



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CEILÂNDIA

Curso de Graduação Farmácia

**POLIMORFISMO DO GENE *NOS3* EM IDOSAS COM SÍNDROME
METABÓLICAS E SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

JÉSSICA BATALHA DE MACÊDO

Brasília

2023

JÉSSICA BATALHA DE MACÊDO

**POLIMORFISMO DO GENE NOS3 EM IDOSAS COM SÍNDROME
METABÓLICA E SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientadora: Drª.Prof. Carine Royer

Co-orientadora: Drª.Prof. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília, 2023

a

Macedo, Jessica
ANÁLISE DO POLIMORFISMO DO GENE NOS3 EM PACIENTES
IDOSOS COM SÍNDROME METABÓLICA E QUE FIZERAM CIRURGIA
BARIÁTRICA /
Jessica Macedo; orientador . Carine Royer.;
co-orientador Izabel Silva. -- Brasilia, 2023.
p.

Monografia (Graduação - Farmácia) --
Universidade de Brasilia, 2023.

I. . I. Royer., . Carine , orient. II. Silva,
Izabel , co-orient. III. Titulo.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

JÉSSICA BATALHA DE MACÊDO

**POLIMORFISMO DO GENE *NOS3* EM IDOSAS COM SÍNDROME METABÓLICA
SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carine Royer

(Universidade de Brasília - FCE)

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Universidade de Brasília - FCE)

Prof^a. Msc.Letícia Fernandes

(Universidade de Brasília - FCE)

Prof^a. Dr^a.Tatiana Lavich

(Universidade de Brasília - FCE)

Brasília, 2023.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. Aos meus pais, Gean e Fátima, que por meio de incentivo, motivação e dedicação de tempo me auxiliaram nessa jornada. Às minhas orientadoras Carine e Izabel, pelo esforço e dedicação em todo processo. A doutoranda Letícia por todo auxílio e meus colegas de laboratório por todo auxílio e apoio. A mestrandra Larissa Bonasser por toda ajuda. A minha amiga Fernanda Lago por todo apoio e ajuda.

A todos os professores, pois sem eles não estaria aqui. Em especial gostaria de agradecer a professora Camila, por sempre estar disposta a ajudar, a professora Jamila Reis, por todo o carinho, auxílio nos pibics que realizei e a professora Izabel, que sem ela não teria tido a oportunidade de ingressar e vivenciar experiências incríveis na patologia. A professora Eliane Fortes por me proporcionar o aprendizado como monitora da disciplina de bromatologia. Os demais que não citei saibam que foram tão importantes quanto.

A todos os amigos que passaram na minha vida na UnB, desejo sucesso. E a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para essa jornada, agradeço imensamente.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Síndrome Metabólica	16
1.2 Diagnóstico Clínico e avaliação laboratorial	17
1.3 Obesidade e sua relação com a Síndrome Metabólica	21
1.4 Epidemiologia	24
1.5 Patogênese da Síndrome Metabólica	25
1.6 Cirurgia Bariátrica	27
1.7 Óxido Nítrico (NO)	28
1.8 Gene Óxido Nítrico Sintase Endotelial(<i>NOS3</i>)	30
2. POLIMORFISMOS GENÉTICOS	32
2.1 VNTR e sua relação com doenças	33
3. JUSTIFICATIVA	34
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivo Geral	35
4.2 Objetivo Específico	35
5. METODOLOGIA	
5.1 Modelo de Estudo e Participantes da Pesquisa	36
5.2 Avaliação Clínica e Laboratorial	36
5.3 Extração de DNA e Análise Genotípica	37
5.4 Reação em Cadeia da Polimerase(PCR)	37
5.5 Avaliação da Composição Corporal	38
5.6 Análise Estatística	38
6. RESULTADOS	39
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO	49

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

50

ANEXOS

Anexo 1: Parecer Consustanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	54
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso).....	
55	
Anexo 3: Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	
59	
Anexo 4:Solicitação de dados para o Ministério da Saúde (MS)	64

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por ter várias condições que contribuem para o desenvolvimento de cardiopatias, diabetes e hipertensão arterial. O desenvolvimento da SM tem relação com: idade, hábitos de vida, alimentação, falta de atividade física, etilismo, tabagismo, adiposidade, dislipidemias e hipertensão arterial. O gene NOS3 tem a função de produzir a maior parte do NO originário do endotélio e, por essa razão, exerce uma função essencial na homeostase cardiovascular. Entende-se que a NOS3 é fundamental para a manutenção de um sistema cardiovascular saudável. O mecanismo de ação da NOS3 é a conversão de L-arginina em L-citrulina, o gene NOS3 tem 26 exons e 21 kb de DNA e tem sua localização no cromossomo 7q35-36. Visto isso, o objetivo do presente estudo é identificar a frequência do polimorfismo na região promotora VNTR intron 4, em uma amostra populacional de pessoas idosas com síndrome metabólica e que tenham sido submetidas à cirurgia bariátrica. Foi realizado um estudo do tipo transversal, comparativo analítico, prospectivo, com parâmetros quantitativos e qualitativos, onde 22 pacientes com idade igual ou superior a 50 (cinquenta) anos ($61,6 \pm 5,0$ anos), submetidas à cirurgia bariátrica (CB) de bypass gástrico em Y de Roux tinham síndrome metabólica, comparado com 81 pacientes controle (43 mulheres e 38 homens, média de idade $52 \text{ anos} \pm 5$ anos). Os dados foram compilados e analisados no programa SPSS versão 28.0. O presente trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) (FEPECS) parecer número 1.910.166. A distribuição genotípica e alélica do polimorfismo NOS3 INTRON 4 nos grupos caso (idosas com obesidade mórbida que fizeram cirurgia bariátrica) e controle (indivíduos saudáveis). Constatou que o genótipo bb conferiu fator protetor para obesidade mórbida ($OR=0,33$; IC: 0,12-0,86), e a presença do alelo a parece ser fator de risco para obesidade ($OR=4,19$; IC: 2,05- 8,56). No grupo controle, os genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P= 0,760$). Os resultados deste estudo indicam que o polimorfismo no íntron 4 do gene NOS3 teve associação com obesidade em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica (SM). Polimorfismo genético. NOS3. Cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is characterized by having several conditions that lead to the development of heart disease, diabetes and high blood pressure. The development of MS is related to: age, life habits, diet, lack of physical activity, alcoholism, smoking, adiposity, dyslipidemia and arterial hypertension. The mechanism of action of NOS3 is the conversion of L-arginine into L-citrulline, the NOS3 gene has 26 exons and 21kb of DNA and is located on chromosomes 7q35-36. In view of this, the objective of the present study is to identify the frequency of the polymorphism in the VNTR intron 4 promoter region, in a population sample of elderly people with metabolic syndrome and who have been observed in bariatric surgery. A cross-sectional, comparative analytical, prospective study was carried out, with quantitative and qualitative parameters, where 22 patients aged 50 years old or older, who underwent bariatric surgery (BS) of Roux-en-Y gastric bypass, had metabolic syndrome, compared with 81 control patients (43 women and 38 men, mean age 52 years \pm 5 years). The present study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the State Department of Health of the Federal District (SES-DF) (FEPECS) number 1.910.166. Genotypic and allelic distribution of the NOS3 INTRON 4 polymorphism groups in case (morbidly obese elderly women who avoid bariatric surgery) and control (healthy individuals). 5-8.56). In the control group, the genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium ($P= 0.760$). The results of this study indicate that the polymorphism in intron 4 of the NOS3 gene was associated with obesity in patients diagnosed with bariatric surgery.

Keyword: Metabolic syndrome (SM). Genetic Polymorphism. NOS3. Bariatric surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.:	29
Tabela 2 :Distribuição genotípica e alélica nos diferentes grupos dos participantes pesquisa.....	31
Tabela 3 :parâmetros bioquímicos, imunológicos e corporais dos participantes do grupo caso.....	32
Figura 1 Localização anatômica da gordura subcutânea e gordura intra-abdominal/gordura visceral.:	33
Figura 2 Mecanismos envolvidos na síntese e vasodilatação do NO.:.....	33
Figura 3 O gene <i>NOS3</i> tem 25 íntrons e 26 éxons (representados por linhas verdes) e possui 4 polimorfismos como : g.-786T>C e g.-665C>T na região promotora, o 4b/4a VNTR no ítron 4 e o Glu298Asp no exon 7 :.....	33
Figura 4:mechanismo funcional do VNTR. (Adaptada):.....	33

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Definição de Síndrome Metabólica pelos órgão de saúde	31
Quadro 2: Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, segundo a Federação Internacional de Diabetes.Medida de cintura acima dos seguintes valores, conforme definidos por sexo e etnia.....	31

RELAÇÃO DAS SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO Associação Brasileira para o estudo da obesidade e Síndrome Metabólica

CB Cirurgia Bariátrica

DCV Doenças cardiovasculares

DM Diabetes *Mellitus*

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

IMC Índice de Massa Corporal

IDF Federação Internacional de Diabetes

NO Óxido Nítrico

NOS3 Óxido Nítrico Sintase III

NCEP-ATP Relatório do Painel de Especialistas do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol sobre Detecção, Avaliação e Tratamento do Colesterol Alto em Adultos

OR Odds Ratio

OMS Organização Mundial da Saúde

PA Pressão Arterial

PCR Polimorfismo Reação em Cadeia da Polimerase

PNSN Pesquisa Nacional sobre Nutrição

SM Síndrome Metabólica

TG Triglicerídeo

TBE Tris Borato EDTA

VNTR Número Variável de Repetições em Tandem

1. INTRODUÇÃO

Segundo Seixas (2019), as causas das doenças e óbitos foram alteradas no decorrer do tempo. Antigamente, as principais razões de morbidade e mortalidade eram doenças infectocontagiosas. Já na contemporaneidade, as principais causas da crescente morbimortalidade da população mundial são doenças degenerativas e as consequências decorrentes de hábitos de vida.

Dentre esses motivadores, tem-se a síndrome metabólica (SM) como um problema de saúde pública no Brasil, e o aumento de sua incidência deve ser mais bem investigado e esclarecido. Um estudo realizado por Neves e colaboradores (2019) sugere-se a ampla variação da SM (entre 25% a 60%) em uma faixa etária acima de 65 anos por utilizar o mesmo critério diagnóstico para múltiplas variáveis como a idade, sexo, fatores étnicos e ambientais. A SM pode ocorrer em crianças e adolescentes, mas sua incidência é maior com o avançar da idade, sendo os idosos (acima de 60 anos) os mais acometidos (SILVA, 2018).

O desenvolvimento da SM tem relação com idade, hábitos de vida e alimentares, etilismo, tabagismo, adiposidade, dislipidemias e hipertensão arterial (DAKUM *et al.*, 2021). Sabe-se que pessoas com obesidade têm uma maior probabilidade de desenvolver SM pelo fato da adiposidade estar relacionada com variações de fatores cardiovasculares e metabólicos, dentre eles, pressão arterial, dislipidemia, marcadores de inflamação sistêmica e resistência à insulina (DAKUM *et al.*, 2021; GRUNDY *et al.*, 2016).

Segundo Pan e colaboradores (2021), a definição de obesidade em adultos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é ter um IMC de 30,0 kg/m² ou superior. Essa comorbidade é desencadeada por vários fatores como doenças crônicas e cardiovasculares, falta de atividade física, fatores genéticos, alterações metabólicas e resistência à insulina (DAKUM *et al.*, 2021). Mau e colaboradores (2018) dizem que segundo a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) cerca de 37% dos idosos com 60 anos ou mais têm o diagnóstico de obesidade, ou seja, com IMC ≥ 30 .

Essa comorbidade pode gerar limitações para esse grupo etário, como dificuldades socioeconômicas e assim afetando diretamente na qualidade de vida (NAM *et al.*, 2021).

Dentre os tratamentos disponíveis para a obesidade a cirurgia bariátrica é um

mecanismo seguro de tratamento, pois diminui a circunferência abdominal, a massa corporal e as comorbidades existentes. Segundo Iranmanesh e colaboradores (2021), a taxa de pacientes idosos que se submetem à CB é menor do que os não idosos. Embora na literatura não apresente riscos associados, os idosos não se submetem a esse procedimento por medo de terem resultados adversos e necessitarem de um mais tempo de internação e recuperação após o procedimento (EDWARDS *et al.*, 2021; CHÃO *et al.*, 2022).

A formação do óxido nítrico, que se dá pela ativação da óxido nítrico sintetase endotelial (*eNOS* ou *NOS3*), tem um papel fundamental no controle cardiovascular, sobretudo na vasodilatação. A ação do gene *NOS3* talvez seja estabelecida por fatores genéticos, como o polimorfismo de número variável de repetições em Tandem (VNTR) localizado no ítron 4 do *NOS3*, e que tem relação com a quantidade de óxido nítrico no plasma (POLÓNIA *et al.*, 2019). Segundo Matyar e colaboradores (2005), este polimorfismo tem relação com desenvolvimento de doença arterial coronariana.

Os fatores genéticos são responsáveis pelo surgimento de várias síndromes que ocorrem devido à presença dos polimorfismos. Sabendo-se disso, mutações gênicas podem interferir na expressão do gene Óxido Nítrico Sintetase(*NOS3*), desse modo, alterando o equilíbrio cardiovascular (PAULA, 2019). A região polimórfica promotora do gene *NOS3* se localiza no 7q35–7q36 do cromossomo 7 e têm três polimorfismos:-786T>C (rs2070744) variante do promotor, 27 pb VNTR (4b/a) no ítron 4 e 894G>T (rs1799983).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar a presença do polimorfismo VNTR ÍTRON 4 do gene *NOS3* em pacientes idosos portadores de SM que foram submetidos a cirurgia bariátrica.

1.1 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conglomerado de alterações no metabolismo que tem, entre seus principais fatores determinantes, indivíduos previamente acometidos por outras doenças metabólicas sistêmicas, idade avançada, hábitos socioambientais prejudiciais atrelados à ingestão de dietas hipercalóricas, sedentarismo, variações metabólicas e hormonais em que tem como característica a resistência à glicose, hipertensão arterial, dislipidemia e adiposidade troncular ou abdominal. (LIRA *et al.*, 2018).

Grundy e colaboradores (2016), definiram a SM como sendo alguns distúrbios presentes no metabolismo do indivíduo, como hiperglicemia, adiposidade visceral, dislipidemia, hipertensão, estado pró-inflamatório e pré-trombótico.

De acordo com Ali e colaboradores (2012), estima-se que a prevalência de SM, até a primeira década do século XXI, era de um quinto a um quarto da população mundial. Assim, a SM representa um problema de saúde pública no Brasil e o aumento de sua incidência deve ser mais bem investigado e esclarecido.

Gotlieb e colaboradores (2008) definiram a SM como um distúrbio capaz de gerar ruptura da homeostase do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas provenientes da dieta, associada à predisposição genética. Portanto, SM caracteriza-se por ser uma síndrome heterogênea, tendo como fatores de risco: a resistência insulínica, adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, suscetibilidade genética e pressão arterial elevada.

Tais condicionantes estão diretamente ligados ao processo inflamatório e hábitos de vida inadequados, como dietas hipercalóricas e o sedentarismo. A SM pode ocorrer em crianças e adolescentes, mas sua incidência é maior com o avançar da idade, sendo os idosos os mais acometidos (SILVA, 2018).

1.2 Diagnóstico clínico e avaliação laboratorial

O diagnóstico de SM tem como base alguns critérios como características clínicas e laboratoriais, conforme apresentado no Quadro 1, no qual há a comparação de diagnóstico de SM por diferentes organizações: Organização Mundial da Saúde (OMS); National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP); e International Diabetes Federation (IDF).

Segundo Penalva (2008), dentre as definições de SM tidas por esses órgãos a mais aceita é a da NCEP/ATP III, por ser mais amplamente usada, tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos.

Quadro 1- Definição de síndrome metabólica pelos órgãos de saúde

ENTIDADES			
FATORES DE RISCO	OMS	NCEP-ATPIII	IDF
Diagnóstico de SM	Resistência à insulina e a presença de mais dois fatores	Presença de três fatores	Circunferência abdominal alterada e presença de mais dois fatores
Obesidade	RCQ >0.9 em homens e >0.85 em mulheres e/ou IMC >30 KG/m ²	Cintura ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres	Cintura abdominal >94 cm em homens europeus >90 cm em homens asiáticos >80 cm em mulheres
Glicose Plasmática	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo ciamp	≥ 100 mg/dL	Maior ou igual 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes

Triglicerídeos*	Maior ou igual 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	Maior ou igual 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia
HDL*	<35 mg/dL em homens e <39 mg/dL em mulheres	Homens: < 40 mg/dL ou Mulheres: < 50 mg/dL	<40 mg/dL em homens ou 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
Pressão Arterial	PAS maior ou igual 140 mmHg ou PAD maior ou igual 90 mmHg ou tratamento para HAS	$\geq 130 \times 85$ mmHg ou em tratamento medicamentoso para HAS	PAS maior ou igual 130 mmHg ou PAD maior ou igual 85 mmHg ou tratamento para HAS
Outros	Excreção urinária de albumina maior ou igual: 20 mcg ou relação albumina/creatímina maior ou igual 30 mg/g		

OMS: Organização Mundial da Saúde;NCEP-ATP III:Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert on Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol Adults;IDF: International Diabetes Federation;SM:síndrome metabólica;RQC:relação cintura/quadril;IMC: índice de massa corporal;*tanto triglicerídeos elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS;HDL:high density lipoprotein;PAS:pressão arterial

Fonte:Azambuja et al., 2015 – adaptado.

Segundo Alberti e colaboradores 2006, gêneros e etnias por possuírem particularidades ,possuem medidas de circunferência da cintura específicas na obesidade central (Quadro 2).Um exemplo disso é que para homens europeus a circunferência da cintura anormal é ≥ 94 cm, já para as mulheres o anormal é ≥ 80 cm.

Quadro 2- Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, segundo a Federação Internacional de Diabetes.Medida de cintura acima dos seguintes valores, conforme definidos por sexo e etnia:

	Homens	Mulheres
Europeus	94cm	80cm
Asiáticos/Chineses	90cm	80cm
Americanos/africanos	90cm	80cm
Japoneses	85cm	80cm

Fonte: ABESO

Pela Associação Brasileira para o estudo da obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), um critério fundamental para a síndrome é o excesso de peso, que é o acúmulo de adiposidade na circunferência abdominal, ao ser combinado com outras comorbidades, que tem em comum a resistência à insulina, se tem uma junção de fatores de risco que auxiliam no surgimento de doença cardiovascular por aterosclerose.

Pela OMS para se ter SM necessariamente precisa ter o diagnóstico de diabetes, e seus fatores associados, como problemas na absorção de glicose e resistência à insulina. Isso ocorre devido ao mecanismo da diabetes ser semelhante ao que ocorre na obesidade e nas doenças cardiovasculares (DCV), uma vez que, ao se ter um aumento da glicemia consequentemente se tem alterações no metabolismo lipídico, ou seja, desregulações hormonais podem levar a obesidade e isso pode acarretar em DCV (GRUNDY *et al.*, 2016).

Já para NCEP-ATP III de 2001 (*Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*) na SM não precisa ter a confirmação de resistência à insulina. Para essa organização os critérios seguidos para diagnóstico são, pelo menos, três dos seguintes fatores: obesidade sendo visualizada pela circunferência abdominal, a elevação a pressão arterial, a glicemia em jejum superior a 100 mg/dL, elevação dos triglicerídeos e diminuição do HDL colesterol (AZAMBUJA *et al.*, 2015).

Para a Federação Internacional do Diabetes (IDF), para se ter o diagnóstico de SM é necessário ter como condição a obesidade central, que é determinada pela circunferência abdominal, de acordo com o grupo etário. Assim sendo, os valores de referência para a análise são: triglicerídeo igual ou superior a 150 mg/dL (tendo ou não tratamento medicamentoso para dislipidemia), Lipoproteína de alta

densidade (HDL colesterol) inferior a 40 mg/dL para o sexo masculino e 50 mg/dL para o sexo feminino, pressão arterial maior ou igual a 130/85 mmHg, com ou sem tratamento medicamentoso de controle, e por fim, ter uma glicose sérica em jejum elevada, superior a 100 mg/dL (AZAMBUJA *et al.*, 2015).

A SM tem uma maior predominância entre a população idosa (25% a 60%). Uma prova disso é um estudo realizado entre norte americanos, que, apesar de não ter histórico de cardiopatias, tinha uma preponderância da SM de 32,2% na faixa de 50 a 69 anos e 34,6% na faixa de 70 anos de idade. Outro estudo realizado em países de baixa renda, também constatou valores expressivos da SM na população idosa, com 36% entre idosos do México e 45% a 50% em cidades brasileiras. A ocorrência dessa síndrome tem tido um aumento expressivo no decorrer dos anos (NEVES *et al.*, 2019).

Calixto e colaboradores (2016) em um estudo com 100 idosos acima de 60 anos de idade, em um hospital no Belém, constatou que 51% dessa amostra apresentava o diagnóstico de SM, sendo que destes as mulheres representavam 33% e os homens 18%. Nesta mesma análise, foi verificado que os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) era o sedentarismo com 67% das situações, hipertensão arterial sistêmica (HAS) com 57% dos casos, dislipidemia com 44% das condições, diabetes mellitus com 21% dos casos e obesidade com 20% dos casos.

1.3 Obesidade e sua relação com a Síndrome metabólica

A obesidade é definida como uma doença na qual se tem um excesso de gordura corpórea. Essa comorbidade tem relação direta ou indireta com outras patologias, tais como: cardiopatias e neoplasias. Segundo dados da Pesquisa Nacional sobre Nutrição (PNSN), nas idosas brasileiras se identificou uma maior prevalência de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Uma prova disso, são as mulheres terem um percentual no número de casos de 18,2% em comparação aos homens com 5,7% (ESKINAZI *et al.*, 2011).

Para Mau e colaboradores (2018), um fator que justifica as mulheres idosas terem uma maior probabilidade de desenvolverem obesidade é por elas terem uma maior porcentagem de gordura corpórea em comparação aos homens. Isso ocorre, na maioria das vezes, por uma resposta das gestações e por questões hormonais.

Segundo National Health and Nutrition Examination Survey, o excesso de gordura corporal é um fator de risco para o desenvolvimento da SM, uma vez que é diagnosticada em apenas 5% de indivíduos com peso normal, mas 22% em indivíduos com sobrepeso e 60% entre indivíduos obesos (YAMAMOTO; ARAUJO; LIMA, 2017).

O IMC apesar de ser uma maneira fácil de medir a obesidade, não é considerado uma ferramenta segura para o diagnóstico de obesidade, devido às chances de erro na medição. O seu cálculo é o peso do indivíduo em quilogramas dividido pelo quadrado da sua altura. Os valores de referência do IMC para uma pessoa obesa grau I é igual ou superior a 30. Já para uma pessoa com sobrepeso e obesidade grave, os valores de referência são igual ou superior a 25 e maior ou igual a 40, respectivamente. (Tabela 1) (SALAZAR *et al.*, 2012; YESTE *et al.*, 2012; GAROFALO *et al.*, 2017).

A sociedade brasileira leva em consideração para a classificação de sobrepeso e obesidade a tabela proposta pela OMS (Tabela 1). Para ter uma melhor eficiência, o ideal é que o IMC seja combinado com outros métodos de determinação de gordura corporal. Pois, ao se ter a junção de IMC com medidas de distribuição de gordura pode-se evitar problemas do uso do IMC isolado (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE 4º EDIÇÃO 2016).

Tabela 1: – Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

IMC (KG/M ²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

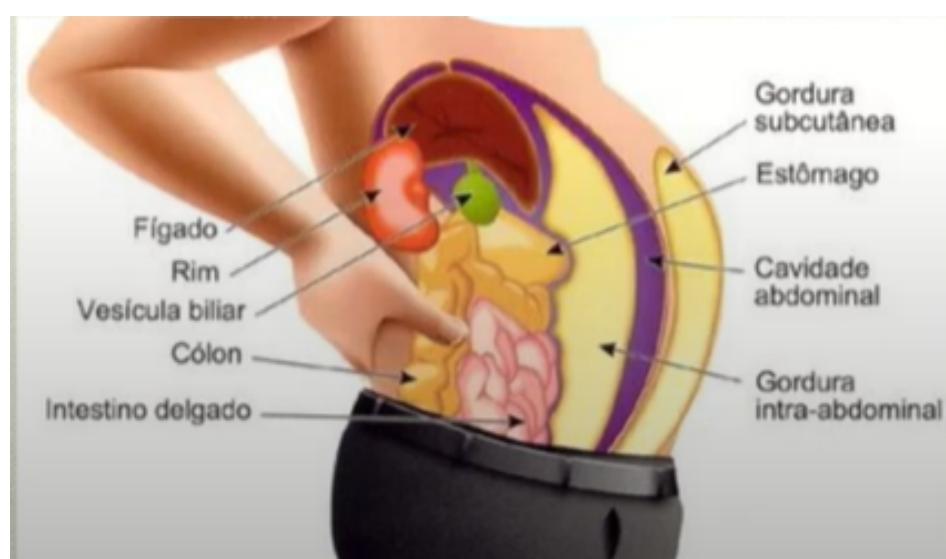
Fonte: Diretrizes Brasileiras de Obesidades-Quarta edição 2016.

A recomendação da Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica é medir a circunferência abdominal no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. Assim sendo, considera-se o maior diâmetro do quadril e a fita métrica deve passar pelos trocânteres maiores.

Para o Ministério da Saúde o valor de referência do IMC para o idoso (definido no Brasil como com 60 anos ou mais) varia de >22 a <27 kg/m^2 , isso se dá pela redução da massa magra e aumento do risco de sarcopenia, força e desempenho muscular e de incapacidade física (Diretrizes Brasileiras de Obesidades-Quarta edição 2016).

O tecido adiposo, além de ter uma importante função na disfunção metabólica associada a longevidade, é também o maior órgão endócrino do ser humano. Com o avançar da idade, a disposição de adipócitos muda de depósitos subcutânea para visceral, já os triglicerídeos passam a ter depósito em alguns órgãos importantes como fígado, músculo, medula óssea e coração (Figura 1) (MAU *et al.*, 2018). Segundo Rosa e colaboradores (2005), o excesso de gordura visceral tem relação com desequilíbrios metabólicos, hormonais, inflamatórios e hemodinâmicos.

Figura 1: Localização anatômica da gordura subcutânea e gordura intra-abdominal/gordura visceral.



Fonte: Teixeira, L. (Luzimar) 2008.

Segundo Mau e colaboradores (2018), na obesidade, o equilíbrio do tecido adiposo sofre modificações. Esse processo também ocorre em pessoas idosas, uma vez que se tem uma diminuição da taxa metabólica de repouso e um baixo gasto energético total diário. Devido a maior quantidade de tecido adiposo na obesidade, tem-se uma alta propensão a apresentar SM, DCV e diabetes mellitus tipo 2.

Em um estudo realizado por Ayoub e colaboradores (2011), constatou-se que a obesidade mórbida, a partir de 40 kg/m^2 , é uma situação em que se tem uma resistência insulínica associada a um excedente de adiposidade visceral. A existência desses dois fatores colaboram para o prevalecimento da SM em quase todos os pacientes com obesidade grau III. Este estudo teve a participação de 74 pacientes obesos que foram submetidos à derivação gástrica em Y-de Roux por videolaparoscopia. O IMC antes do procedimento cirúrgico era de 42 kg/m^2 , e, após seis meses do procedimento cirúrgico, o IMC reduziu para $29,6 \text{ kg/m}^2$. Desse modo, o estudo constatou que a cirurgia bariátrica é um modo eficiente para se ter uma perda de peso e uma melhora da SM.

1.4 Epidemiologia

Mundialmente, 30% da população tem SM e cerca de 7% das pessoas morrem em razão dela. Já com relação à taxa de mortalidade das DCVs, tem-se uma porcentagem de 17%. Na América do Sul, o percentual de prevalência da SM está entre 12,3% a 44,6%. (LIRA *et al.*, 2017; SEIXAS, 2019).

O estudo transversal realizado por Silva e colaboradores (2018), em uma população de idosos residentes em um dos nove distritos sanitários de Belo Horizonte, observou a relação de fatores como sobrepeso/obesidade com níveis elevados de Proteína C Reativa (PCR) e foi constatada uma prevalência de quase 60% dos pacientes com SM, sendo esse percentual de idosos do sexo feminino.

De acordo com o sexo e elementos da SM, entre as mulheres com SM, 40% tiveram obesidade abdominal, 37% redução do HDL-colesterol e 29% aumento da pressão arterial. Já entre os homens com SM, 28% tiveram aumento de PA, 20% aumento do triglicerídeo e 18% de HDL-colesterol.

Com relação aos fatores de riscos associados a doenças cardiovasculares, 64% dos idosos são sedentários, 57% têm hipertensão, 44% possuem dislipidemias, 21% são diabéticos, 20% têm obesidade, 16% têm antecedente familiar de doença cardiovascular e 16% são fumantes.

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2021), o Brasil teve um aumento considerável da população idosa nos últimos dez anos, de 11,3% para 14,7%, representando 31,2 milhões de indivíduos. Portanto, considerando-se o envelhecimento populacional e a maior observação de desregulação inflamatória em seus indivíduos, evidencia-se a necessidade de entender a detecção e funcionamento dos marcadores imunológicos com o envelhecer.

Neves e colaboradores (2019), sugerem que existe uma preponderância de ampla variação da SM entre os idosos (entre 25% e 60%). Ademais, a mesma análise salienta a predominância da SM nas populações de países com baixa e média renda e entre idosos. Nesse mesmo estudo, observou-se uma prevalência significativa da SM na população de 1742 idosos da cidade de Bambuí - MG, Brasil, em que 49,1% dos participantes foram diagnosticados com a síndrome (NEVES *et al.*, 2019).

Segundo Silva e colaboradores (2018), além dos fatores genéticos supracitados, o aumento da prevalência de SM está relacionado com o avançar da idade do paciente e com hábitos comportamentais prejudiciais – como o tabagismo, o etilismo e o sedentarismo – representando 59% de uma amostra com 271 idosos, em um estudo de Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil. Já a nível nacional, a SM em idosos representa cerca de 22,7% e em um cenário global, a prevalência é de 22,4% nos países europeus e 34,2% nos Estados Unidos (SILVA *et al.*, 2018).

Um fator agravante para a economia mundial, segundo Benito e colaboradores (2023), é que, até o ano de 2050, a população mundial terá uma porcentagem de cerca de 21% de idosos com 60 anos ou mais, e cerca de 80% deles irão morar em países de baixa renda.(BENITO *et al.*, 2023).

1.5 Patogênese da Síndrome Metabólica

A patogênese da SM não está plenamente compreendida (COUTINHO *et al.*, 2016; FRANCISQUETI *et al.*, 2020). Fatores ambientais e estilo de vida, como excesso do consumo de calorias e falta de atividade física, fatores genéticos e epigenéticos, são os principais fatores que predispõem à SM. Entre os mecanismos propostos, a resistência à insulina, inflamação crônica e ativação neuro-hormonal têm função central na progressão da SM e subsequente desenvolvimento de DCV e

diabetes mellitus tipo 2 (FAHED *et al.*, 2022).

A inflamação do tecido adiposo, a princípio localizada, se dissemina para os sistemas e pode resultar no desenvolvimento de comorbidades. Dentre essas, principalmente a resistência insulínica, pois ocorre inibição direta da ativação do receptor de insulina. A insulina é responsável pelo transporte da glicose para o meio intracelular dos tecidos adiposo, muscular, hepático e também pela vasodilatação e ação do sistema nervoso na reabsorção renal de sódio. Tais mecanismos, quando prejudicados, contribuem para elevação dos níveis pressóricos arteriais (ROCHLANI *et al.*, 2017).

A resistência à insulina pelo fígado desencadeia o aumento da gliconeogênese (formação de uma nova molécula de glicose a partir de compostos não glicídicos) e favorece o aumento plasmático de glicose, insulina e triglicerídeos e a redução dos níveis do colesterol HDL circulantes. A realização de gliconeogênese e lipogênese pelo fígado é uma compensação metabólica (ROCHLANI *et al.*, 2017).

Segundo Rochlani e colaboradores (2017), a gordura visceral aparenta ser o estopim para as vias envolvidas na SM, desse modo ressaltando a relevância de um alto consumo calórico como fator determinante. (ROCHLANI *et al.*, 2017).

As disfunções metabólicas relacionadas ao acúmulo de gordura, por aumentarem a circunferência abdominal, acabam liberando mais substâncias pró-inflamatórias, que terão o papel de antagonizar com a ação da insulina. Isso leva a alterações no metabolismo de glicídios e, consequentemente, um quadro de resistência à insulina (JUNG, 2014).

Na obesidade, há um aumento dos níveis de leptina, o que acarreta em um aumento de DCV. Ademais, na obesidade, também se tem um estresse oxidativo sistêmico que é ocasionado pela adiposidade e pela resistência à insulina. No estresse oxidativo, tem-se um elevado estímulo de cascatas de sinalização e isso gera aterogênese e fibrose tecidual.

Com a obesidade, há uma diminuição da adiponectina, hormônio secretado pelo tecido adiposo que possui função anti-inflamatória. Ela causa reações contrárias às da leptina, ou seja, a adiponectina, por ter características antiaterogênicas, irá reduzir a reatividade vascular e o crescimento do músculo liso e também irá melhorar a estabilidade da placa (ROCHLANI *et al.*, 2017). Em razão de seu funcionamento, a adiponectina tem sido um fator importante no combate de diabetes, hipertensão e infarto agudo do miocárdio.

Porém, em pessoas obesas, há uma redução da adiponectina e níveis maiores de leptina, e isso acarreta em um aumento do risco de (DCV). O mecanismo de ação da inibição das adiponectinas se dá pelos macrófagos do tecido adiposo, que com um aumento de adipócitos irá secretar mais fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que irá inibir a liberação de adiponectina (ROCHLANI *et al.*, 2017).

1.6 Cirurgia Bariátrica

O tratamento cirúrgico de obesidade é realizado em quadros de “obesidade mórbida”, ou seja, IMC igual ou superior a 35. Neste estágio, a obesidade apresenta-se como uma condição grave e complexa (SALAZAR PELAÉZ *et al.*, 2012; YESTE *et al.*, 2012; GAROFALO *et al.*, 2017)

A cirurgia bariátrica (CB) é uma alternativa eficiente e com maior efetividade dentre os tipos de terapia e procedimentos indicados para o controle da obesidade mórbida. Assim sendo, a CB do tipo “Bypass gástrico ” é um procedimento comum na atualidade e de caráter restritivo, pois consiste na diminuição da cavidade gástrica, fazendo com que a quantidade de alimento ingerido seja menor (TONATTO *et al.*, 2019; FUCHS *et al.*, 2017).

A CB do tipo Bypass gástrico, segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), é o tipo de cirurgia bariátrica mais usado em todo o Brasil. Cerca de 75% dos procedimentos cirúrgicos para CB são do tipo Bypass gástrico. Essa técnica bariátrica consiste na redução da superfície de absorção intestinal, que fará com que se tenha uma modificação do metabolismo gastrointestinal do indivíduo cirurgiado (IVANO *et al.*, 2019).

O procedimento cirúrgico consiste no grampeamento de parte do órgão gástrico - estômago -, o que fará com que se tenha um desvio intestinal Y de Roux, o que resultará em um aumento de hormônios que proporciona mais saciedade ao paciente (SALAZAR *et al.*, 2012; YESTE *et al.*, 2012; GAROFALO *et al.*, 2017).

Para os idosos, assim como para os adultos obesos e obesos mórbidos, a OMS indica a CB quando se tem um IMC igual ou maior (\geq) a 40 ou igual ou maior (\geq) 35 e quando se tem uma ou mais comorbidades associadas, como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), síndrome da apnêa obstrutiva do sono (SAOS) ou outras comorbidades que levem a um quadro de obesidade

(PEREIRA *et al.*, 2022; PAJECKI *et al.*, 2020).

Embora a CB seja um procedimento seguro para pessoas idosas, ele não é comum nesse grupo etário pelo fato deles terem mais chance de efeitos adversos com o procedimento e também por precisarem de mais tempo de internação e recuperação (EDWARDS *et al.*, 2021).

A motivação para a implementação da CB, em pacientes longevos obesos e obesos mórbidos, está na maior autonomia desses pacientes, no controle das comorbidades, na melhoria da qualidade de vida e consequentemente no aumento da sobrevida (PAJECKI *et al.*, 2021).

1.7 Óxido Nítrico (NO)

Segundo Oliveira e colaboradores (2016), o óxido nítrico pode ser sintetizado pela expressão de três genes da família de enzimas óxido nítrico (NOS): NOS neuronal (*NOS1*), NOS indutível (*NOS2*) e NOS endotelial (*NOS3*). A *NOS1* e *NOS3* têm uma menor quantidade de NO produzida pelos processos fisiológicos, como sinalização neuronal, inibição do sistema hemostático, vasodilatação e controle da pressão arterial, enquanto a *NOS2* tem sua expressão induzida por estímulos inflamatórios, ou seja, tem uma grande produção de NO e tem envolvimento na defesa do hospedeiro, respostas inflamatórias e formação de NO epitelial das vias aéreas. Essas três formas da NOS são capazes de catalisar reações de L-arginina, NADPH e oxigênio para se ter a produção de NOS, L-citrulina e NADP (CORTESE-KROTT e KELM, 2014).

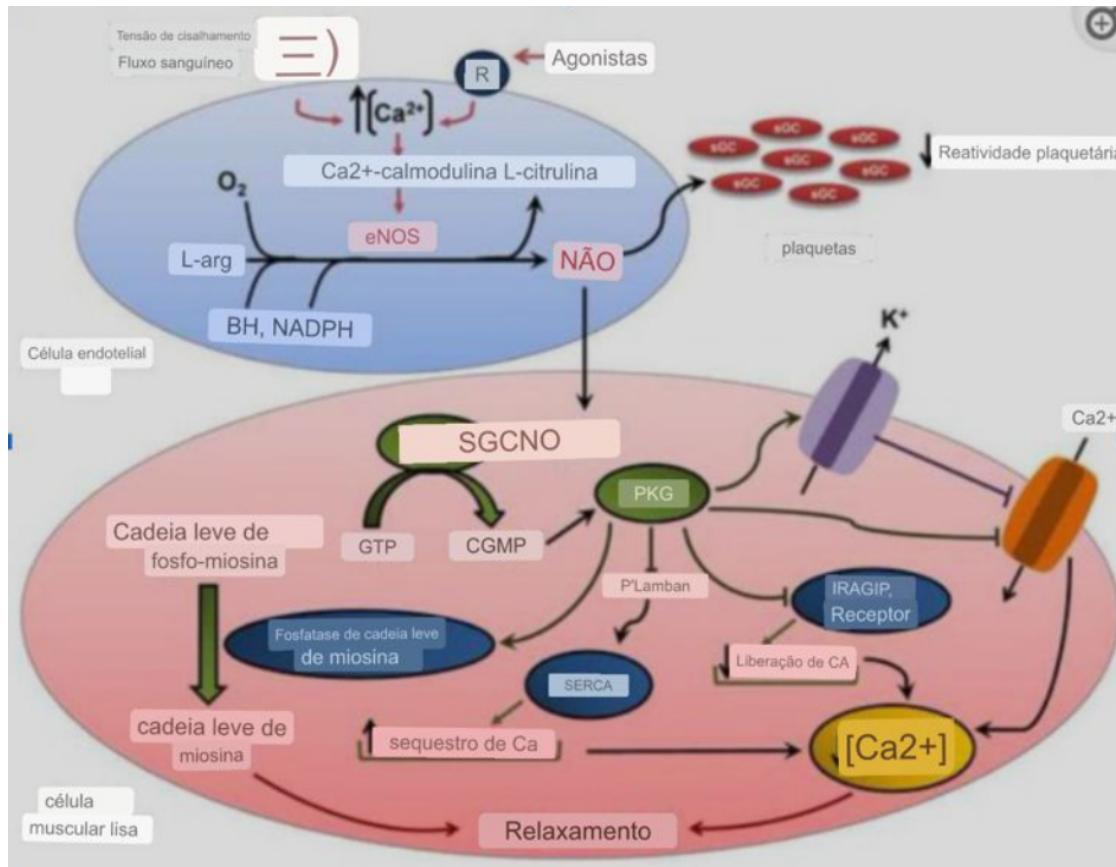
O NO tem uma importante função como vasodilatador, pois ele atua na diminuição da adesão plaquetária e leucocitária do endotélio e no relaxamento muscular e na supressão de radicais superóxido. Ao fazer isso, há a manutenção da função endotelial e o equilíbrio da parede dos vasos sanguíneos (PAULA, 2019).

No presente estudo, será investigado a atuação do gene *NOS3*, pelo fato deste gene ser essencial na produção de NO no sistema cardiovascular. Desse modo, ao se ter mutações no gene *NOS3*, ocorre desequilíbrio endotelial devido à alteração na produção de NO (ELNEAM *et al.* 2015).

Na Figura 2, está retratado o mecanismo de ação envolvido na síntese e na vasodilatação evocada pelo NO. Há a demonstração de que ao se ter o aumento de Ca^{2+} intracelular em células endoteliais, induzidos por estímulos como tensão de

cisalhamento, fluxo sanguíneo e ligação de agonistas, há a formação do complexo com a calmodulina, que ativa a *NOS3*. Ao ser ativada, a *NOS3* forma NO e L-citrulina a partir de L-arginina e oxigênio molecular; tetrahidrobiopterina (BH4) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) são essenciais para o processo. Após isso, o NO irá se difundir por entre as membranas das células do músculo liso vascular e das plaquetas e ativa a guanilato ciclase solúvel (sGC), que irá catalisar a conversão de trifosfato de guanosina em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Com essa atividade, nas plaquetas se tem a inibição da função plaquetária. Já na célula do músculo liso vascular, o GMPc ativa a proteína quinase G-1 (PKG-1), que desencadeará várias fosforilações de proteínas celulares como o 1,4,5 inositoltrifosfato (IP_3) substrato cGMP quinase associado ao receptor (IRAG), fosfolamban (P'Lamban) e fosfatase de cadeia leve de miosina, gerando concentrações inferiores de cálcio celular e vasodilatação. Ademais, a PKG-1 ao fosforilar os canais de potássio ativados por cálcio de elevada condutância e os canais de cálcio do tipo L, ao diminuírem os níveis celulares de cálcio, acabam estimulando o relaxamento vascular (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Figura 2: Mecanismos envolvidos na síntese e vasodilatação do NO.

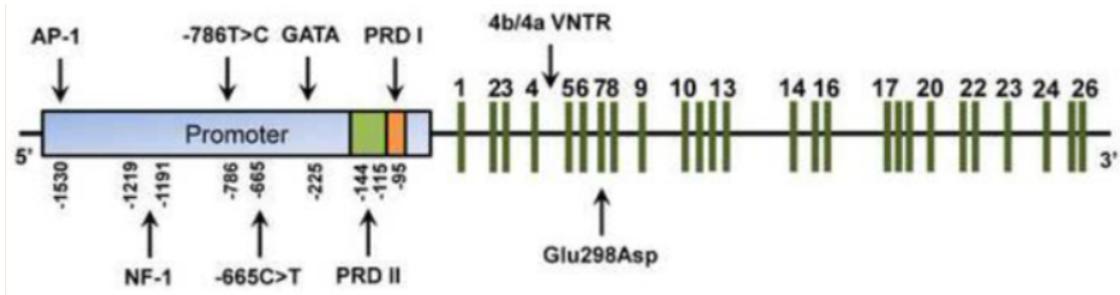


Fonte: OLIVEIRA et al., 2016

1.8 Gene Óxido Nítrico Sintase Endotelial (NOS3)

Segundo Marsden e colaboradores (1993), o gene *NOS3* tem sua localização na região 7q35–7q36 do cromossomo 7 em humanos onde apresenta apenas uma única cópia que tem 21-22 kb, 25 introns e 26 exons, que codificam um mRNA de 4.052 nucleotídeos (Figura 4).

Figura 3: O gene *NOS3* tem 25 íntrons e 26 éxons (representados por linhas verdes) e possui 4 polimorfismos como : g.-786T>C e g.-665C>T na região promotora, o 4b/4a VNTR no íntron 4 e o Glu298Asp no exon 7.



Fonte:OLIVEIRA *et al.*,2016.

O gene *NOS3* tem a função de produzir a maior parte do NO originário do endotélio e, por essa razão, exerce uma função essencial na homeostase cardiovascular. Entende-se que a *NOS3* é fundamental para a manutenção de um sistema cardiovascular saudável (TRAN *et al.*, 2022).

Para um sistema cardiovascular saudável, é necessária a integridade do endotélio, monocamada de células que fazem o revestimento do lúmen dos vasos sanguíneos. Na presença de uma desregulação do endotélio, tem-se o desenvolvimento de mecanismos críticos tidos na patogênese de várias doenças cardiovasculares. A manutenção do perfeito funcionamento do sistema cardiovascular deve-se ao endotélio regular. O endotélio faz o controle de várias substâncias vasoativas, dentre elas o NO (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Assim sendo, segundo Tran e colaboradores (2022), a óxido nítrico sintase endotelial (*NOS3*) é fundamental para se ter um sistema cardiovascular equilibrado. Isso ocorre, pois o NO produzido pelas células endoteliais vasculares têm funções críticas na normalização e estabilização do tônus vascular, migração, produção, multiplicação e manutenção das células, adesão leucocitária e agregamento plaquetário. Ou seja, entende-se que a *NOS3* é essencial para se ter um bom funcionamento cardiovascular. Desse modo, a notoriedade da *NOS3* é demonstrada pelos polimorfismos genéticos do gene *NOS3*. A presença dos polimorfismos do gene *NOS3* tem relação direta a uma maior incidência de cardiopatias, como doenças das artérias coronárias e carótidas e infarto agudo do miocárdio (IM).

Na literatura, a *NOS3* tem sua atuação presente principalmente em cânceres por interferir na angiogênese, apoptose e ciclo celular (CERQUEIRA, 2019). Ainda, segundo Cerqueira e colaboradores (2019), a *NOS3* tem sua atuação presente no controle de doenças associadas à SM, como HAS, doença arterial coronariana, DM2 e aterosclerose.

Segundo Oliveira e colaboradores (2016), polimorfismos genéticos do gene *NOS3* podem interferir na regulação da *NOS3* e consequentemente na produção endógena de NO e isso pode gerar maior suscetibilidade a doenças.

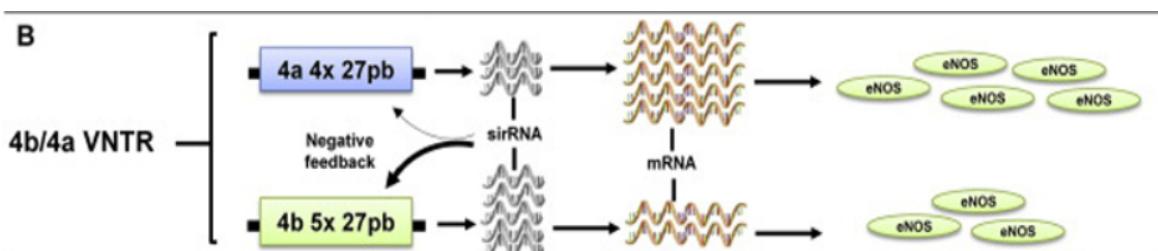
2.0 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Segundo Salazar e colaboradores (2012), a definição de polimorfismo genético pode ser tida quando em pelo menos 1% dos indivíduos da espécie mutação de nucleotídeos, ou seja, é quando um determinado gene tem modificações em suas sequências codificadoras, não-codificadoras ou promotoras, pode gerar diferentes fenótipos. *NOS3* possui três polimorfismos: -786T>C (rs2070744) variante do promotor; 27 pb VNTR (4b/a) no íntron 4; e 894G>T (rs1799983).

O polimorfismo VNTR (variable number tandem repeat) íntron 4 do gene *NOS3* tem uma sequência de 27 pares de base, um alelo maior “b”, com 5 repetições, e um alelo menor “a” com 4 repetições. Esse polimorfismo está intimamente associado com a concentração de NO no plasma (KATKAM *et al.*, 2018;).

A utilidade de 4b/4a VNTR está ligada à produção de sirRNA. Assim, células endoteliais que possuem o alelo 4b (cinco cópias de 27 pb) têm elevados níveis de sirRNA. Isso acarreta em uma diminuição da expressão de *NOS3* em comparação com células contendo o alelo 4a (quatro cópias de 27 pb). Desse modo, segundo OLIVEIRA e colaboradores (2016), o alelo 4a gera a redução dos níveis de mRNA do *NOS3* em relação ao alelo 4b (Figura 4).

Figura 4 :mechanismo funcional do VNTR. (Adaptada)



Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 2016.

Um estudo realizado por Zhao e colaboradores (2012) sugeriu que o polimorfismo VNTR no íntron 4 tem fator de proteção contra retinopatia diabética,

esse efeito se dá principalmente em pacientes com DM2.

2.1 VNTR e sua relação com doenças

Estudos sugerem que a causa da hipertensão pode estar associada com anormalidades na regulação da *NOS3* que pode resultar em deficiência de NO. Ainda, estudos mostram um aumento do risco de hipertensão para os alelos variantes do polimorfismo 4b/4a VNTR (LIU *et al.*, 2011; NIU *et al.*, 2015).

Segundo Oliveira e colaboradores (2015), o gene *NOS3* ao produzir NO promove a vasodilatação e consequentemente se tem um controle dos níveis pressóricos. Assim sendo, ao se ter uma redução da expressão de *NOS3* consequentemente se terá uma produção de NO diminuída, acarretando assim em cardiopatias. Os polimorfismos da *NOS3* vão atuar na sua expressão e isso tem sido associado a várias doenças.

Matyar e colaboradores (2005), identificaram em uma população do sul da Turquia, que a presença do alelo *a* no polimorfismo VNTR ítron 4 é um fator de risco para doença arterial.

3.0 JUSTIFICATIVA

A SM é um problema de saúde pública, visto que essa doença engloba inúmeras alterações no metabolismo que podem levar a perda da qualidade de vida e a morte. Tendo como base os fatores genéticos e ambientais, a justificativa da realização do presente estudo se dá pelo intuito de investigar uma possível associação do polimorfismo genético VNTR-intron 4 do gene *NOS3* com o surgimento de cardiopatias e DM. Ademais, o intuito do presente estudo é também investigar a presença desses polimorfismos em pacientes idosos que foram submetidos à cirurgia bariátrica e que foram diagnosticados com SM. Espera-se que a realização desse estudo venha contribuir para um eventual diagnóstico e um tratamento para a SM.

Diante disso, o foco do presente estudo são pacientes idosos portadores de SM com doenças sistêmicas previamente estabelecidas, dado o aumento da incidência, pois com o avançar da idade tal população adquire várias doenças presentes neste distúrbio, como: obesidade, DM, HAS e as dislipidemias. Assim sendo, essa síndrome acaba aumentando as taxas de mortalidade em populações mais envelhecidas.

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar a relação entre o polimorfismo VNTR ÍNTRON 4 no gene *NOS3* e a susceptibilidade à obesidade mórbida/SM e bem como associar o perfil genético com as características clínicas de pacientes atendidos em serviço de saúde localizado no Distrito Federal (Brasil).

4.2 Objetivo Específico

- Efetuar a genotipagem destes pacientes por meio da estratégia PCR para análise do polimorfismo da região codante do gene *NOS3* (*intron 4*) em amostras de sangue periférico;
- Associar a presença deste polimorfismo e a susceptibilidade à obesidade;
- Analisar a associação do polimorfismo estudado com manifestações clínicas da doença (perfil bioquímico, imunológico e composição corporal).

5.0 METODOLOGIA

5.1. Modelo de Estudo e Participantes da Pesquisa

Este é um estudo do tipo transversal, comparativo, analítico, prospectivo, com parâmetros quantitativos e qualitativos. Em que se teve a participação de 103 participantes. O grupo controle foi composto por 81 participantes (43 mulheres e 38 homens, média de idade 52 anos \pm 5 anos), sendo esse grupo constituído por indivíduos saudáveis. O grupo caso (n = 22) era composto somente por mulheres com idade igual ou superior a 50 (cinquenta) anos (61,6 \pm 5,0 anos), submetidas à cirurgia bariátrica (CB) de bypass gástrico em Y de Roux há 1 ano em serviço público de referência hospital da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF, Brasil) e com condições de entendimento, verbalização e resposta das questões propostas (critérios de inclusão)(ANEXO 3). Os critérios de exclusão do estudo foram os participantes portadores de doença mental, menores de 50 (cinquenta) anos, não submetidos à CB, com procedimento de CB realizado há menos de 1 (um) ano, caso a CB não tenha sido realizada no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), ou por não se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos por esta pesquisa. O presente estudo teve sua aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) (FEPECS) parecer número 1.910.166 (ANEXO 01). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 01).

5.2. Avaliação Clínica e Laboratorial

Para a análise clínica e laboratorial, todos os pacientes foram aconselhados a realizar exercício físico e dietética especificada nos protocolos clínicos de identificação. As informações de idade, altura, peso e índice de massa corporal (IMC) foram adquiridas nas respostas aos instrumentos de coleta e nos prontuários da enfermagem.

As informações clínicas e a punção venosa foram feitas após 12 meses da cirurgia. Os critérios bioquímicos, ou seja, triglicerídeos (TG), glicose em jejum (FBS) e minerais, foram analisados no mesmo laboratório usando metodologias comerciais padrão.

5.3. Extração de DNA e Análise Genotípica

A coleta das amostras em sua totalidade se deu por punção venosa no serviço de saúde. O material foi mantido em recipiente contendo gelo, durante o transporte para o laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília (UnB), no campus da Faculdade de Ceilândia (FCE). Após se ter a coleta de sangue dos pacientes em tubo VacuTainer contendo EDTA, ocorreu o isolamento do DNA. A extração do DNA foi tida do sangue periférico pelo método NucleoSpin ® Blood QuickPure, seguindo as orientações do fabricante, com o nº de referência 740569.250 e lote 1611/001, da marca MACHEREY-NAGEL. O DNA teve sua visualização estabelecida pela corrida eletroforética em gel agarose á 2%, corado com brometo de etídio, e a extração de DNA teve uma média de rendimento de 20 ng/µL. Posteriormente foram realizados os procedimentos de teste de PCR (Polymerase Chain Reaction) para a análise da distribuição dos VNTRs.

5.4. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

O procedimento PCR possibilita que uma região indicada do genoma seja amplificada milhões de vezes. A sequência de oligonucleotídeo utilizada no presente estudo para avaliar o polimorfismo foi a NOS3 INTRON 4:

Senso 5' AGG CCC TAT GGT AGT GCC TT 3'
 Antisenso 5' TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC 3'
 (SINICI, KALYONCU *et al.* 2010)

Para a termociclagem teve como condições 36 ciclos com 94 °C por 4 minutos e por 1 minuto para a desnaturação inicial, anelamento dos oligonucleotídeos a 60 °C por 30 segundos e 72 °C por 1 minuto para a extensão dos fragmentos. A última extensão foi feita por 10 minutos e foi resfriada por 4 minutos. O equipamento usado foi o Termociclador Techne modelo TC-512. Em cada reação foram utilizados 8,0 µL de DNA genômico e 2 µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil). Os 8,0 µL de DNA genômico é um resultado da concentração final de 2,5 ng/µL; 12,5 µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 3,8 µL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 10 µL de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 2 µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande

do Sul, Brasil), 10U/µL); 5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10µM, IDT technologies); 66,7µL de água Milli-Q por reação. Esta PCR gerou como produto fragmentos de alelo “a” polimórfico com 393pb, e o alelo “b” ancestral com 420pb.

5.5. Avaliação da Composição Corporal

Cada série (duas repetições por participante do grupo caso) de medições individuais de absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) foi realizada no mesmo dia pelo mesmo operador, com os participantes em pelo menos 4 horas de jejum e 24 horas de abstinência de exercício para garantir condições adequadas de hidratação. O equipamento Lunar Prodigy Advance (General Electric Systems, Madison, WI, EUA) foi empregado para determinar a massa gorda (FM, g), massa magra (LM, g) e densidade mineral óssea corporal total (TBBMD, g). O dispositivo DXA foi calibrado com fantomas antes de cada conjunto de medições. O coeficiente de variabilidade do nosso laboratório foi de 1,03, 1,35 e 0,83% para FM, LM e TBBMD, respectivamente.

5.6. Análise Estatística

Na análise estatística, calculou-se a distribuição de frequência absoluta e relativa. Para avaliação da diferença do perfil genotípico, entre os grupos, foi executado o teste qui quadrado e o cálculo do Odss ratio. Para avaliação das demais características clínicas das participantes do grupo caso, nos diferentes genótipos, executaram-se testes para medianas (variáveis contínuas) ou teste do qui-quadrado (categóricas). Os testes foram realizados com o software SPSS versão 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), adotando-se nível de significância de 5,0%. Ademais, como forma de estudo estatístico, foi realizado o teste qui-quadrado para avaliar a aderência do equilíbrio de Hardy-Weinberg a frequência genotípica em controles.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESSOA 50+, SUJEITOS DA PESQUISA: Segundo o que é preceituado pela OMS, idosa é a pessoa que possui 60 anos ou mais. Desta forma, a referida designação se encontra de comum acordo com o que é encontrado no Brasil, principalmente no que se encontra consagrado no ordenamento jurídico nacional, em relação a Lei de número 8.842, de 4 de janeiro de 1994, relacionada 51

a “Política Nacional do Idoso”, e também, pela Lei de número 10.741, de 1º de outubro de 2003, que dispõe sobre o “Estatuto do Idoso”. 31,35,109,11 Entretanto, por entender que o fenômeno do processo de envelhecimento se constitui até a atualidade, enquanto algo complexo, irremediável, contínuo e intimamente relacionado a vários fatores, além de sua velocidade em cada pessoa apresenta variações, os autores da presente pesquisa preferiram utilizar o conceito de maturidade que, segundo a American Psychological Association (APA), ou seja, a Associação Americana de Psicologia, é utilizando para se referir a pessoas que, se encontram na faixa etária de 45 a 64 anos.

6.0 RESULTADOS

Na tabela 2, temos a distribuição genotípica e alélica do polimorfismo *NOS3* INTRO 4 nos grupos caso (idosas com obesidade mórbida que sofreram cirurgia bariátrica) e controle. O genótipo bb estava presente em 40,9% das mulheres do grupo caso (N=9), no entanto, a frequência relativa observada no grupo controle era estatisticamente maior (67,9%; N=55; P=0,021). Assim, neste estudo o genótipo homozigoto bb foi considerado fator protetor contra a obesidade mórbida (OR=0,33; IC: 0,12-0,86), e a presença do alelo a foi considerada como risco para obesidade mórbida (OR=4,19; IC: 2,05- 8,56). Além disso, no grupo controle, os genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (P= 0,760).

Tabela 2. Distribuição genotípica e alélica nos diferentes grupos dos participantes de pesquisa.

NOS3 INTRO N 4	Grupos					
	Bariátricos		Controle		P	OR (IC 95%)
	N	%	N	%		
aa	8	36,4	3	3,7		
ab	5	22,7	23	28,4	<0,001	NA
bb	9	40,9	55	67,9		

Total	22	100,0	81	100,0		
bb	9	40,9	55	67,9		
ab+aa	13	59,1	26	32,1	0,021*	0,33 (0,12-0,86)
Total	22	100,0	81	100,0		
a	21	47,7	29	17,9		
b	23	52,3	133	82,1	<0,001	4,19 (2,05-8,56)
Total	44	100,0	162	100,0		

*P<0,05; Teste do qui-quadrado. IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds Ratio N/A: Não se aplica.

Na tabela 2, temos as medidas separatrizes (P=25, mediana, P=75) das variáveis contínuas (parâmetros bioquímicos, imunológicos e corporais) das participantes do grupo caso conforme os diferentes genótipos do polimorfismo NOS3 INTRON 4. Não foi observada diferença estatística entre as medianas de quaisquer das variáveis estudadas (P>0,05).

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos, imunológicos e corporais dos participantes do grupo caso conforme o genótipo.

NOS3									
	a/a			a/b			b/b		
	Percentil		Percentil	Percentil	Percentil		Percentil	Percentil	
	25	Mediana	75	25	Mediana	75	25	Mediana	75
Magnésio (mg/dL)	2,10	2,21	2,29	1,70	1,86	2,01	2,10	2,12	2,15
Vitamina B12 (pg/mL)	165,00	352,00	382,00	471,00	927,00	1383,00	438,00	532,00	573,00
TSH (mUI/L)	1,43	1,83	2,20	1,82	2,10	2,37	1,57	2,21	5,32
T3 (ng/dL)	0,73	0,76	1,65	0,92	1,00	1,07	0,83	0,98	1,15

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
T4 total (μ g/dL)	6,40	7,60	11,20	11,60	12,95	14,30	7,60	8,10	8,60
Insulina (mU/L)	4,60	6,20	9,10	1,70	2,85	4,00	2,80	4,80	5,00
Glicemia em jejum (mg/dL)	76,00	83,00	93,00	88,00	90,50	93,00	74,00	80,50	97,00
Colesterol Total (mg/dL)	187,00	200,00	225,00	127,00	144,50	162,00	180,00	196,00	208,00
Triglicerid es (mg/mL)	126,00	130,00	135,00	91,00	96,50	102,00	91,00	95,00	113,00
HDL (mg/dL)	35,00	57,00	84,00	59,00	60,00	61,00	56,00	63,50	67,00
LDL (mg/dL)	77,00	138,00	142,80	47,80	65,20	82,60	85,40	103,60	129,20
VLDL (mg/dL)	25,20	26,00	27,00	18,20	19,30	20,40	18,20	19,00	22,60
Colesterol Não HDL (mg/dL)	103,00	165,00	168,00	66,00	84,50	103,00	119,00	126,50	145,00
Lipídeos totais (mg/dL)	597,50	635,00	688,50	408,50	457,75	507,00	568,00	607,00	624,00
25(OH)D (ng/mL)	22,30	27,20	34,00	19,00	29,85	40,70	23,70	28,45	35,00
Ácido Úrico (mg/dL)	3,20	3,50	3,90	4,90	5,00	5,10	4,30	4,70	4,80
Sódio (mEq/L)	139,00	139,90	140,40	141,80	146,40	151,00	140,40	142,30	143,10
Potássio (mEq/L)	3,84	3,90	4,84	4,98	5,24	5,50	4,10	4,81	5,13
Cloro (mEq/L)	102,00	102,10	108,00	101,60	102,75	103,90	100,80	104,25	105,80

Cálcio (mg/dL)	10,42	11,79	11,91	10,57	10,67	10,76	10,12	10,80	11,13
[IL-2] pg/mL	37,70	47,89	51,78	61,66	67,15	72,65	43,61	49,59	57,41
[TNF-A] pg/mL	11,93	19,48	20,23	9,11	10,52	11,93	13,58	15,25	17,17
[IL-6] pg/mL	11,16	13,74	44,11	11,50	15,73	19,96	11,89	12,53	13,68
[IL-10] pg/mL	18,53	18,77	19,09	20,49	21,01	21,54	20,09	20,92	21,39
Fat Mass (FM, g)	22572,50	26002,00	43893,00	27737,00	28165,00	40230,00	30286,00	33423,00	36408,00
Lean Body Mass (LBM, g)	39848,00	41535,50	42814,50	42991,00	44564,00	46217,00	41134,00	42962,00	46639,00
Total body bone mineral density (TBBMD, g)	1890,00	2058,00	2233,00	2370,00	2384,00	2501,00	1940,00	1973,00	2372,00
Pressão sistólica	130	149	157	136	138	139	129	147	169
Pressão diastólica	81	94	99	80	88	90	68	80	96
IMC	19,35	21,43	24,10	22,29	23,79	27,92	21,21	22,18	23,54

Na Tabela 4 tem-se a associação das características clínicas com o genótipo. Foi observada associação do polimorfismo estudado com as características: retinopatia e dificuldade de mastigar alimentos secos. No tocante à retinopatia, todos os 9 indivíduos com genótipo b/b não apresentaram a característica clínica.

Tabela 4. Características clínicas e sua associação com o genótipo.

		NOS3						
		a/a		a/b		b/b		P
		Contagem	% de N da coluna	Contagem	% de N da coluna	Contagem	% de N da coluna	
Tabagista	não	6	75,0%	5	100,0%	6	66,7%	0,354
	sim	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	
ex-fumante		1	12,5%	0	0,0%	3	33,3%	
Etilista	não	7	87,5%	5	100,0%	8	88,9%	0,72
	sim	1	12,5%	0	0,0%	1	11,1%	
Hipertensão	não	1	12,5%	0	0,0%	1	11,1%	NA
	sim	7	87,5%	5	100,0%	8	88,9%	
Depressão/ansiedade	não	5	62,5%	4	80,0%	4	44,4%	0,419
	sim	3	37,5%	1	20,0%	5	55,6%	
Fibromialgia	não	6	75,0%	4	80,0%	8	88,9%	0,754
	sim	2	25,0%	1	20,0%	1	11,1%	
Dislipidemia	não	7	87,5%	4	80,0%	7	77,8%	0,868
	sim	1	12,5%	1	20,0%	2	22,2%	
coma hiperosmolar	não	8	100,0%	4	80,0%	9	100,0%	0,168
	sim	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%	
disfunção erétil e/ou segura vaginal	não	8	100,0%	4	80,0%	5	55,6%	0,091
	sim	0	0,0%	1	20,0%	4	44,4%	
obesidade	não	7	87,5%	4	80,0%	9	100,0%	0,421
	sim	1	12,5%	1	20,0%	0	0,0%	
retinopatia	não	4	50,0%	4	80,0%	9	100,0%	

	sim	4	50,0%	1	20,0%	0	0,0%	0,048*
nefropatia	não	8	100,0%	5	100,0%	9	100,0%	
	sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	NA
neuropatia	não	7	87,5%	4	80,0%	9	100,0%	
	sim	1	12,5%	1	20,0%	0	0,0%	0,421
amputação	não	8	100,0%	4	80,0%	9	100,0%	
	sim	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%	0,168
artralgia ou mialgia	não	6	75,0%	3	60,0%	6	66,7%	
	sim	2	25,0%	2	40,0%	3	33,3%	0,846
disfagia ou dispepsia	não	8	100,0%	5	100,0%	7	77,8%	
	sim	0	0,0%	0	0,0%	2	22,2%	0,204
sede frequente	não	7	87,5%	2	40,0%	5	55,6%	
	sim	1	12,5%	3	60,0%	4	44,4%	0,18
dificuldade de mastigar alimentos secos	não	7	87,5%	1	20,0%	7	77,8%	
	sim	1	12,5%	4	80,0%	2	22,2%	0,029*
dificuldade em falar	não	6	75,0%	4	80,0%	8	88,9%	
	sim	2	25,0%	1	20,0%	1	11,1%	0,754
necessidade de tomar água enquanto come	não	7	87,5%	5	100,0%	8	88,9%	
	sim	1	12,5%	0	0,0%	1	11,1%	0,72
levantar a noite para beber água	não	4	50,0%	2	40,0%	5	55,6%	
	sim	4	50,0%	3	60,0%	4	44,4%	0,856
perda ou alteração de paladar	não	4	50,0%	3	60,0%	7	77,8%	
	sim	4	50,0%	2	40,0%	2	22,2%	0,485
inchaço das gls salivares	não	8	100,0%	5	100,0%	9	100,0%	
	sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Presença xerostomia	sem xerostomia	4	50,0%	3	60,0%	4	44,4%	
	com xerostomia	4	50,0%	3	60,0%	3	33,3%	0,856

a							
	xerostomia	4	50,0%	2	40,0%	5	55,6%
ardência bucal	não	8	100,0%	5	100,0%	9	100,0%
bochecha	sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ardência bucal lábios	não	8	100,0%	5	100,0%	9	100,0%
	sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
segura nos olhos	não	3	37,5%	3	60,0%	4	44,4%
	sim	5	62,5%	2	40,0%	5	55,6%
							0,728
irritações oculares	não	5	62,5%	3	60,0%	3	33,3%
	sim	3	37,5%	2	40,0%	6	66,7%
							0,427
fotofobia	não	5	62,5%	2	40,0%	4	44,4%
	sim	3	37,5%	3	60,0%	5	55,6%
							0,667
miopia/hipermetropia	não	1	12,5%	0	0,0%	2	22,2%
	sim	7	87,5%	5	100,0%	7	77,8%
							0,506
colirio	não	5	62,5%	5	100,0%	7	77,8%
	sim	3	37,5%	0	0,0%	2	22,2%
							0,291
ressecamento da pele	não	2	25,0%	3	60,0%	4	44,4%
	sim	6	75,0%	2	40,0%	5	55,6%
							0,441
coceira ou prurido	não	6	75,0%	4	80,0%	8	88,9%
	sim	2	25,0%	1	20,0%	1	11,1%
							0,754
fissuras ou manchas vermelhas	não	8	100,0%	5	100,0%	8	88,9%
	sim	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%
							0,469
formigamento ou dormencia	não	5	62,5%	0	0,0%	3	33,3%
	sim	3	37,5%	5	100,0%	6	66,7%
							0,072
dor nos membros inferiores	não	4	50,0%	1	20,0%	2	22,2%
	sim	4	50,0%	4	80,0%	7	77,8%
							0,382
diminuicao	não	7	87,5%	5	100,0%	6	66,7%

transpiração	sim	1	12,5%	0	0,0%	3	33,3%	0,263
alteração desempenho sexual	não	4	50,0%	2	40,0%	8	88,9%	
	sim	4	50,0%	3	60,0%	1	11,1%	0,115

7.0 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliado se o polimorfismo 4a/b do gene *NOS3* pode estar relacionado com a SM em uma amostra de idosas do Distrito Federal submetidas à cirurgia bariátrica. Segundo Sansbury e colaboradores (2014), a obesidade tem causado uma redução da biodisponibilidade de NO. Neste sentido, o óxido nítrico tem um papel essencial na normalização metabólica e na composição corpórea.

Com relação aos resultados das características clínicas associadas ao genótipo, no presente estudo não houve associação do polimorfismo VNTR do gene *NOS3* ao aumento do risco de hipertensão. Já no estudo realizado por Shankarishan e colaboradores (2014), o genótipo 4a/a do VNTR teve associação com o aumento da hipertensão em uma população indiana.

Um estudo realizado por Bregar e colaboradores (2017), constatou uma associação do genótipo homozigoto 4a/a do VNTR ao surgimento de retinopatia, em uma população de Eslovenos com DM2. No presente estudo, embora tenha observado associação do polimorfismo com retinopatia, todos os 9 indivíduos com genótipo b/b não apresentaram a característica clínica.

Um estudo realizado por Souza e colaboradores (2011), os polimorfismos da *NOS3* parecem ter uma predisposição para o surgimento de obesidade, síndrome metabólica e hipertensão. Outro estudo que corrobora com isso é que ao analisar o polimorfismo ítron 4 do gene *NOS3* se constatou que o genótipo 4a4a tiveram associação à obesidade em crianças e adolescentes (SOUZA *et al.*, 2011; de MIRANDA *et al.*, 2015). Polimorfismos do gene *NOS* também podem ter associação a outras comorbidades relacionadas à obesidade como, síndrome metabólica e hipertensão (SOUZA *et al.*, 2011; MIRANDA *et al.*, 2013; de MIRANDA *et al.*, 2015).

Ademais, Souza e colaboradores (2011) constataram-se que o haplótipo C-4b-Glu (incluindo os polimorfismos g.-786T>C, 4b/4a VNTR e Glu 298) na SM teve maior predominância em crianças do sexo masculino do que nos controles. Esses

polimorfismos tiveram associação a uma menor produção de NO em adultos de diferentes etnias (METZGER *et al.*, 2007; METZGER *et al.*, 2011).

A redução de NO também foi constatada no diabetes mellitus. Atualmente, há sinais de que o alelo 4a do polimorfismo 4b/4a VNTR causa um risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (GALANAKIS *et al.*, 2008; MEHRAB-MOHSENI *et al.*, 2011; JIA *et al.*, 2013). Este estudo corrobora com os resultados desta análise, pois o alelo a também foi um fator de risco para obesidade mórbida.

Outro estudo sugere que o alelo 4a reduz a biodisponibilidade do NO, e consequentemente aumenta o risco de desenvolver diabetes. Segundo Jia e colaboradores (2013), além do alelo 4a, o alelo Asp do polimorfismo Glu298Asp tem relação com o desenvolvimento de diabetes e ele também tem relação com indivíduos obesos (MONTI *et al.*, 2003; JIA *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado por Galanakis e colaboradores (2008), constatou-se uma maior prevalência do polimorfismo *NOS3* intron 4, nos casos de diabetes tipo 1 ou 2. Assim sendo, foi constatado que o genótipo a/a ou a/b tinha maior predominância em indivíduos com diabetes tipo 1 ($P<0,016$), quando a glicose média é mais alta. O presente estudo mostrou associação do polimorfismo VNTR ítron 4 *NOS3* à suscetibilidade de obesidade.

Um estudo realizado por Tantawy e colaboradores (2015), sugeriu que o polimorfismo ítron 4 da *NOS3* possa ter relação com a alteração endotelial e a vasculopatia na anemia falciforme. Com isso, observou-se uma maior suscetibilidade de distúrbios vasculares. Nesse estudo, nota-se que houve diferença estatística ($P<0,05$) entre os grupos caso e controle ao relacioná-los com os genótipos aa, ab e bb do polimorfismo VNTR. Já em um outro estudo realizado por Nasr e colaboradores (2016), em uma amostra populacional da Tunísia, o polimorfismo (VNTR 4a/b) do gene *NOS3* na obesidade, não teve nenhuma associação significativa com características metabólicas e função vascular.

Embora no presente estudo tenha se constatado a presença do polimorfismo VNTR do gene *NOS3* em uma população de idosas, com idade mínima de 50 anos, Miranda e colaboradores (2013), constatou que a presença desse polimorfismo associados à SM em crianças e adolescentes obesos não teve relevância estatística.

8 CONCLUSÃO

O polimorfismo VNTR ítron 4 do gene NOS3 foi associado à presença de obesidade na população brasileira estudada. Isso indica que este polimorfismo teve diferença estatística na amostra estudada.

Porém, ao se comparar os parâmetros bioquímicos, imunológicos e corporais das participantes do grupo caso, se observou que não houve diferença estatística entre as medianas de quaisquer das variáveis estudadas ($P>0,05$).

Já na associação das características clínicas com o genótipo. Foi observada associação do polimorfismo estudado com as características: retinopatia e dificuldade de mastigar alimentos secos. Porém, com relação à retinopatia, todos os 9 indivíduos com genótipo b/b não apresentaram a característica clínica.

Os dados obtidos pela análise genética podem ser favoráveis no auxílio de tratamentos e consciência de doenças que atingem a população. Assim sendo, este estudo pode ser relevante para pesquisas futuras que tratem deste gene e da síndrome metabólica presente em bariátricos.

O presente estudo mostrou associação entre o polimorfismo e a manifestação de obesidade mórbida em pacientes idosas com SM e que foram submetidas a cirurgia bariátrica.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. A amostra populacional foi limitada, 22 casos e 81 controles. Outro possível fator limitante é a restrição da região do estudo e o fato de o grupo de casos ser composto apenas por idosas.

O farmacêutico é essencial diante da temática apresentada, trabalhando na farmácia clínica, com o intuito de prevenir doenças comuns na síndrome metabólica, tais como: hipertensão, diabetes e obesidade. Também, no desenvolvimento de medicamentos para a prevenção das complicações dos pacientes com SM submetidos a CB.

9 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

- ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer; ZIMMET, Paul; SHAW, Jonathan. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*, v. 23, n. 5, p. 469-480, 2006.
- AHLAWAT, Shruti *et al.* Coordenação imunológica entre intestino e pulmões na infecção por SARS-CoV-2. *Pesquisa de vírus*, v. 286, p. 198103, 2020.
- ALI, N.S *et al.* Análise retrospectiva da síndrome metabólica: prevalência e distribuição na população executiva no Paquistão urbano. *Jornal internacional de medicina familiar*, v. 2012, 2012.
- AYOUB, Jimmy Ali Saadallah; ALONSO, Paulino Alberto; GUIMARÃES, Ligia Maria Vaz. Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a síndrome metabólica. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 24, p. 140-143, 2011.
- AZAMBUJA, Cati Reckelberg *et al.* O Diagnóstico da síndrome metabólica analisado sob diferentes critérios de definição. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 39, n. 3, p. 482-482, 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: MS, 2006. 192 p. il. - (Cadernos de Atenção Básica, n. 19). (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 710, de 10 de junho de 1999. Aprova a Política Nacional de Alimentação e Nutrição-PNAN e dá outras providências. Diário Oficial da União 1999.
- BREGAR, Dejan *et al.* O efeito conjunto do polimorfismo rs10507875 do gene B do receptor da endotelina (EDNRB) e do polimorfismo rs869109213 do gene óxido nítrico sintase 3 (NOS3) em pacientes eslovenos com diabetes mellitus tipo 2 e retinopatia diabética. *Jornal bósnio de ciências médicas básicas*, v. 18, n. 1, pág. 80, 2018
- BENITO, Kogawa EM, Silva CMdS, Melo FF, Sales-Peres SHdC, Silva ICRd, de Oliveira Karnikowski MG. Cirurgia Bariátrica e Vitamina D: Tendências em Mulheres Idosas e Associação com Características Clínicas e Polimorfismos do Gene *VDR*. *Nutrientes*. 2023;
- CARDOSO, Ligia Canongia de Abreu. Polimorfismos genéticos dos genes CTLA4, NOS3 e CYP em pacientes diagnosticados com Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) e/ou aneurisma intracerebral em uma amostra do Distrito Federal. 2017.
- CHÃO, GF; Chhabra, KR; Yang, J.; Thumma, JR; Arterburn, DE; Ryan, AM; Telem, DA; Dimick, JB. Cirurgia Bariátrica em Pacientes do Medicare: Examinando a Segurança e a Utilização de Cuidados de Saúde em Deficientes e Idosos. *Ana. Cirurg.* **2022**, 276, 133–139.
- CALIXTO, Sheyla Cristina Souza *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica em Idosos/Prevalence of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Saúde em Foco*, v. 3, n. 2, p. 119-135, 2017.
- CERQUEIRA, Adara Rodrigues Damasceno. Análise do polimorfismo no gene NOS3 em pacientes portadores de câncer de tireoide. 2019.
- EDWARDS, MA; Mazzei, M.; Agarwal, S.; Rodes, L.Bruff, A. Explorando resultados perioperatórios em cirurgia metabólica e bariátrica entre idosos: uma análise do banco de dados MBSAQIP 2015–2017.

- ESKINAZI, Fernanda Maria Vieira; DE OLIVEIRA MARQUES, Ana Paula. Envelhecimento e a Epidemia da Obesidade. **Journal of Health Sciences**, 2011.
- DAKUM, Patrick e cols. Prevalência e fatores de risco para obesidade entre pacientes idosos vivendo com HIV/AIDS em um ambiente de poucos recursos. **Medicina** , v. 100, n. 15 de 2021.
- FAHED, Gracia et al. Síndrome metabólica: atualizações sobre fisiopatologia e manejo em 2021. **International Journal of Molecular Sciences** , v. 23, n. 2, pág. 786, 2022.
- FRANCISQUETTI, Paula SN. Saúde mental e violência: considerações acerca do atendimento em saúde mental a mulheres em situações de violência. **Coletivo Feminista de Sexualidade e Saúde**, 2020.
- FUCHS, Taise et al. O papel da gastrectomia vertical e o manejo do diabetes tipo 2. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)** , v. 30, p. 283-286, 2017.
- GAROFALO, Fábio et al. Resultado a longo prazo após gastrectomia vertical laparoscópica em pacientes com mais de 65 anos: uma análise retrospectiva. **Cirurgia da obesidade e doenças correlatas** , v. 13, n. 1, pág. 1-6, 2017.
- GALANAKIS, Emmanouil et al. O polimorfismo a/b do ítron 4 do gene da sintase do óxido nítrico endotelial está associado ao diabetes tipo 1 e tipo 2 em uma população geneticamente homogênea. **Imunologia humana** , v. 69, n. 4-5, pág. 279-283, 2008.
- GOTLIEB, Walter H. et al. Atividade antineoplásica in vitro da metformina no câncer epitelial de ovário. **Oncologia ginecológica** , v. 110, n. 2, pág. 246-250, 2008.
- GRUNDY, Scott M. Atualização da síndrome metabólica. **Tendências em medicina cardiovascular** , v. 26, n. 4, pág. 364-373, 2016.
- HIGASHI, Yukihito e cols. O exercício aeróbico diário melhora a hiperemia reativa em pacientes com hipertensão essencial. **Hipertensão** , v. 33, n. 1, pág. 591-597, 1999.
- IVANO, Flávio Heuta et al. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE): análise da eficácia e segurança do procedimento no paciente com bypass gástrico em Y-de-Roux. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)** , v. 32, 2019.
- IRANMANESH, Pouya et al. Resultados da cirurgia bariátrica em pacientes idosos: um estudo de coorte baseado em registro com acompanhamento de 3 anos. **Jornal Internacional de Obesidade** , v. 46, n. 3, pág. 574-580, 2022. See More
- JUNG, Un Ju; CHOI, Myung-Sook. Obesidade e suas complicações metabólicas: o papel das adipocinas e a relação entre obesidade, inflamação, resistência à insulina, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica. **Jornal internacional de ciências moleculares** , v. 15, n. 4, pág. 6184-6223, 2014.
- KATKAM, Shiva Krishna e outros. Impacto do polimorfismo do gene eNOS 27-bp VNTR (4b/a) com o risco de Lúpus Eritematoso Sistêmico em indivíduos do sul da Índia. **Gene** , v. 658, pág. 105-112, 2018.
- LIRA NETO, José Cláudio Garcia et al. Prevalência da síndrome metabólica e de seus componentes em pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 27, 2018.
- LIU, Jielin et al. A associação entre o polimorfismo G894T do gene da sintase do óxido nítrico endotelial e a hipertensão em chineses Han: um estudo de caso-controle e uma meta-análise atualizada. **Anais de biologia humana** , v. 42, n. 2, pág. 185-195, 2015.

- MAU, Teresa; YUNG, Raymond. Inflamação do tecido adiposo no envelhecimento. **Gerontologia experimental** , v. 105, p. 27-31, 2018.
- MATYAR, Selçuk et al. O polimorfismo VNTR do ítron 4 a/b do gene eNOS é um fator de risco para doença arterial coronariana no sul da Turquia. **Clinica chimica acta** , v. 354, n. 1-2, pág. 153-158, 2005.
- MIRANDA, Josiane A. et al. Polimorfismo da eNOS associado à síndrome metabólica em crianças e adolescentes. **Bioquímica molecular e celular** , v. 372, p. 155-160, 2013.
- MIRANDA, João Marcelo de Queiroz et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil em instituições de ensino: públicas vs. privadas. **Revista Brasileira de medicina do esporte** , v. 21, p. 104-107, 2015.
- METZGER, IF et al. Os haplótipos do gene da sintase do óxido nítrico endotelial afetam os níveis de nitrito em indivíduos negros. **The Pharmacogenomics Journal** , v. 11, n. 6, pág. 393-399, 2011.
- METZGER, Ingrid F.; SERTÓRIO, Jonas TC; TANUS-SANTOS, Jose E. Modulação da formação do óxido nítrico por haplótipos do gene da sintase do óxido nítrico endotelial. **Biologia e Medicina dos Radicais Livres** , v. 43, n. 6, pág. 987-992, 2007.
- MEHRAB-MOHSENI, Mahdieh et al. Associação do polimorfismo endotelial do óxido nítrico sintase VNTR (intron 4 a/b) com diabetes tipo 2 e suas complicações crônicas. **pesquisa em diabetes e prática clínica** , v. 91, n. 3, pág. 348-352, 2011.
- MONTI, Lucilla D. et al. Os polimorfismos endoteliais da sintase do óxido nítrico estão associados ao diabetes tipo 2 e à síndrome de resistência à insulina. **diabetes** , v. 52, n. 5, pág. 1270-1275, 2003.
- NAM, Ga Eun et al. Obesity fact sheet in Korea, 2020: prevalence of obesity by obesity class from 2009 to 2018. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome** , v. 30, n. 2, p. 141, 2021.
- NEVES, Cristiane Vilas Boas et al. Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade. **Cadernos de Saúde Pública** , v. 35, 2019.
- NG, Marie et al. Prevalência global, regional e nacional de sobrepeso e obesidade em crianças e adultos durante 1980–2013: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2013. **The lancet** , v. 384, n. 9945, pág. 766-781, 2014.
- NIU, Wenquan; QI, Yue. Uma meta-análise atualizada do gene da sintase do óxido nítrico endotelial: três polimorfismos bem caracterizados com hipertensão. **PloS um** , v. 6, n. 9, pág. e24266, 2011.
- NASR, Hela Ben et al. O polimorfismo funcional G894T (rs1799983) e a variante intron-4 VNTR do gene da sintase do óxido nítrico (NOS3) são biomarcadores de suscetibilidade à obesidade entre os tunisianos. **Pesquisa em obesidade e prática clínica** , v. 10, n. 4, pág. 465-475, 2016.
- PAULA, Giovanna Rodrigues de. Polimorfismo da região promotora do gene NOS3 em idosos com síndrome metabólica. 2019.
- PAJECKI, Denis e cols. Cirurgia bariátrica em idosos: um estudo prospectivo randomizado comparando a segurança da gastrectomia vertical e do bypass gástrico em Y de Roux (ensaio BASE). **Cirurgia da Obesidade e Doenças Relacionadas** , v. 16, n. 10, pág. 1436-1440, 2020.
- PAJECKI, Denis e cols. Gastrectomia vertical versus bypass gástrico em Y de Roux em idosos: resultados preliminares de 1 ano em um estudo randomizado (ensaio BASE). **Cirurgia da**

Obesidade , v. 31, p. 2359-2363, 2021. See More

PAQUOT, N.; DE FLINES, J.; RORIVE, M. Obesidade: um modelo de interações complexas entre genética e ambiente. **Revue médicale de Liège** , v. 67, n. 5-6, pág. 332-336, 2012.

PEREIRA, Adriano F. et al. Impacto da cirurgia bariátrica em idosos obesos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões** , v. 49, 2022. See More

PENALVA, Daniele Q. Fucciolo. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina** , v. 87, n. 4, p. 245-250, 2008.

POLÓNIA, Jorge; GONÇALVES, Francisco Rocha. A evolução histórica do envolvimento dos sistemas neuro-humorais no conhecimento da fisiopatologia e do tratamento da insuficiência cardíaca. **Revista Portuguesa de Cardiologia** , v. 38, n. 12, p. 883-895, 2019.

ROSA, Eduardo Cantoni et al. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cárdio-renal: uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** , v. 49, p. 196-204, 2005.

ROCHLANI, Yogita e cols. Síndrome metabólica: fisiopatologia, manejo e modulação por compostos naturais. **Avanços terapêuticos em doenças cardiovasculares** , v. 11, n. 8, pág. 215-225, 2017.

SALAZAR, Lina María et al. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia. **Arch. oral res.(Impr.)** , p. 19-30, 2012.

SANSBURY, Brian E.; HILL, Bradford G. Regulação da obesidade e resistência à insulina pelo óxido nítrico. **Biologia e medicina dos radicais livres** , v. 73, p. 383-399, 2014.

SEIXAS, Gabriel Moura Alves. Frequência do polimorfismo do gene IL10 em pacientes com doenças crônicas não transmissíveis. 2019. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

SILVA OLIVEIRA, Jamille; SILVA DE OLIVEIRA BOERY, Rita Narriman. Associação de variantes polimórficas com síndrome metabólica: uma revisão integrativa. **Jornal Vascular Brasileiro** , v. 17, n. 2, 2018.

SCHAUER, Philip R. et al. Cirurgia bariátrica versus terapia médica intensiva em pacientes obesos com diabetes. **New England Journal of Medicine** , v. 366, n. 17, pág. 1567-1576, 2012.

SHANKARISHAN, Priyanka e cols. Polimorfismos do gene da sintase do óxido nítrico endotelial e o risco de hipertensão em uma população indiana. **BioMed Research International** , v. 2014, 2014.

SOUZA-COSTA, DC et al. Haplótipo eNOS associado à hipertensão em crianças e adolescentes obesos. **Jornal internacional de obesidade** , v. 35, n. 3, pág. 387-392, 2011.

TANTAWY, Azza Abdel Gawad et al. Polimorfismo VNTR do ítron 4 do gene da sintase do óxido nítrico endotelial na doença falciforme: relação com vasculopatia e gravidade da doença.

Sangue e Câncer Pediátrico , v. 62, n. 3, pág. 389-394, 2015.

TRAN, N. et al. Endotelial óxido nítrico sintase (eNOS) e o sistema cardiovascular: Na fisiologia e nos estados de doença. **American Journal of Biomedical Science & Research** , v. 15, n. 2, pág. 153, 2022.

TONATTO-FILHO, Antoninho José et al. Cirurgia bariátrica no SUS: o bom, o mau e o feio, ou um longo caminho a percorrer. Sinal amarelo!. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)** , v. 32, p. e1470, 2019.

VALEZI, Antonio Carlos; MACHADO, Vitor Hugo Soares. Emagrecimento e desempenho cardíaco. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 24, p. 131-135, 2011.

VÁZQUEZ, Sergio Tezanos; SUMNER, Andy. Além dos países de baixa e média renda: e se houvesse cinco grupos de países em desenvolvimento?. **IDS Working Papers** , v. 2012, n. 404, pág. 1-40, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ACTIVE AGEING - A Policy Framework. A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations World Assembly on Ageing. Madri. 2002.

WANG, Youfa et al. Política de saúde e implicações para a saúde pública da obesidade na China. **The lancet Diabetes & endocrinology** , v. 9, n. 7, pág. 446-461, 2021. See More

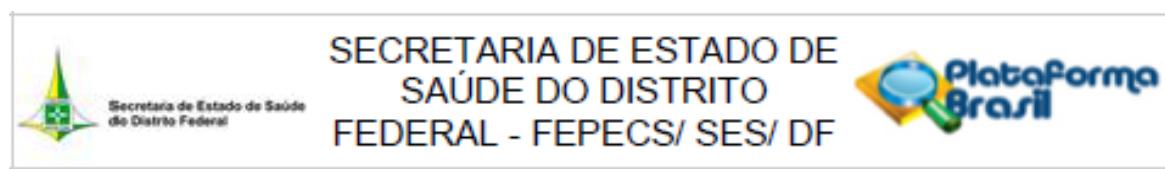
YAMAMOTO, Heloisa Harumi; ARAUJO, Jacqueline Montalvão; LIMA, Sônia Maria Rolim Rosa. Síndrome metabólica na após a menopausa: prevalência da hipertensão arterial em mulheres com sobrepeso e obesidade/Metabolic syndrome after menopausal: prevalence of hypertension in overweight and obesity women. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 1-6, 2017.

YESTE, Diego; CARRASCOSA, Antonio. El manejo de la obesidad en la infancia y adolescencia: de la dieta a la cirugía. **Endocrinología y Nutrición**, v. 59, n. 7, p. 403-406, 2012.

JIA, Zhaotong et al. Associação de polimorfismos do gene da sintase do óxido nítrico endotelial com diabetes mellitus tipo 2: uma meta-análise. **Revista endócrina** , v. 60, n. 7, pág. 893-901, 2013.

ANEXOS

Anexo 1 : Parecer Consustanciado de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP/FEPECS).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CORPORAL DE PESSOAS IDOSAS SUBMETIDAS A CIRURGIA BARIÁTRICA

Pesquisador: Lincoln Agudo Oliveira Benito

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP:);

Versão: 2

CAAE: 58697818.0.0000.5553

Instituição Proponente: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.808.371

Apresentação do Projeto:

Já descrito anteriormente

Objetivo da Pesquisa:

Já descrito anteriormente

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descrito anteriormente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já descrito anteriormente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já descrito anteriormente

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram sanadas

Considerações Finais a critério do CEP:



**SECRETARIA DE ESTADO DE
SAÚDE DO DISTRITO
FEDERAL - FEPECS/ SES/ DF**



Continuação do Parecer: 1.808.371

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_729249.pdf	30/10/2016 19:40:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	30/10/2016 19:40:07	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
Outros	Linconl.pdf	12/08/2016 17:18:17	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	12/08/2016 17:16:49	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/06/2016 14:12:42	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
Brochura Pesquisa	Termo.pdf	28/06/2016 14:06:04	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	28/06/2016 14:04:15	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito
Outros	Izabel2016.pdf	31/05/2016 09:27:12	Linconl Agudo Oliveira Benito	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 07 de Novembro de 2016

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

ANEXO 02 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

O(a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: **Avaliação corporal de pessoas idosas submetidas a cirurgia bariátrica**. O nosso objetivo é **analisar a mudança corporal em pessoas idosas submetidas a cirurgia bariátrica (CB) a pelo menos um (01) ano, junto ao Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF)**.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no setor de **Cirurgia Bariátrica (CB) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN)** na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: **Quinze (15) minutos**.

Será aplicado um instrumento de coleta de dados (ICD), ou seja, um questionário, que possui perguntas abertas relacionadas a você, ao seu corpo e a sua família. Essas perguntas estão relacionadas as modificações que ocorreram com o seu corpo por conta da realização da cirurgia bariátrica (CB). Nesse sentido, será utilizado um gravador portátil da marca Sony®, que permitirá registrar as suas respostas para posterior análise das mesmas. Você possui a liberdade de deixar de responder qualquer pergunta que você entenda que possa te constranger de alguma forma. Essa entrevista respeitará integralmente a sua pessoa, as suas respostas, o seu direito de participação ou de não participação da mesma. A qualquer momento você pode solicitar a não participação da presente pesquisa ou a retirada das informações relacionadas a sua pessoa, anteriormente disponibilizadas.

As entrevistas ocorrerão conforme a disponibilidade do Setor de Cirurgia Bariátrica do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN). As mesmas ocorrerão nas dependências do Hospital Regional da Asa Norte, num local determinado anteriormente. Será respeitado os

dias e horários que os atores sociais participantes do presente estudo possuam disponibilidade. Caso preferir, os atores sociais participantes da presente pesquisa poderão também serem entrevistados junto a uma das salas pertencentes ao Programa de Pós- Graduação em Ciência e Tecnologias da Saúde (PPGCTS) da Universidade de Brasília (UnB), sediada em Ceilândia.

Caso os atores sociais participantes da presente pesquisa tenham dificuldade em comparecer no Setor de Cirurgia Bariátrica do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) ou na unidade do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologias da Saúde (PPGCTS) da Universidade de Brasília (UnB), os autores da pesquisa se comprometem a acessarem os mesmos no local e na data determinadas pelos atores sociais sujeitos da pesquisa.

Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

Também serão coletados dois (02) tubos de ensaio com sangue, objetivando realizar os exames anteriormente realizados a implementação do procedimento cirúrgico operatório bariátrico. Informamos que a participação deste procedimento e da pesquisa são livres, sendo permitido que você solicite a sua ausência do mesmo a qualquer momento.

Os autores do presente estudo declaram que todas as despesas para realização da pesquisa, desenvolvimento de exames e todos os procedimentos relacionados, correrão sobre a responsabilidade dos mesmos, não sendo possível o surgimento de nenhum ônus aos atores sociais participantes da pesquisa, nem ao Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e nem a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).

Todas as medidas protetivas serão tomadas integralmente. Em nenhuma hipótese os sujeitos da pesquisa serão identificados. A identidade e integridade dos atores sociais participantes da presente pesquisa serão resguardados integralmente. Todas as medidas protetivas serão tomadas integralmente. Os autores do presente estudo conhecem e respeitam os dispositivos expostos junto a resolução de número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) relacionada as “diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa utilizando seres humanos”.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no **Setor de Cirurgia Bariátrica (CB) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN)** e no **Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia da Saúde (PPGCT) da Universidade de Brasília (UnB)** podendo

ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Prof. **Linconl Agudo Oliveira Benito**, na instituição **Universidade de Brasília (UnB)** telefone: (61) 9629-7439, no horário: **08:00 às 12:00 e das 14:00 às 18:00h.**

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas (02) vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Linconl Agudo Oliveira Benito Nome e assinatura:

Brasília, _____ de _____ de _____

ANEXO 03: Mini Exame do Estado Mental (MEEM):**Descrição:**

É o teste mais utilizado para avaliar a função cognitiva por ser rápido (em torno de 10 minutos), de fácil aplicação, não requerendo material específico. Deve ser utilizado como instrumento de rastreamento não substituindo uma avaliação mais detalhada, pois, apesar de avaliar vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho), não serve como teste diagnóstico, mas sim para indicar funções que precisam ser investigadas. É um dos poucos testes validados e adaptados para a população brasileira.

Uso: Teste de rastreamento e avaliação rápida da função cognitiva.

Apresentação do Exame:

1. Orientação espacial (0-5 pontos): Em que dia estamos?

- Ano
- Semestre
- Mês
- Dia
- Dia da Semana

2. Orientação espacial (0-5 pontos): Onde Estamos?

- Estado
- Cidade
- Bairro
- Rua
- Local

3. Repita as palavras (0-3 pontos):

o Caneca

o Tijolo

o Tapete

4. Cálculo (0-5 pontos): O senhor faz cálculos?

Sim (vá para a pergunta 4a) Não (vá para a pergunta 4b)

o 4 a. Se de 100 fossem tirados 7 quanto restaria? E se tirarmos mais 7?

o 93

o 86

o 79

o 72

o 65

5. 4 b. Solete a palavra MUNDO de trás pra frente

o O

o D

o N

o U

166. Memorização (0-3 pontos):

Peça para o entrevistado repetir as palavras ditas há pouco.

1. Caneca

2. Tijolo

3. Tapete

167. Linguagem (0-2 pontos):

Mostre um relógio e uma caneta e peça para o entrevistado para nomeá-los.

1. Relógio

2. Caneta

168. Linguagem (1 ponto):

Solicite ao entrevistado que repita a frase:

1. NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ.

169. Linguagem (0-3 pontos):

Siga uma ordem de 3 estágios:

1. Pegue esse papel com a mão direita.

2. Dobre-o no meio.

3. Coloque-o no chão.

170. Linguagem (1 ponto):

1. Escreva em um papel: "FECHE OS OLHOS". Peça para o entrevistado ler a ordem e executá-la.

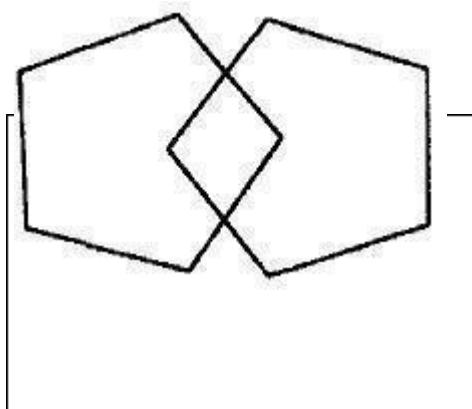
171. Linguagem (1 ponto):

1. Peça para o entrevistado escrever uma frase completa. A frase deve ter um sujeito e um objeto e deve ter sentido. Ignore a ortografia.

172. Linguagem (1 ponto):

o Peça ao entrevistado para copiar o seguinte desenho.

Verifique se todos os lados estão preservados e se os lados da intersecção formam um quadrilátero. Tremor e rotação podem ser ignorados.



Resultado: 0

Observação para a montagem da calculadora Soma de todas as caselas, cada uma vale 1 ponto. **Avaliação dos resultados:**

Normal: acima de 27 pontos

Demência: menor ou igual a 24 pontos; em caso de menos de 4 anos de escolaridade, o ponto de corte passa para 17, em vez de 24.

Escore médios para depressão:

Depressão não-complicada: 25,1

pontos Prejuízo cognitivo por depressão: 19 pontos

Público-alvo: Médicos.

Área: Saúde do adulto e do idoso.

REFERÊNCIAS:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: MS, 2006. 192 p. il. - (Cadernos de Atenção Básica, n. 19) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. DUNCAN BB, SCHMIDT MI, GIUGLIANI ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências. 3.ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2004.

ANEXO 04: Solicitação de dados para o Ministério da Saúde (MS) sobre o quantitativo de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil entre os anos de 2000 a 2016:

Dados do Pedido

Protocolo	25820000382201703
Solicitante	Linconl Agudo Oliveira Benito
Data de Abertura	24/01/2017 15:48
Orgão Superior Destinatário	MS – Ministério da Saúde
Orgão Vinculado Destinatário	
Prazo de Atendimento	13/02/2017
Situação	Em Tramitação
Status da Situação	Pedido Registrado
Forma de Recebimento da Resposta	Pelo sistema (com avisos por email)
Resumo	Dados relacionados ao quantitativo de procedimentos cirúrgicos operatórios na modalidade de "cirurgia bariátrica (CB)" realizadas no recorte geográfico formado pelo "Brasil" no recorte histórico formado pelos anos de "2000 a 2016"
Detalhamento	Venho por meio desta mensagem eletrônica solicitar dados relacionados ao quantitativo de procedimentos cirúrgicos operatórios na modalidade de "cirurgia bariátrica (CB)" realizadas no recorte geográfico formado pelo "Brasil" no recorte histórico formado pelos anos de "2000 a 2016", ou seja, dezessete (17) anos. A presente solicitação se justifica pela necessidade que posso em desenvolver um estudo na modalidade de Tese de Doutoramento, a ser apresentada e defendida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS) da Universidade de Brasília (UnB). No que se refere ao recorte geográfico, gostaria de adquirir os referidos dados por unidades federativas (UF) brasileiras, objetivando obter maior aprofundamento na análise desta categoria. Para fins analíticos, e melhor desenvolvimento do presente estudo, iremos considerar enquanto pessoa idosa aquela que se encontra na faixa etária igual ou superior a sessenta (60) anos. Um outro dado que em muito contribuiria para o estudo que hora estamos desenvolvendo, seria o valor financeiro pago pelos procedimentos cirúrgicos bariátricos implementados, discriminando os mesmos pelo tipo de técnica empregada (Gastroplastia com derivação intestinal, Gastroplastia e Gastroplastia vertical com banda), apresentados por ano de realização e UF. Após a aquisição dos referidos dados, os mesmos serão organizados para análise utilizando o software Microsoft Excel 2016®, pertencente ao pacote Microsoft Office 2016® for Windows®. Informamos que os referidos dados, após tratamento estatístico, poderão ser apresentados junto a eventos e congressos científicos nacionais e internacional. Sem mais no momento, agradecemos desde já a atenção e espírito científico, nos colocando à disposição a eventuais esclarecimentos que se tornem necessários. Saudações, muito obrigado.

Histórico do Pedido

Data do evento	Descrição do evento	Responsável
24/01/2017 15:48	Pedido Registrado para o Órgão MS – Ministério da Saúde	SOLICITANTE