. *Eur J Nutr*. fevereiro de 2015;54(1):101-7.
42. Brandacher G, Winkler C, Aigner F, Schwelberger H, Schroecksnadel K, Margreiter R, et al. Bariatric surgery cannot prevent tryptophan depletion due to chronic immune activation in morbidly obese patients. *Obes Surg*. maio de 2006;16(5):541-8.
43. Christensen MHE, Fadnes DJ, Røst TH, Pedersen ER, Andersen JR, Våge V, et al. Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status after bariatric surgery. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192169.

ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA OBESIDADE E SUAS COMORBIDADES

Dados identificação:

Nome:		
Registro:	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Raça: <input type="checkbox"/> Br <input type="checkbox"/> Negr <input type="checkbox"/> Pard <input type="checkbox"/> Asia
Data da Nascimento:	Idade:	
Data da Cirurgia:	Tipo Cirurgia: <input type="checkbox"/> Sleeve <input type="checkbox"/> Gastroplastia Y de Roux <input type="checkbox"/> Outra	
Peso Pré Operatório:	Altura:	Peso ideal:

História Clínica:

Faz atividade física: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não > Tempo semanal: _____h	Hist. Familiar Obesidade: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Faz dieta: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Já fez uso medicamentos emagrecer: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Tabagismo: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não > Anos/maço _____	Etilismo atual: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Uso de drogas atual: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Etilismo prévio: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Uso de drogas prévio: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	

DM: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Usa Insulina: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	HAS : <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Hipotireoidismo: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dislipidemia : <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Síndrome Metabólica : <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Outras Comorbidades:		
Medicamentos em uso:		

Dados exame físico:

	PRÉ OPERATÓRIO	PRIMEIRO RETORNO (30 dias)	SEGUNDO RETORNO (3 meses)	TERCEIRO RETORNO (6 meses)	QUARTO RETORNO (12 meses)
DATA					
PESO					
KG PERDIDOS					
IMC					
CA					
PAS					
PAD					

	PRÉ OPERATORIO	PRIMEIRO RETORNO (30 dias)	SEGUNDO RETORNO (3 meses)	TERCEIRO RETORNO (6 meses)	QUARTO RETORNO (12 meses)
DATA					
Exame do HU	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
HT					
HB					
LEUCÓCITOS TOTAIS					
PLAQUETAS					
CREATININA					
TFG (CKD-EPI)					
UREIA					
TGO (AST)					
TGP (ALT)					
GGT					
FOSFATASE ALC.					
SODIO					
POTÁSSIO					
FÓSFORO					
VITAMINA B12					
ÁCIDO FÓLICO					
PCR					
VHS					
COLESTEROL TOTAL					
HDL-C					
TRIGLICERÍDEOS					
LDL-CALCULADO					
ÁCIDO ÚRICO					
VITAMINA D					
PTH					
CÁLCIO TOTAL					
ALBUMINA					
CÁLCIO CORRIGIDO					
REL CA/CR URINA					
TESTO TOTAL					
SHBG					
TESTO LIVRE CALC					

LH					
ESTROGÊNIO					
PROLACTINA					
QUEST. ADAM					
TSH					
GLICEMIA JEJUM					
HBA1C					
INSULINA BASAL					
PEPTÍDEO C					
HOMA-IR					
CORTISOL PÓS TS 1 MG DEXA					
FERRO SÉRICO					
FERRITINA					
TIBC					
TRANSFERRINA					
SATURAÇÃO TRANSF					
MEDICAMENTOS EM USO					

US Abdome total:

	PRE OPERATORIO	PRIMEIRO RETORNO (30 dias)	SEGUNDO RETORNO (3 meses)	TERCEIRO RETORNO (6 meses)	QUARTO RETORNO (12 meses)
DATA					
FIB 4 score					
NASH score					
Esteatose hepática	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave
Biópsia Hepática	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Fibrose <input type="checkbox"/> Cirrose <input type="checkbox"/> Outra _____		

	SEGUNDO ANO	TERCEIRO ANO	QUARTO ANO	QUINTO ANO
DATA				
Exame do HU	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
HT				
HB				
LEUCÓCITOS TOTAIS				
PLAQUETAS				
CREATININA				
TFG (CKD-EPI)				
UREIA				
TGO (AST)				
TGP (ALT)				
GGT				
FOSFATASE ALC.				
SODIO				
POTÁSSIO				
FÓSFORO				
VITAMINA B12				
ÁCIDO FÓLICO				
PCR				
VHS				
COLESTEROL TOTAL				
HDL-C				
TRIGLICERÍDEOS				
LDL-CALCULADO				
ÁCIDO ÚRICO				
VITAMINA D				
PTH				
CÁLCIO TOTAL				
ALBUMINA				
CÁLCIO CORRIGIDO				
REL CA/CR URINA				
TESTO TOTAL				
SHBG				

TESTO LIVRE CALC				
LH				
ESTROGÊNIO				
PROLACTINA				
QUEST. ADAM				
TSH				
GLICEMIA JEJUM				
HBA1C				
INSULINA BASAL				
PEPTÍDEO C				
HOMA-IR				
CORTISOL POS TS 1 MG DEXA				
FERRO SÉRICO				
FERRITINA				
TIBC				
TRANSFERRINA				
SATURAÇÃO TRANSF				
MEDICAMENTOS EM USO				

Demais exames:

	PRÉ OPERATÓRIO
EDA	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/> Qual alteração _____ _____ <input type="checkbox"/> H. Pylori Positivo <input type="checkbox"/> H. Pylori Negativo
RX tórax	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Qual alteração _____ _____
Espirometria	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada <input type="checkbox"/> Qual alteração _____ _____
ECG	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado <input type="checkbox"/> Qual alteração _____ _____
OUTROS	

	PRÉ OPERATÓRIO	PRIMEIRO RETORNO (1 a 3 meses)	SEGUNDO RETORNO (3 a 6 meses)	TERCEIRO RETORNO (12 meses)
Complicações Cirúrgicas	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Quais?				

APÊNDICE A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA OBESIDADE E SUAS COMORBIDADES

Pesquisador: Simone van de Sande Lee

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 19792013.5.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.954.019

Apresentação do Projeto:

A justificativa da emenda é a solicitação da prorrogação do projeto por mais 5 anos. Até o momento, o projeto serviu de base para a elaboração de vários Trabalhos de Conclusão de Curso de alunos do curso de graduação em medicina, uma dissertação de mestrado e publicação de 5 artigos, além de 29 apresentações de trabalhos em congressos nacionais e internacionais. Pretendemos dar continuidade ao estudo da obesidade e modificações induzidas pela cirurgia bariátrica, para pesquisas científicas e melhorias no serviço.

Foram realizadas apenas alterações pontuais no projeto, discriminadas a seguir:

- Em Objetivos, foi incluído:

Avaliar os parâmetros clínicos, antropométricos, marcadores inflamatórios séricos, marcadores inflamatórios e exossomas de tecido adiposo subcutâneo e visceral, além do perfil metabólico e hormonal de pacientes atendidos no ambulatório de obesidade, antes e após a realização de cirurgia bariátrica no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Avaliar a prevalência e a gravidade do transtorno de compulsão alimentar periódica, qualidade de vida e escalas de ansiedade e depressão nos mesmos pacientes, antes e após a cirurgia. Nos pacientes do sexo masculino serão também avaliados os sintomas de função sexual a partir de escalas específicas validadas.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

- Em MÉTODOS, foi incluído:

Critérios de inclusão de pacientes:

Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de obesidade grau III, ou grau II com comorbidades desencadeadas ou agravadas pela obesidade (indicação para cirurgia bariátrica), que estejam atualmente em acompanhamento no ambulatório de obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia, que serão submetidos a cirurgia bariátrica no HU-UFSC no período de 2020 a 2025, e que concordem em participar do estudo. Serão incluídos também, como grupo controle, pacientes com IMC normal ou sobrepeso que realizam acompanhamento neste mesmo hospital por outras patologias não relacionadas à obesidade e que aceitem participar do estudo.

Coleta de dados:

Durante a avaliação pré-operatória o paciente será convidado a participar do estudo e, caso concorde, assinará o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Serão coletados os dados de anamnese, exame físico com avaliação da estatura, peso, circunferência abdominal e circunferência do quadril. No grupo submetido à cirurgia bariátrica, serão aplicadas as escalas de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL brief) e a HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Nos pacientes do sexo masculino serão aplicadas também as escalas de disfunção sexual AMS (Aging Male's Symptoms) e de disfunção erétil IIEF (International Index of Erectile Function). Todos os questionários são validados para a língua portuguesa e são autoaplicáveis.

No grupo em estudo (cirurgia bariátrica), serão avaliados os exames laboratoriais de rotina, conforme protocolo padrão do Serviço de Endocrinologia e Metabologia, para a avaliação pré-operatória em amostras de sangue periférico e urina, entre eles incluem-se: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, colesterol total, HDL, triglicerídeos, TSH, ALT, AST, Gama GT, fosfatase alcalina, PTH, cálcio total, fósforo, ácido úrico, ureia, creatinina, albumina, 25(OH) vitamina D, vitamina B12, ácido fólico, testosterona total, SHBG, LH, hemograma, ferro sérico, ferritina, transferrina, proteína C-reativa, zinco e parcial de urina. Para os pacientes do sexo masculino será acrescentado o espermograma para avaliação de fertilidade, conforme indicação

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

individualizada.

No momento das coletas padrões, já realizadas no segmento de rotina do pós-operatório, serão separadas amostras de sangue e urina para envio ao laboratório de pesquisa associado (LABOX) coordenado pela Profa. Dra. Alexandra Latini para análise de marcadores inflamatórios.

Durante a cirurgia bariátrica ou o procedimento cirúrgico abdominal dos pacientes do grupo controle (submetidos a procedimento por outro motivo que não relacionado à obesidade), serão adquiridas amostras de tecido adiposo branco subcutâneo e visceral. No momento da incisão abdominal é esperado que fragmentos de tecido gorduroso sejam dissecados e esse material geralmente é descartado conforme a Legislação Sanitária. Após a autorização do paciente através do TCLE, uma pequena amostra desse tecido gorduroso dissecado (que seria descartada), será utilizada para essa pesquisa. A coleta do tecido gorduroso não acarretará modificações na técnica cirúrgica proposta, não acrescentará risco cirúrgico ao paciente, não modificará o tempo necessário para a realização do procedimento nem aumentará os custos cirúrgicos.

Nos casos em que durante o pós-operatório for indicada a realização de cirurgia plástica reparadora, conforme protocolo do Ministério da Saúde, novas amostras de tecido gorduroso serão obtidas e poderão ser analisadas conforme resultado da primeira avaliação no período perioperatório.

As amostras obtidas durante os procedimentos cirúrgicos serão imediatamente congeladas em nitrogênio líquido e submetidas a cultura primária de adipócitos, seguida de dosagens bioquímicas, ou colocadas em paraformaldeído 10% tamponado para análises histológicas.

As mensurações bioquímicas e histológicas serão realizadas no Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo (LABOX), coordenado pela Profa. Dra. Alexandra Latini, na UFSC, o qual conta com todos os equipamentos necessários para a realização destas dosagens. As culturas celulares primária de adipócitos, pré-adipócitos e células pluripotentes será realizada no Laboratório de Imunobiologia do Tecido Adiposo, na UFSC, coordenado pela Prof. Dra. Fabíola Branco Filippin Monteiro. A dosagem de lactato será realizada no Laboratório de Esforço Físico, na UFSC, coordenado pelo Prof. Dr. Luiz Guilherme Guglielmo.

As coletas clínicas serão realizadas pela equipe do HU-UFSC responsável pelo acompanhamento pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica. Salienta-se que não haverá nenhum custo adicional para o Hospital Universitário atribuível a este estudo.

Todas as amostras biológicas coletadas durante esta pesquisa serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste estudo. Ao final da pesquisa, as amostras de sangue e de tecido adiposo não utilizadas serão destruídas.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

O banco de dados será feito na forma de arquivo de computador, que será guardado por senha. Serão respeitados os princípios éticos e as normas para pesquisa com seres humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, respeitando os princípios éticos da beneficência, não-maleficência, justiça e autonomia. A autonomia do sujeito será respeitada por meio de sua decisão em participar da pesquisa, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados terá início após a aprovação do adendo ao Projeto Avaliação dos efeitos da cirurgia bariátrica na obesidade e suas comorbidades (CAAE 19792013.5.0000.0121) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC.

Medidas bioquímicas e histológicas

As seguintes mensurações serão realizadas nas amostras de sangue e urina: determinação das concentrações de pterinas (BH4, neopterinina e sepiapterina) e lactato. Em cultura celular primária de adipócitos, pré-adipócitos e/ou células pluripotentes isoladas do tecido adiposo branco subcutâneo e visceral serão realizadas as mensurações: quantificação de lipídeos, tamanho dos adipócitos, tipos de lipídeos, lipidoma, lactato, massa mitocondrial, fisiologia, dinâmico e qualidade de controle mitocondrial, determinação das concentrações de pterinas (BH4, neopterinina e sepiapterina) e óxido nítrico, expressão e/ou conteúdo proteico de enzimas envolvidas na síntese de BH4 (GTPciclohidrolase e sepiapterina redutase), fisiologia mitocondrial (oximetria) e enzimas antioxidantes (glutathiona, glutathiona oxidase). Todas estas mensurações já foram padronizadas no LABOX (FUJITA et al., 2020; REMOR et al., 2019).

As determinações bioquímicas sanguíneas serão realizadas em plasma. As amostras de sangue serão coletadas por profissional especializado e pelo método da punção venosa. O tubo de coleta conterá anticoagulante, heparina ou EDTA. Será coletado um tubo de 10 mL de sangue venoso. O tubo contendo sangue anticoagulado com heparina será centrifugado a 600 x g por 20 minutos para separar o plasma. Uma amostra de urina (50 mL) será coletada em tubo plástico estéril com uma retenção de pelo menos duas horas. Será imediatamente refrigerada em geladeira e posteriormente armazenada a -86°C.

O tecido adiposo branco subcutâneo e visceral será imediatamente congelado em nitrogênio líquido para posterior isolamento e cultura primária dos adipócitos, pré-adipócitos e células pluripotentes para análise da participação da BH4 na diferenciação e metabolismo do adipócito. Além disso, uma amostra será colocada em paraformaldeído 10% tamponado para análise histológica e ultraestrutural da morfologia dos adipócitos.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

A caracterização histológica será realizada através de marcação com hematoxilina-eosina de cortes histológicos da biopsia de tecido adiposo. Uma vez que o tecido subcutâneo pode apresentar características de tecido adiposo marrom, designado por bege, será ainda avaliada por histologia e quantificada por qPCR a proteína UCP-1 (marcador de tecido adiposo marrom).

O isolamento e caracterização dos exossomas serão realizados nas biopsias de tecido adiposo visceral e subcutâneo. Os exossomas de tecido adiposo serão isolados a partir de células estromais mesenquimais de acordo com protocolos já estabelecidos e baseado em técnicas de ultracentrifugação e serão posteriormente caracterizados por microscopia eletrônica, por análise proteômica para avaliar o seu conteúdo proteico e por microarray e PCR quantitativo em tempo real (qPCR) para a análise de microRNAs.

Posteriormente e por bioinformática e bioestatística serão analisadas associações entre a variação proteica e de miRNA dos exossomas (antes e após a cirurgia bariátrica) com a massa corporal (perda de massa corporal), ingestão alimentar e ainda o “browning” do tecido adiposo subcutâneo.

Referências:

FUJITA, Masahide et al. Sepiapterin Reductase Inhibition Leading to Selective Reduction of Inflammatory Joint Pain in Mice and Increased Urinary Sepiapterin Levels in Humans and Mice. *Arthritis & Rheumatology*, v. 72, n. 1, p. 57–66, 28 jan. 2020.

REMOR, Aline Pertile et al. Chronic Metabolic Derangement-Induced Cognitive Deficits and Neurotoxicity Are Associated with REST Inactivation.

Molecular Neurobiology, v. 56, n. 3, p. 1539–1557, 14 mar. 2019.

- O APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS foi modificado conforme documento em anexo.

- O CRONOGRAMA foi adaptado ao novo período:

A elaboração do trabalho pode ser dividida em fases sequenciais: submissão da emenda do projeto original em 2020; análise do projeto pelo Comitê de Ética; coleta de dados; análise e interpretação; redação do relatório; e publicação dos resultados. A tabela abaixo mostra o cronograma planejado para a execução do trabalho.

- Foi apresentada tabela no referido anexo.

- AO ORÇAMENTO foi acrescentado a despesa relativa aos materiais para avaliação do tecido adiposo:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

Material de consumo: reagentes uso comum laboratório, tubos coleta sangue, tubos coleta biopsias, Kits de ELISA (hormônios e marcadores inflamatórios), placas para cultura celular, reagentes para isolamento de células de tecido adiposo e dos exossomas, reagentes para microscopia eletrônica, Reagentes para microarray e PCR, entre outros. Valor 30000,00 reais.

- Foi apresentado novo TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Já pontuados no projeto com CAAE: 19792013.5.0000.0121 e na presente emenda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já pontuados no projeto com CAAE: 19792013.5.0000.0121 e na presente emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta clareza, objetividade, fundamentação bibliográfica e uma vez obtidos os achados da pesquisa, proporcionará maiores saberes no tema proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos de acordo com a legislação vigente.

Recomendações:

O TCLE deve ser rubricado em todas as suas páginas e assinado em seu término conforme Resolução 466/2012 item IV.5 (d).

Adequar a seguinte frase no TCLE a orientação da Resolução 466/2012.

"Se concordar em participar e autorizar o uso e divulgação das informações obtidas durante o estudo, assine a última página deste termo de consentimento e faça uma rubrica na "primeira página".

* Segunda página deve também ser rubricada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram constatadas alterações no TCLE não havendo inadequações ou impedimentos ao prosseguimento da pesquisa.

- O CEPESH autoriza o prolongamento da pesquisa por mais 5 anos e recomenda que a cada "nova pesquisa" seja apresentado uma "emenda" informando o CEPESH.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.954.019

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS_150996_1_É2.pdf	22/03/2020 00:06:27		Aceito
Outros	RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.pdf	22/03/2020 00:04:47	Simone van de Sande Lee	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2020.pdf	22/03/2020 00:03:52	Simone van de Sande Lee	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_cirurgia_bariatrica_2020.pdf	13/02/2020 11:45:58	Simone van de Sande Lee	Aceito
Outros	Justificativa_da_emenda_2020.pdf	13/02/2020 11:44:35	Simone van de Sande Lee	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_cirurgia_bariatrica2016.pdf	12/07/2016 15:55:15	Simone van de Sande Lee	Aceito
Outros	Declaração instituição 16-07-13.pdf	18/07/2013 11:16:06		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto 16-07-13.pdf	18/07/2013 11:15:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto - efeitos cirurgia bariátrica_12.07.pdf	12/07/2013 21:01:13		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 03 de Abril de 2020

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA

20/04/2023, 00:26

SEI/SEDE - 22988740 - Carta - SEI



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Rua Profa. Maria Flora Pausewang, s/nº - Bairro Trindade
Florianópolis-SC, CEP 88036-800
- <http://hu-ufsc.ebserh.gov.br>

Carta - SEI nº 93/2022/UGPESQ/SGPITS/GEP/HU-UFSC-EBSEH

Florianópolis, data da assinatura eletrônica.

CARTA DE ANUÊNCIA

Informo para os devidos fins e efeitos legais, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, estar ciente do projeto de pesquisa: “**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA OBESIDADE E SUAS COMORBIDADES**”, sob a responsabilidade do Pesquisador Principal **SIMONE VAN DE SANDE LEE**.

Declaro ainda conhecer e cumprir as orientações e determinações fixadas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde e demais legislações complementares.

No caso do não cumprimento, por parte do pesquisador, das determinações éticas e legais, a Gerência de Ensino e Pesquisa tem a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Considerando que esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos mediante a plena aprovação do CEP competente.

(assinado eletronicamente)
Maria Luiza Bazzo
Gerente de Ensino e Pesquisa
Portaria-SEI nº 116, de 15 de julho de 2021



Documento assinado eletronicamente por **Maria Luiza Bazzo, Gerente**, em 22/07/2022, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **22988740** e o código CRC **1D3A149A**.

Referência: Processo nº 23820.008095/2022-75 SEI nº 22988740

APÊNDICE C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

Obesity Surgery

EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON PLASMA LEVELS OF NEOPTERIN, AND ANTHROPOMETRIC AND METABOLIC PARAMETERS IN INDIVIDUALS WITH OBESITY

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON PLASMA LEVELS OF NEOPTERIN, AND ANTHROPOMETRIC AND METABOLIC PARAMETERS IN INDIVIDUALS WITH OBESITY
Article Type:	Original Contribution
Keywords:	obesity; bariatric surgery; neopterin.
Corresponding Author:	Camila Sartor Spivakoski Federal University of Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Camila Sartor Spivakoski
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Camila Sartor Spivakoski Hugo Guilherme Tolentino Debora Monteiro dos Santos Alves Alexandre Hohl Simone van de Sande-Lee Marcelo Fernando Ronsoni Alexandra Susana Latini
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Introduction: Obesity is associated with a persistent low-grade inflammatory state, with increased production of various markers. Neopterin has been used as a sensitive marker of inflammation. However, there is little information on its relationship with obesity and post-bariatric surgery weight loss. Objectives: To evaluate the evolutionary value of serum neopterin and other classical inflammatory markers in individuals undergoing bariatric surgery. Methods: Longitudinal study that followed individuals with grade 3 or grade 2 obesity with associated comorbidities undergoing bariatric surgery at the the Federal University of Santa Catarina Hospital from February 2021 to November 2022. Anthropometric and biochemical data were analyzed and compared in the preoperative period and after 12 months. Results: 47 individuals were included in the final sample of analysis 1, with a mean age of 46.2±10.0 years, 78.7% were female, BMI 44.4±6.2 kg/m². The median serum neopterin level was 7.6±5.7 nmol/L. 20 individuals were evaluated 12 months after surgery, with a statistically significant reduction in neopterin levels (5.2±1.2 vs. 1.2±0.6, p=0.044), CRP (11.3± 10.7 vs. 1.1±0.7 mg/L, p=0.01), BMI (44.8±4.4 vs. 30.6 ± 3.9, <0.01). Also, a statistically significant correlation was identified between the variation in BMI and neopterin (r=0.455, p=0.044). Conclusion: The results demonstrate a reduction in inflammatory markers associated with weight loss in individuals with obesity and a positive correlation between the variation in weight loss and the reduction in serum neopterin</p>

	values. Thus, the potential future use of this marker in monitoring the regression of the inflammatory process in patients with obesity and undergoing bariatric surgery is highlighted.
--	--