



Ministério da Educação e Cultura - MEC  
Universidade Federal do Piauí – UFPI  
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG  
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO  
COM AS DISLIPIDEMIAS EM MULHERES COM  
OBESIDADE**

Lyandra Dias da Silva

TERESINA

2024

**LYANDRA DIAS DA SILVA**

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO COM AS DISLIPIDEMIAS EM  
MULHERES COM OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

**ORIENTADOR: DILINA DO NASCIMENTO MARREIRO**

TERESINA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco  
Divisão de Representação da Informação

S586b Silva, Lyandra Dias da.  
Biomarcadores do cobre e sua relação com as dislipidemias em  
mulheres com obesidade / Lyandra Dias da Silva. -- 2024.  
80 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí,  
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Teresina,  
2024.

“Orientadora: Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro”.

1. Obesidade. 2. Cobre. 3. Micronutrientes. 4. Dislipidemia.  
I. Marreiro, Dilina do Nascimento. II. Título.

CDD 613.2

**LYANDRA DIAS DA SILVA**

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO COM AS DISLIPIDEMIAS EM MULHERES COM OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

**DATA DA DEFESA:** 14/06/2024

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro  
Presidente

Documento assinado digitalmente



**MAURICIO BATISTA PAES LANDIM**

Data: 26/06/2024 11:58:21-0300

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

---

Prof. Dr. Maurício Batista Paes Landim  
1º Examinador

Documento assinado digitalmente



**JENNIFER BEATRIZ SILVA MORAIS**

Data: 25/06/2024 10:36:10-0300

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

---

Prof. Dra. Jennifer Beatriz Silva Morais  
2º Examinador

Documento assinado digitalmente



**AMANDA DE CASTRO AMORIM SERPA BRANDÃO**

Data: 20/06/2024 12:39:33-0300

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

---

Prof. Dra. Amanda de Castro Amorim Serpa Brandão  
Suplente

*“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore e nem desanime,  
pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”*

***Josué 1:9***

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus, por ter me protegido, capacitado e conduzido nesses anos, por ter me guiado e dado calma nos momentos de dúvidas, aflições e preocupações. Foi Ele quem conduziu e tem conduzido todos os meus passos e escolhas, Ele quem providenciou tudo até aqui e me fortaleceu diante das tribulações. Meu Deus, obrigada por todas as bênçãos e por todos os aprendizados, a ti continuarei dando glórias e louvores, pois por ti e para ti são todas as coisas!

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN), agradeço pela oportunidade de crescimento e aperfeiçoamento profissional, e ao corpo docente do PPGAN e do departamento de Nutrição, por tanto conhecimento transmitido. Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

Ao Dr. Gustavo Santos e Dr. Marlon Moreno, pelo apoio para a realização deste estudo por meio do auxílio imprescindível no recrutamento das participantes da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Gilberto Simeone, por ter conduzido as análises de minerais. Obrigada por todo apoio, atenção e zelo.

Ao Laboratório DexLab representado pelo bioquímico Francisco Erasmo de Oliveira, pelas contribuições fundamentais nas análises bioquímicas.

Ao Laboratório de Disfunções Metabólicas, Exercício e Nutrição (DOMEN), coordenado pelo Prof. Dr. Leonardo Torres, em especial à Juliana Severo, por terem auxiliado e aberto as portas para a realização das análises de ceruloplasmina.

À todas as mulheres que gentilmente participaram da pesquisa, meus sinceros agradecimentos pela confiança e colaboração, o que tornou possível a realização desse trabalho.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dilina do Nascimento Marreiro, agradeço pela oportunidade de aprender sobre pesquisa científica, desde a iniciação científica, TCC e agora no mestrado. Obrigada por tanto conhecimento compartilhado e por ter aberto as portas do LANEX para mim, sou grata por tudo que evolui profissionalmente e pessoalmente nesses anos com o grupo de pesquisa e com a senhora.

Agradeço aos meus pais, Arcanjo e Auridete, por acreditarem e embarcarem nos desafios comigo, obrigada por vocês nunca saírem do meu lado. Obrigada por todo amor,

carinho, dedicação, cuidado e zelo por nossa família. Obrigada pela compreensão e por todo auxílio que vocês dão a mim e ao meu irmão. Obrigada pelo incentivo à educação e aos estudos, reconheço todo o esforço que vocês precisaram fazer para nos educar, e hoje a vitória também é de vocês. Obrigada por tudo e por serem meu exemplo de amor, eu amo muito vocês e sou grata por tudo!

Ao meu irmão, Leanderson, por todas as palavras de incentivo, risadas, momentos de descontração, confiança e motivação. Obrigada pela parceria mesmo à distância e por ter um abraço acolhedor nos momentos difíceis, você foi essencial nessa caminhada, amo você!

À minha tia Domingas e minha prima Isabella por todo o apoio e carinho que sempre me ofertaram, pelas risadas, conversas sérias e por serem tão parceiras com a gente, vocês são parte muito importante da minha vida.

Ao meu namorado, Levi, por ter sido meu apoio, suporte e luz nos momentos de aflição, medo, preocupação e dúvidas. Obrigada por você ter sido calma quando eu mais precisei, por me lembrar que eu precisava descansar também, pela compreensão, por apoiar minhas decisões e incentivar todos os meus sonhos! Obrigada por acreditar em mim, mesmo quando eu não acreditava, e por ter ficado ao meu lado em todos os momentos e também por toda ajuda na elaboração das ilustrações desse trabalho. Você foi essencial e muito importante nessa caminhada, eu amo muito você!

Às minhas companheiras de laboratório e pesquisa, Nilmara, Thayanne, Emyle, Tamires, Loanne, Stéfany, Bianca e Sarah, por toda colaboração nas etapas metodológicas da pesquisa, mas principalmente por tornarem os dias mais leves e divertidos, por todas as conversas e risadas, pelos cafés divididos no laboratório e por terem marcado positivamente essa etapa da minha vida, vocês são muito especiais e merecem muito sucesso na vida!

À minha amiga, Nilmara (mas, para mim, carinhosamente “Nilmas”), que desde o início da graduação tem sido minha duplinha acadêmica e uma grande amiga pessoal. Obrigada por tudo até aqui, pelas conversas, risadas, piadas internas, suporte e parceria. Guardarei sempre com carinho as idas e vindas da UFPI com as playlists mais aleatórias possíveis e os “surtos” compartilhados. Sou grata por termos enfrentado tudo juntas e fortalecido a nossa amizade nesses anos, eu amo você amiga!

À minha psicóloga, Láira, pelo acompanhamento tão humanizado e necessário nesses anos, obrigada pelas reflexões, acolhimento e afeto. E a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização desse trabalho, os meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

SILVA, L.D. **Impacto do cobre sobre dislipidemias em mulheres com obesidade. 2024.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUÇÃO:** A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, o que favorece a manifestação de desordens metabólicas, a exemplo das dislipidemias. Nesse sentido, tem havido interesse em identificar a possível influência do cobre no desenvolvimento dessa desordem metabólica. **OBJETIVO:** Investigar a relação entre parâmetros do cobre e marcadores do perfil lipídico em mulheres com obesidade. **MÉTODOS:** Estudo observacional analítico transversal, envolvendo mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade, sendo divididas em dois grupos: grupo caso ( $IMC \geq 35 \text{kg/m}^2$ ) ( $n=84$ ) e grupo controle ( $IMC$  entre 18,5 e  $24,9 \text{kg/m}^2$ ) ( $n=119$ ). Foram aferidas medidas antropométricas, sendo elas o peso, estatura e circunferências corporais (cintura, quadril e pescoço), bem como realizado o cálculo do índice de massa corpórea, razão cintura-quadril, relação cintura-estatura e índice de conicidade. O consumo alimentar foi obtido a partir do registro de alimentos de três dias e analisado utilizando-se o programa *Nutwin*. A análise do cobre no plasma e nos eritrócitos foi realizada por espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente, além disso a atividade da ceruloplasmina foi determinada por meio de espectrofotometria. As frações lipídicas foram analisadas segundo o método enzimático colorimétrico, utilizando analisador bioquímico automático (COBAS INTEGRA). **RESULTADOS:** Na avaliação do consumo alimentar, pôde-se verificar que não houve diferença estatística significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ) em relação ao consumo de energia, macronutrientes e cobre. Sobre a avaliação dos parâmetros bioquímicos referentes ao cobre, foi observado que as mulheres com obesidade apresentaram concentrações elevadas no plasma e reduzidas nos eritrócitos quando comparada ao grupo controle, sendo que ambos os grupos tinham concentrações de cobre nesses compartimentos sanguíneos dentro do padrão de referência. As concentrações de ceruloplasmina sérica não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). A análise das frações lipídicas revelou valores mais elevados de triacilgliceróis, VLDL-c, LDL-c e colesterol não-HDL, bem como concentrações reduzidas de HDL-c nas mulheres com obesidade em comparação com o grupo controle ( $p < 0,05$ ). Na análise de correlação, não se observou correlações significativas entre os parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao cobre e as frações lipídicas nas mulheres com obesidade. **CONCLUSÃO:** As mulheres com obesidade avaliadas nesse estudo possuem consumo de cobre adequado e concentrações do mineral elevadas no plasma e reduzidas nos eritrócitos quando comparado ao grupo controle. No entanto, a pesquisa não identifica correlação entre parâmetros do cobre e as concentrações séricas das frações lipídicas, o que não permite inferir a participação do cobre na manifestação das dislipidemias na obesidade.

**Palavras-chave:** Cobre; Micronutrientes; Dislipidemia; Obesidade.

## ABSTRACT

SILVA, L.D. **Impact of copper on dyslipidemia in obese women. 2024.** Dissertation (Master) – Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUCTION:** Obesity is a chronic disease described by the excessive accumulation of adipose tissue, which favors the manifestation of metabolic disorders, such as dyslipidemia. This study, aims to identify the possible influence of copper on the development of this metabolic disorder. **OBJECTIVE:** To investigate the relationship between copper parameters and lipid profile markers in women with obesity. **METHODS:** Cross-sectional case-control observational study, involving women aged between 20 and 50 years old, divided into two groups: case group ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) (n=84) and control group (BMI between 18,5 and  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ) (n=119). Anthropometric measurements were applied, including weight, height and body deficiencies (waist, hip and neck), as well as the calculation of body mass index, waist-hip ratio, waist-height ratio and conicity index. Food consumption was obtained from three-day food records and analyzed using the Nutwin program. The analysis of copper in plasma and erythrocytes was carried out using optical emission spectrometry with inductively coupled plasma. Additionally, ceruloplasmin activity was determined using spectrophotometry. The lipid fractions were confirmed according to the enzymatic colorimetric method, using automatic biochemical analysis (COBAS INTEGRA). **RESULTS:** Evaluating food consumption, showed no statistically significant difference between the groups ( $p > 0,05$ ) in relation to the consumption of energy, macronutrients and copper. Biochemical parameters related to copper, was observed that obese women had elevated concentrations in plasma and reduced concentrations in erythrocytes when compared to the control group, with both groups having copper concentrations in these blood compartments within the reference standard. Serum ceruloplasmin concentrations showed no statistically significant difference between groups ( $p > 0,05$ ). An analysis of lipid fractions revealed higher values of triacylglycerols, VLDL-c, LDL-c and non-HDL cholesterol, as well as reduced concentrations of HDL-c in women with obesity compared to the control group ( $p < 0,05$ ). No significant correlations were commented on between the nutritional status assessment parameters related to copper and lipid fractions in obese women. **CONCLUSION:** The obese women evaluated in this study had adequate copper intake and mineral concentrations that are elevated in plasma and reduced in erythrocytes when compared to the control group. However, the research does not identify copper parameters and serum concentrations of lipid fractions, which does not allow inferring the role of copper in the manifestation of dyslipidemia in obesity.

**Keywords:** Copper; Micronutrients; Dyslipidemia; Obesity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Mecanismos da lipólise nas dislipidemias em indivíduos com obesidade.

**Figura 2.** Mecanismos envolvidos em alterações das lipoproteínas na obesidade.

**Figura 3.** Disfunção do tecido adiposo e homeostase do cobre.

**Figura 4.** Cobre e dislipidemia.

**Figura 5.** Absorção do cobre nos enterócitos da porção superior do intestino delgado.

**Figura 6.** Metabolismo hepático do cobre.

**Figura 7.** Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Valores médios e desvios-padrão da idade e parâmetros antropométricos das mulheres com obesidade e o grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

**Tabela 2.** Valores médios e desvios-padrão da ingestão de energia, macronutrientes e cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

**Tabela 3.** Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros bioquímicos do cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

**Tabela 4.** Valores médios e desvios padrão dos parâmetros do perfil lipídico das mulheres com obesidade e o grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

**Tabela 5.** Análise de correlação linear simples entre as concentrações de cobre e perfil lipídico nas mulheres com obesidade. Teresina-PI, Brasil, 2024.

**Tabela 6.** Análise de correlação linear simples entre as concentrações de cobre e perfil lipídico nas mulheres do grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**Apo-AI:** apolipoproteína A-I

**Apo-MT:** metalotioneínas livres de metal

**ATOX1:** chaperona de cobre antioxidante 1

**ATP7A:** *ATPase Copper transporting alpha*

**ATP7B:** *ATPase Copper transporting beta*

**CC:** circunferência da cintura

**CCS:** chaperona de cobre da superóxido dismutase

**CETP:** proteína de transferência de ésteres de colesterol

**COX-17:** citocromo C oxidase 17

**CP:** circunferência do pescoço

**CRT2:** transportadores de cobre 2

**CTR-1:** transportador de cobre 1

**Cu<sup>+</sup>:** íon cuproso

**Cu<sup>2+</sup>:** íon cúprico

**DcytB:** citocromo B duodenal

**DMT1:** transportador de metal divalente 1

**EAR:** necessidade média estimada

**GSK-3:** glicogênio sintase quinase 3

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** peróxido de hidrogênio

**HDL-c:** lipoproteína de alta densidade

**HMG-CoA redutase:** 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

**ICON:** índice de conicidade

**IDL-c:** lipoproteína de densidade intermediária

**IMC:** Índice de Massa Corpórea

**LDL-c:** lipoproteína de baixa densidade

**OH<sup>+</sup>:** radical hidroxila

**PI3K/Akt:** fosfatidilinositol-3-cinase/*murine thymoma viral oncogene*

**PPAR $\gamma$ :** receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

**RCEst:** razão cintura-estatura

**RCQ:** razão cintura-quadril

**RDA:** ingestão dietética recomendada

**SOD:** superóxido dismutase

**SREBP-1:** fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1

**SSAO:** enzima amina oxidase sensível à semicarbazida

**Steaps 2, 3 e 4:** antígenos epiteliais transmembrana da próstata-2,3,4

**UL:** limite superior tolerável de ingestão

**VLDL-c:** lipoproteína de muita baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
3.1 OBESIDADE E DISLIPIDEMIAS .....	17
3.2 IMPACTO DO COBRE EM DISLIPIDEMIAS NA OBESIDADE.....	20
3.3 ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DO COBRE.....	25
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	32
4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA .....	33
4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm) .....	34
4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC).....	34
4.2.3 Risco Cardiometabólico .....	35
4.2.3.1 Circunferência da Cintura.....	35
4.2.3.2 Relação Cintura-Quadril.....	35
4.2.3.3 Circunferência do Pescoço .....	36
4.2.3.4 Relação Cintura-Estatura (RCEst).....	36
4.2.3.5 Índice de Conicidade (ICON).....	36
4.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR .....	37
4.4 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	40
4.5 DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO COBRE.....	40
4.5.1 Controle da Contaminação e Preparo dos Reagentes.....	40
4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue .....	40
4.5.3 Determinação do Cobre Plasmático e Eritrocitário.....	41
4.6 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA CERULOPLASMINA .....	42
4.7 DETERMINAÇÃO DOS LIPÍDIOS SÉRICOS .....	43
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	43
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>

5.1 CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....	44
5.2 CONSUMO ALIMENTAR.....	44
5.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E DO PERFIL LIPÍDICO .....	45
5.4 CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E PERFIL LIPÍDICO .....	47
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>64</b>
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	65
APÊNDICE B - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA.....	68
APÊNDICE C- FORMULÁRIO PARA O REGISTRO ALIMENTAR .....	69
<b>ANEXOS.....</b>	<b>73</b>
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFPI.....	74

# 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível que possui etiologia complexa envolvendo diversos fatores contribuintes, dentre eles hormonais, genéticos, moleculares e ambientais. A disfunção do tecido adiposo presente na obesidade por ser caracterizada pela infiltração de células imunes, remodelação da matriz extracelular, hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, possui impacto importante na manifestação de diversas alterações metabólicas, como por exemplo as dislipidemias<sup>1,2</sup>.

As dislipidemias são caracterizadas pelo aumento das concentrações plasmáticas de colesterol, triacilgliceróis, lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL-c) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), além da redução nas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), sendo que tais alterações podem ocorrer de forma isolada ou combinada<sup>3,4,5</sup>.

Sobre a fisiopatologia das dislipidemias em indivíduos com obesidade, alguns estudos já elucidaram mecanismos clássicos importantes, como por exemplo o aumento da concentração de ácidos graxos não esterificados na circulação, elevada síntese de VLDL-c pelo fígado e alterações na composição das lipoproteínas. Recentemente tem havido interesse crescente sobre a influência de alterações na homeostase do cobre, caracterizadas por concentrações elevadas do mineral no plasma e reduzidas no espaço intracelular na manifestação das dislipidemias<sup>6,7</sup>.

Nesse sentido, resultados de pesquisas têm demonstrado que as concentrações elevadas de cobre no plasma de indivíduos com obesidade estão associadas com marcadores do perfil lipídico<sup>8,9</sup>. Nos estudos realizados por Ngu *et al.*<sup>10</sup> e Fan, Zhang; Bu<sup>11</sup> foram observadas correlações positivas entre as concentrações elevadas de cobre e marcadores do perfil lipídico, como por exemplo o colesterol total e a LDL-c nesses indivíduos.

Nessa perspectiva, alguns mecanismos têm sido sugeridos para explicar a influência do cobre sérico sobre a síntese de frações lipídicas, em particular a capacidade desse mineral de produzir espécies reativas de oxigênio a partir das reações de *Fenton* e *Haber-Weiss*, que indiretamente ativa o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ), promotor transcricional responsável por regular genes lipogênicos, contribuindo para o aumento das concentrações séricas de triacilgliceróis<sup>12,13</sup>.

Além disso, a redução nas concentrações intracelulares de cobre, por exemplo nos hepatócitos, favorece a desfosforilação do fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1) e a sua translocação ao núcleo da célula, onde estimula genes promotores envolvidos na síntese de ácidos graxos, a exemplo do FXR, RXR e LXR, contribuindo para alterações no perfil lipídico <sup>14,15</sup>.

Outro mecanismo que contribui para fundamentar a participação do cobre na manifestação das dislipidemias, trata do impacto da sua deficiência intracelular no aumento nas concentrações do mRNA da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), considerada limitante na biossíntese de colesterol. Além disso, a literatura tem demonstrado que o conteúdo de outras enzimas, como a colesterol 7-alfa-monoxigenase e farnesil-difosfato farnesiltransferase pode aumentar em situação da redução das concentrações de cobre nos hepatócitos, contribuindo para a biossíntese do colesterol <sup>14,16</sup>.

Diante da literatura sobre o tema, identifica-se a importância das alterações evidenciadas na distribuição de cobre no organismo de indivíduos com obesidade, uma vez que o aumento desse mineral no soro e redução no meio intracelular pode contribuir para a manifestação das dislipidemias, embora com dados ainda escassos e controversos. Assim, os dados obtidos dessa pesquisa poderão contribuir para avançar no entendimento acerca do impacto da obesidade em alterações na homeostase do cobre e ainda esclarecer a possível relação de tais alterações com o desenvolvimento das dislipidemias nesse grupo populacional.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar a correlação entre parâmetros do cobre e marcadores do perfil lipídico em mulheres com obesidade.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estimar a ingestão dietética de cobre e macronutrientes, bem como suas adequações na dieta;
- Determinar e comparar as concentrações séricas de colesterol total, triacilgliceróis, LDL-c, HDL-c e VLDL-c entre os grupos do estudo;
- Determinar e comparar as concentrações de cobre plasmático e eritrocitário entre os grupos do estudo;
- Analisar a atividade enzimática da ceruloplasmina e comparar com o grupo controle;

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 OBESIDADE E DISLIPIDEMIAS

A disfunção do tecido adiposo na obesidade favorece alterações na composição celular dos adipócitos, a exemplo da hipertrofia dessas células, lipólise, inibição da adipogênese e infiltração de células imunes inflamatórias. Tal disfunção contribui para desordens metabólicas importantes, como o estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau e dislipidemias<sup>17,18</sup>.

As dislipidemias são caracterizadas por concentrações plasmáticas aumentadas de colesterol, triacilgliceróis, VLDL-c e LDL-c, além de redução nas concentrações de HDL-c, sendo que tais alterações podem ocorrer de forma isolada ou combinada. Destaca-se que as causas das dislipidemias podem ser primárias, por mutações em genes envolvidos na regulação da expressão de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, ou por causas secundárias, associadas ao estilo de vida<sup>3,19</sup>.

Diversos estudos têm evidenciado a relação entre a obesidade e alterações no perfil lipídico, como por exemplo a pesquisa conduzida por Mishra *et al.*<sup>20</sup> que demonstrou correlação positiva entre parâmetros de adiposidade e as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis e VLDL-c, além disso a pesquisa revelou valores reduzidos das concentrações de HDL-c no plasma em indivíduos com obesidade. Corroborando com esses resultados, Zhu *et al.*<sup>21</sup> evidenciaram associação positiva entre o índice de massa corporal e a circunferência da cintura e as concentrações plasmáticas de colesterol total, triacilgliceróis e LDL-c.

Nesse sentido, ressalta-se que as alterações nos parâmetros do perfil lipídico comumente observadas em indivíduos com obesidade são caracterizadas pela elevação das concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e triacilgliceróis, além da redução nos valores de HDL-c, sendo que tais alterações são decorrentes do aumento na produção da apolipoproteína B-100 no fígado e, conseqüentemente, de suas lipoproteínas correspondentes, como a VLDL-c, lipoproteína de densidade intermediária (IDL-c) e LDL-c<sup>22</sup>.

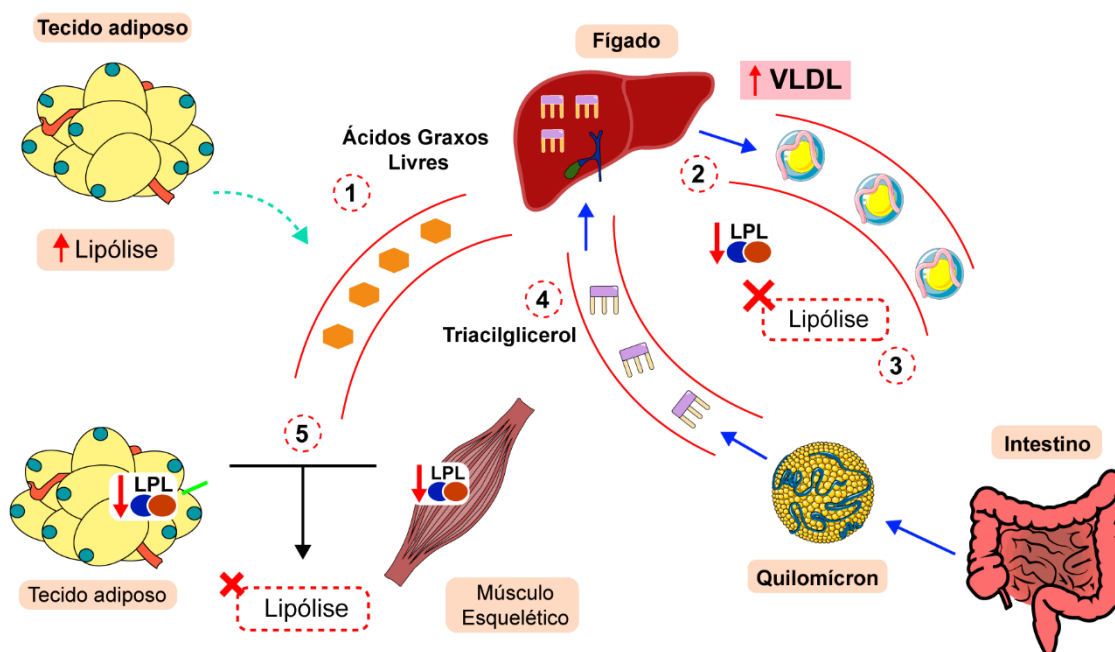
Sobre o aumento da síntese de VLDL-c em indivíduos com obesidade, esta pode ser resultante do consumo elevado de alimentos ricos em gorduras ou em decorrência do estímulo para a síntese endógena. Os lipídios provenientes da dieta, após serem absorvidos nos enterócitos são incorporados aos quilomícrons e liberados na circulação linfática e sistêmica.

Os quilomícrons são partículas ricas em triacilgliceróis e sofrem a ação da lipase de lipoproteína presente na superfície endotelial dos vasos sanguíneos, a qual hidrolisa os triacilgliceróis dos quilomícrons e fornece ácidos graxos para os tecidos periféricos. Após esse processo, os quilomícrons remanescentes são captados pelo fígado e estimulam a síntese de VLDL-c, lipoproteína rica em triacilgliceróis<sup>23,24</sup>.

Ainda sobre a síntese excessiva de VLDL-c na obesidade, destaca-se que o tecido adiposo estimula a lipólise nos adipócitos por meio da ação das lipases de triacilgliceróis, o que resulta na liberação acentuada de ácidos graxos não esterificados dessas células para a circulação. Inicialmente, a lipase de triacilgliceróis catalisa a conversão de triacilgliceróis para diacilgliceróis, em seguida a lipase hormônio sensível hidrolisa os diacilgliceróis em monoacilgliceróis e, por fim, a lipase de monoacilgliceróis quebra os monoacilgliceróis em ácidos graxos não esterificados e glicerol<sup>25,26</sup>.

Os ácidos graxos não esterificados provenientes da lipólise no tecido adiposo são captados pelo fígado e, por sua vez, contribuem para a síntese de triacilgliceróis e para a superprodução e secreção de VLDL-c na circulação. Além disso, o aumento da síntese de VLDL-c no fígado também pode ocorrer como consequência da hiperglicemia, processo denominado como lipogênese *de novo*<sup>27,28</sup>.

Um aspecto importante nesse sentido é o fato de que o aumento das concentrações de VLDL-c na circulação pode reduzir a lipólise dos quilomícrons por meio de um mecanismo de competição pela ação da lipase de lipoproteína, o que contribui para a hipertrigliceridemia, tendo em vista que tanto os quilomícrons quanto a VLDL-c são partículas ricas em triacilgliceróis. Outro fator que pode alterar o metabolismo das lipoproteínas é a redução na expressão do mRNA e na atividade da lipase de lipoproteína no tecido adiposo e no músculo esquelético, como resultado do aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, conforme apresentado na figura 1<sup>29,30</sup>.



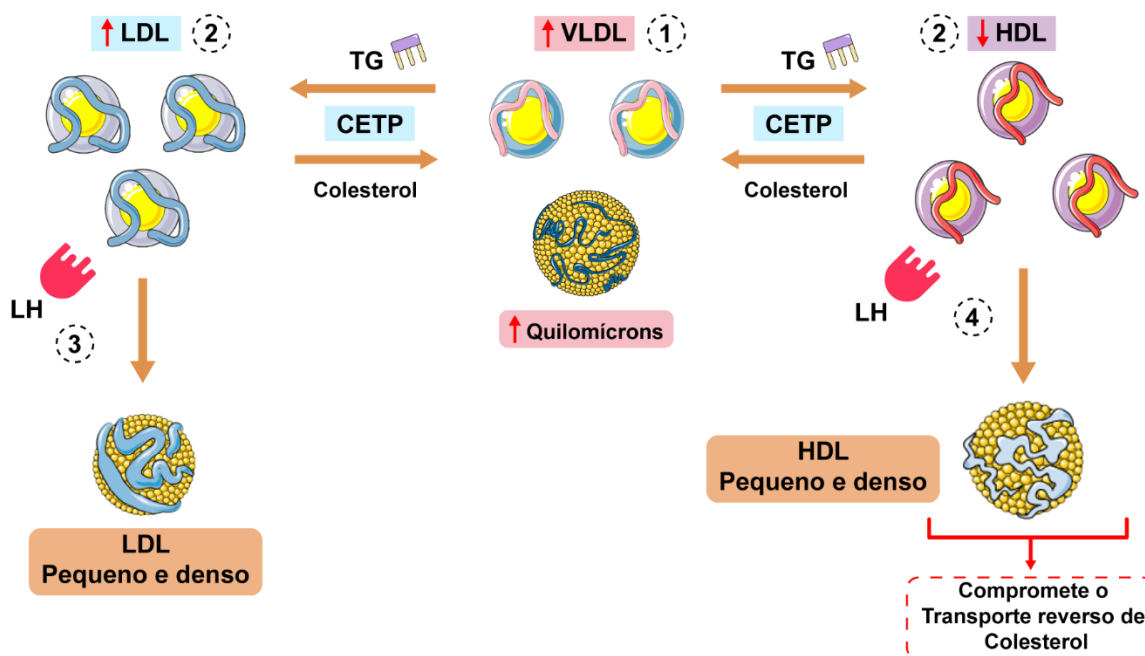
**Figura 1.** Mecanismos da lipólise nas dislipidemias em indivíduos com obesidade.

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Legenda: 1) O estímulo à lipólise no tecido adiposo disfuncional favorece o aumento nas concentrações circulantes de ácidos graxos livres. 2) O excesso de ácidos graxos no fígado estimula a síntese de triacilgliceróis, o que consequentemente aumenta a síntese de VLDL-c e as suas concentrações na circulação. 3) A lipólise dos triacilgliceróis da VLDL-c está prejudicada como consequência da redução na atividade da LPL. 4) Quilomícrons remanescentes ricos em triacilgliceróis são transportados para o fígado, onde estimulam a síntese de VLDL-c. 5) A redução na expressão e atividade da LPL no tecido adiposo e no músculo esquelético contribui para o prejuízo na hidrólise dos triacilgliceróis presentes na VLDL-c e nos quilomícrons. LPL: lipase de lipoproteínas; VLDL: lipoproteína de muita baixa densidade.

O aumento das concentrações plasmáticas de VLDL-c e dos quilomícrons são capazes de intensificar a atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), enzima responsável por facilitar a transferência de triacilgliceróis de VLDL-c e quilomícrons para LDL-c e HDL-c, enquanto transfere ésteres de colesterol da LDL-c e HDL-c para a VLDL-c e quilomícrons<sup>31,32</sup>. No fígado, as partículas de LDL-c e HDL-c ricas em triacilgliceróis sofrem a ação da lipase hepática e da lipase de lipoproteína, as quais catalisam a hidrólise dos triacilgliceróis presentes nessas lipoproteínas, resultando na formação de LDL-c e HDL-c pequenas e densas, conforme a figura 2<sup>33,34</sup>.

A formação de partículas de LDL-c pequenas e densas, com conteúdo reduzido de ésteres de colesterol, favorece o seu transporte para o interior do endotélio e as torna susceptível às ações de oxidação na íntima vascular. A alteração no tamanho e na composição dessa lipoproteína tem sido considerada como importante fator de risco para a formação, incidência e desenvolvimento de aterosclerose<sup>35,36</sup>. Por outro lado, a HDL-c pequena e densa apresenta

maior facilidade em se dissociar da apolipoproteína A-I (apo-AI), principal constituinte proteico da HDL-c. Assim, a apo-AI se dissocia da lipoproteína e a HDL-c remanescente se torna susceptível à captação e excreção pelos rins, prejudicando o transporte reverso de colesterol e favorecendo o desenvolvimento de dislipidemia<sup>22,37</sup>.



**Figura 2.** Mecanismos envolvidos em alterações das lipoproteínas na obesidade.

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Legenda: O aumento circulante de VLDL-c e quilomícrons intensifica a atividade da CETP, favorecendo a formação de LDL-c e HDL-c ricas em triacilgliceróis. Após a hidrólise hepática dos triacilgliceróis dessas lipoproteínas, formam-se partículas pequenas e densas de LDL e HDL, cenário que favorece a manifestação de dislipidemias. LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muita baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; LH: lipase hepática; CETP: proteína de transferência de ésteres de colesterol.

### 3.2 IMPACTO DO COBRE EM DISLIPIDEMIAS NA OBESIDADE

Nas últimas décadas têm sido amplamente estudado os fatores contribuintes para o desenvolvimento das dislipidemias presentes na obesidade, com alguns mecanismos clássicos já bem estabelecidos. No entanto, recentemente tem havido interesse crescente sobre o entendimento da influência da disfunção do tecido adiposo na homeostase de minerais, como por exemplo o cobre, e ainda o impacto de tal alteração nesse mineral na etiologia das desordens lipídicas.

Inicialmente destaca-se que a literatura evidencia alterações na homeostase do cobre na obesidade caracterizadas por concentrações aumentadas no soro e reduzidas no espaço intracelular em diversos tecidos<sup>6,38,39</sup>. Nesse sentido, alguns mecanismos têm sido propostos para esclarecer a possível influência da obesidade sobre as alterações na homeostase do cobre, dentre elas destaca-se a inflamação crônica de baixo grau, pois as citocinas pró-inflamatórias estimulam a superprodução de ceruloplasmina, proteína transportadora de cobre, o que conseqüentemente aumenta o efluxo celular do mineral e das suas concentrações séricas em indivíduos com obesidade<sup>40,41</sup>.

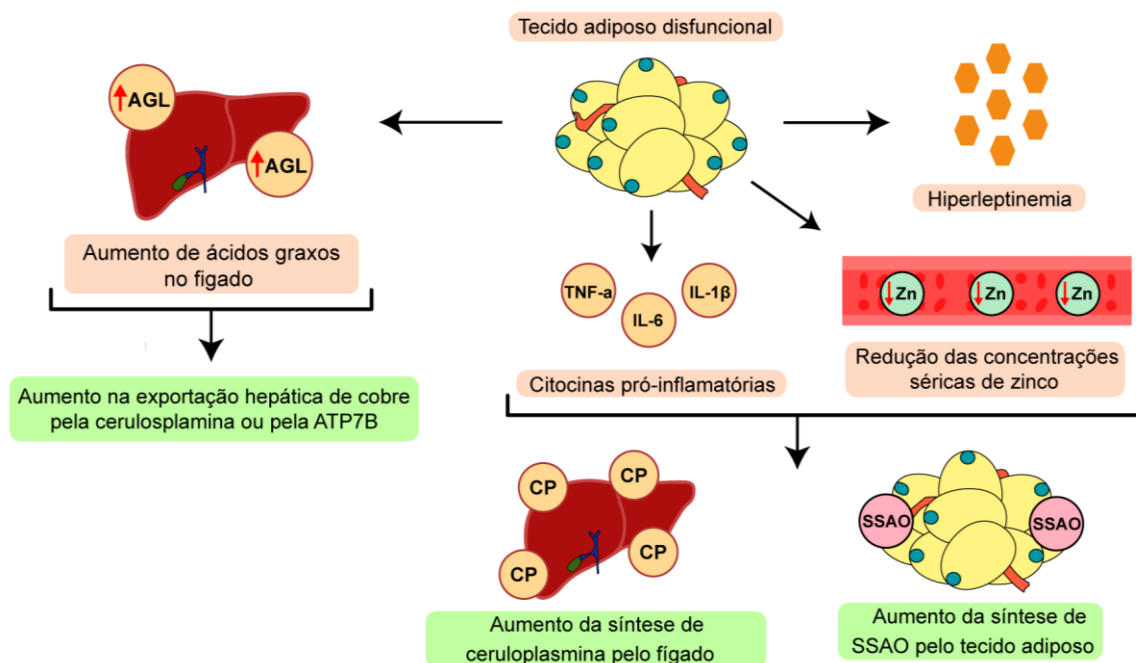
Associado a isso a hipozincemia presente em indivíduos com obesidade por estimular a síntese de citocinas pró-inflamatórias, o que conseqüentemente aumenta a expressão da ceruloplasmina, também constitui fator contribuinte para o aumento das concentrações de cobre no soro em indivíduos com obesidade<sup>42,43</sup>. De modo semelhante, a hiperleptinemia, característica da obesidade, contribui para o aumento das concentrações séricas de cobre, pois também possui potencial pró-inflamatório. Tal fato foi ratificado em estudos que revelaram correlação positiva entre os valores do mineral no soro e as concentrações de leptina em indivíduos com obesidade<sup>39,44</sup>.

A inflamação crônica de baixo grau associada à disfunção do tecido adiposo também aumenta a demanda pela síntese e atividade da enzima amina oxidase sensível à semicarbazida (SSAO), proteína dependente de cobre sintetizada pelos adipócitos. Assim, o aumento das concentrações séricas dessa proteína na obesidade favorece alterações na distribuição do cobre no organismo desses indivíduos, com aumento no soro e redução intracelular<sup>42</sup>.

Destaca-se a contribuição dos ácidos graxos livres em alterações nas concentrações de cobre em tecidos ou células específicos, como por exemplo nos hepatócitos. Sobre esse aspecto, já foi demonstrado que o excesso de ácidos graxos livres no fígado contribui para a disfunção mitocondrial, estimulando vias de transporte do cobre das mitocôndrias para o citoplasma dessas células, aumentando o seu conteúdo nesse compartimento celular. Esse cenário favorece a ativação de vias intracelulares de exportação de cobre, as quais envolvem a chaperona de cobre antioxidante 1 (ATOX1) e a ATP7B (*ATPase Copper transporting beta*), proteínas que participam do efluxo de cobre para circulação ou à redistribuição para os lisossomos das células hepáticas pela proteína ATP7B. Tais moléculas possuem contribuição

importante na manutenção de quantidade reduzida do mineral no meio intracelular e aumentada na corrente sanguínea<sup>46</sup>.

Sobre esse aspecto, alguns estudos de correlação também foram conduzidos como a pesquisa de Yerlikaya; Toker e Aribaş<sup>46</sup> que revelou correlação positiva entre o índice de massa corporal e a circunferência da cintura e as concentrações séricas de cobre em mulheres com obesidade. De modo semelhante, Ge; Liu; Liu<sup>7</sup> em estudo de base populacional conduzido com crianças e adolescentes nos EUA demonstraram correlação positiva entre marcadores da obesidade e o cobre sérico. Ainda, a pesquisa conduzida por Brito *et al.*<sup>47</sup> evidenciou concentrações eritrocitárias de cobre reduzidas em mulheres com obesidade.



**Figura 3.** Disfunção do tecido adiposo e homeostase do cobre.

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Legenda: O tecido adiposo disfuncional aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, estimula a hiperleptinemia e contribui para a redução nas concentrações circulantes de zinco, fatores que estimulam a síntese de ceruloplasmina pelo fígado e a de SSAO pelo tecido adiposo, aumentando as concentrações de cobre na circulação. Além disso, o excesso de ácidos graxos no fígado contribui para a disfunção mitocondrial, o que induz a ativação de vias de exportação celular de cobre pela ceruloplasmina e ATP7B. IL-1β: interleucina 1β; IL-6: interleucina 6; TNF-α: fator de necrose tumoral α; SSAO: amina oxidase sensível à semicarbazida.

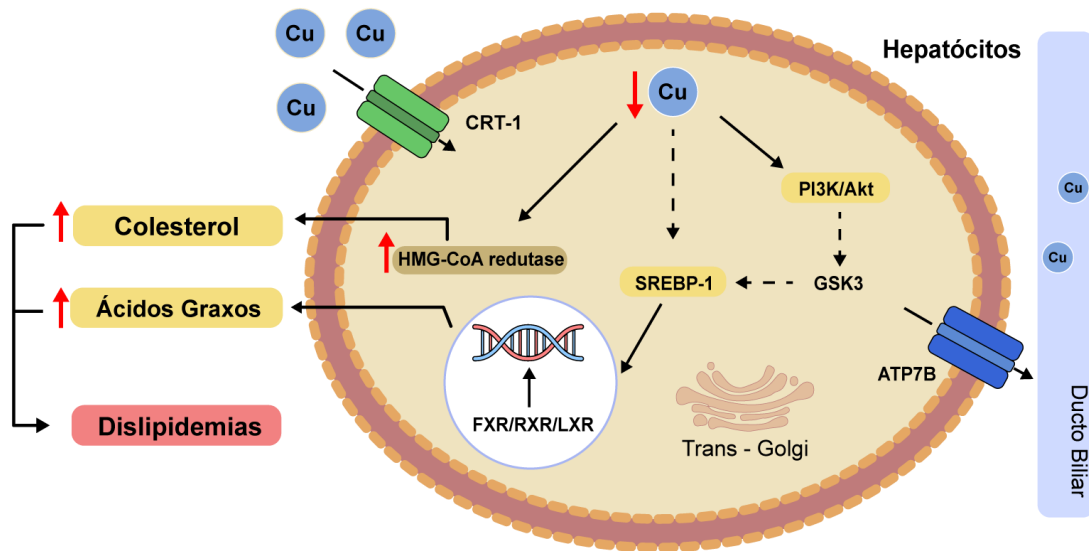
Nos últimos anos têm sido buscado compreensão sobre os mecanismos envolvidos no impacto de tal alteração na homeostase do cobre na indução das dislipidemias. Nesse sentido, destaca-se a possível contribuição do cobre na síntese de triacilgliceróis a partir da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, tendo em vista que tais compostos, indiretamente,

ativam o PPAR $\gamma$ , promotor transcricional responsável por regular genes lipogênicos, contribuindo para a manifestação das dislipidemias<sup>12,13</sup>.

Ainda, pesquisas têm demonstrado que a redução da concentração de cobre no espaço intracelular, como nos hepatócitos, pode contribuir para alterações no perfil lipídico, pois favorece o estímulo à síntese de ácidos graxos, por contribuir para desfosforilação do SREBP-1, o que resulta na sua translocação para o núcleo da célula. Posteriormente, a SREBP-1 presente no núcleo estimula a atividade de genes promotores envolvidos na síntese de ácidos graxos, a exemplo da FXR, RXR e LXR, contribuindo para o desenvolvimento de dislipidemias<sup>14</sup>.

As concentrações reduzidas de cobre nos hepatócitos também podem estimular a desfosforilação da SREBP-1 de forma indireta, por meio da inibição da via da PI3K/Akt e a consequente desfosforilação da proteína glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), responsável por fosforilar a SREBP-1 e mantê-la no citoplasma. Nesse sentido, a inibição da via da PI3K/Akt resulta na desfosforilação da GSK-3 e da SREBP-1, tornando-a susceptível à translocação ao núcleo da célula para sinalizar a síntese lipídica<sup>15</sup>.

Além disso, a redução de cobre nas células hepáticas também contribui para o aumento nas concentrações de mRNA da proteína HMG-CoA redutase, enzima limitante na biossíntese do colesterol, o que favorece o desenvolvimento de hipercolesterolemia, conforme a figura 4. De modo semelhante, a redução da concentração intracelular de cobre também tem sido associada ao aumento na atividade de outras enzimas necessárias para a síntese de colesterol, como por exemplo a 7-alfa-monooxigenase e farnesil-difosfato farnesiltransferase<sup>14,16</sup>.



**Figura 4.** Cobre e dislipidemia.

Fonte: Adaptado de Burkhead; Lutsenko<sup>14</sup>. Legenda: A redução nas concentrações intracelulares de cobre favorece o aumento na atividade da enzima HMG-CoA redutase e estimula a biossíntese de colesterol. Além disso, o conteúdo de cobre reduzido nos hepatócitos estimula diretamente a desfosforilação da SREBP-1 e indiretamente a partir da inibição da via PI3K/Akt. A SREBP-1 desfosforilada é translocada ao núcleo da célula e ativa os genes promotores da síntese de ácidos graxos FXR/RXR/LXR. Cu: cobre; CRT-1: transportador de cobre 1; HMG-CoA redutase: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase; PI3K/Akt: fosfatidilinositol-3-cinase/*murine thymoma viral oncogene*; GSK-3: glicogênio sintase quinase 3; SREBP-1: fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1; ATP7-B: *ATPase Copper transporting beta*.

Pesquisas conduzidas na perspectiva de elucidar a associação entre o cobre e as dislipidemias na obesidade ainda são escassas e com resultados bastante controversos. O estudo conduzido por Ngu *et al.*<sup>10</sup> observou associação positiva entre o percentual de gordura corporal e as concentrações de cobre no plasma, além disso foi evidenciada associação positiva entre as concentrações de cobre no plasma e o colesterol total e a LDL-c. Corroborando com esses resultados, Fan, Zhang; Bu<sup>11</sup> em estudo de base populacional realizado com crianças e adolescentes evidenciaram associações positivas entre o quartil mais alto de concentrações de cobre sérico com indicadores de obesidade e o colesterol.

Por outro lado, estudo de Vázquez-Moreno *et al.*<sup>48</sup> conduzido com crianças e adolescentes não foi observado associação entre as concentrações elevadas de cobre sérico com parâmetros do perfil lipídico no grupo com sobrepeso e obesidade. De forma semelhante, Bulka *et al.*<sup>49</sup> evidenciaram correlação positiva entre obesidade abdominal e as concentrações séricas de cobre, mas não foi evidenciada correlação entre o mineral e o perfil lipídico nesse grupo. Ainda, Lima *et al.*<sup>50</sup> não observaram diferença estatística significativa entre as concentrações de cobre eritrocitário e o perfil lipídico em indivíduos com obesidade.

Portanto, diante da importância do impacto da disfunção do tecido adiposo na obesidade sobre a alteração na homeostase do cobre, bem como a possível contribuição desse mineral na manifestação da dislipidemia, torna-se evidente a necessidade de pesquisas dessa natureza a fim de avançar em conhecimentos sobre a real condição nutricional relativa ao cobre em indivíduos com obesidade e os possíveis mecanismos envolvidos na participação desse nutriente nas alterações lipídicas presentes nesse grupo populacional.

### 3.3 ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DO COBRE

O cobre é um metal da primeira série de transição que apresenta dois isótopos estáveis na natureza, o  $^{63}\text{Cu}$  e  $^{65}\text{Cu}$ , sendo encontrado nos sistemas biológicos predominantemente nos estados de oxidação de íon cuproso ( $\text{Cu}^+$ ), presente nos compartimentos intracelulares e o íon cúprico ( $\text{Cu}^{2+}$ ), forma mais estável e encontrada principalmente no ambiente extracelular. Esse mineral atua como doador e receptor de elétrons, o que fundamenta a sua participação em diversos processos bioquímicos, celulares e metabólicos importantes para a saúde humana<sup>51</sup>.

Sobre esse aspecto, o cobre exerce função importante nos mecanismos de defesa antioxidante e na modulação da resposta imune, síntese de tecido conjuntivo, respiração celular, síntese de neurotransmissores, metabolismo do ferro, síntese de melanina e regulação endógena da lipólise. As funções exercidas pelo mineral são atribuídas à sua capacidade de atuar como cofator catalítico para enzimas dependentes de cobre, denominadas como cuproenzimas, a exemplo da albumina, ceruloplasmina, superóxido dismutase (SOD), diamina oxidase, lisil oxidase, citocromo c oxidase, monoamina oxidase, tirosinase e a SSAO<sup>40,41</sup>.

É oportuno mencionar o papel pró-oxidante do cobre a partir da sua participação em reações de oxidação e redução por meio das reações de *Fenton* e *Haber-Weiss*, as quais resultam na formação do radical hidroxila ( $\text{OH}^+$ ) a partir do peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e contribuem para o estresse oxidativo. Além disso, o aumento das concentrações plasmáticas de cobre contribui para a redução nas concentrações de glutatona, o que favorece a ineficiência do sistema de defesa antioxidante e aumenta os efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio<sup>6</sup>.

Além disso, o aumento na secreção de ceruloplasmina e SSAO pelo tecido adiposo disfuncional também favorece a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio. A ceruloplasmina participa da síntese de óxido nítrico, o qual induz a formação de espécies

reativas de nitrogênio, enquanto a SSAO por converter aminas primárias em seus aldeídos correspondentes, libera amônia e peróxido de nitrogênio, mecanismos que favorecem a manifestação do estresse oxidativo<sup>52,53</sup>.

Estima-se que a quantidade de cobre no organismo de um indivíduo adulto saudável com 70 kg seja de aproximadamente 110 mg, sendo o fígado seu principal local de armazenamento, entretanto também pode ser encontrado nos ossos, medula óssea, músculo esquelético, cérebro, rins e na corrente sanguínea, ligado principalmente à ceruloplasmina<sup>54</sup>.

As principais fontes alimentares do cobre são o fígado, crustáceos, mariscos, frutas secas, castanhas, grãos integrais, vegetais verdes folhosos, sementes e água. Entretanto, a quantidade de cobre nos alimentos pode variar como consequência de diversos fatores, como a qualidade dos solos, estação do ano, localização geográfica, o uso de fertilizantes e o tipo de água<sup>55,56</sup>.

O *Institute of Medicine*<sup>57</sup> determina a necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement* - EAR) e a ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Requirement* - RDA) de cobre de 700 mcg/dia para homens e mulheres com idade superior a 19 anos, não devendo ultrapassar o limite superior tolerável de ingestão (*Tolerable Upper Intake Level* - UL) de 10.000 mcg/dia, a fim de evitar a toxicidade do mineral.

Um ponto importante a se destacar é que alguns fatores dietéticos podem facilitar a absorção de cobre pelo organismo, a exemplo do seu consumo associado a dietas ricas em proteínas de fonte animal. Por outro lado, resultados de estudos mostram a influência negativa que o consumo de carboidratos, fruto-oligossacarídeos de cadeia curta, vitamina C e alguns metais divalentes, destacando-se o zinco e o ferro realiza sobre a absorção de cobre. Destaca-se que o conteúdo desse nutriente na alimentação também constitui fator modulador da sua absorção, pois o aumento do seu consumo favorece redução da quantidade absorvida<sup>41</sup>.

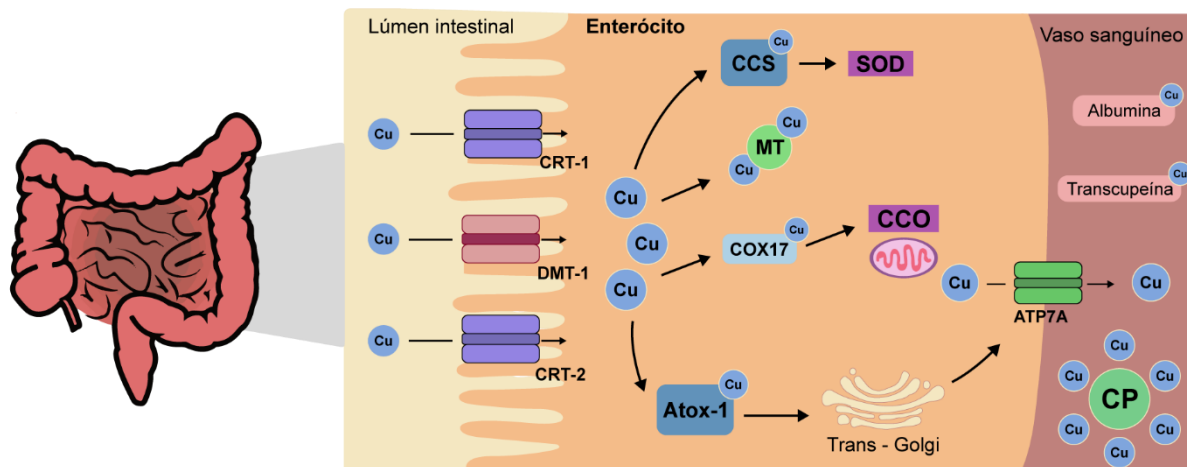
O cobre proveniente da ingestão dietética é absorvido predominantemente na porção proximal do duodeno, em particular como íon cúprico ( $\text{Cu}^{2+}$ ). Durante o processo de absorção, esse mineral é inicialmente reduzido para a forma cuprosa ( $\text{Cu}^+$ ), reação mediada principalmente pelas redutases citocromo B duodenal (DcytB) e pelos antígenos epiteliais transmembrana da próstata-2,3,4 (Steaps 2, 3 e 4) presentes na membrana apical dos enterócitos. Posteriormente, o íon cuproso se liga ao transportador de cobre 1 (CTR-1) na membrana dessas células e em seguida o mesmo é absorvido. Essa via de transporte de cobre constitui o principal meio de absorção desse nutriente pelas células intestinais tendo em vista a alta afinidade do CTR-1 pelo cobre alimentar<sup>58</sup>.

Além disso, outros transportadores podem estar envolvidos na absorção do cobre, a exemplo dos transportadores de cobre adicionais (CRT-2) e o transportador de metal divalente 1 (DMT-1), sendo que este último possui capacidade de captar o mineral na sua forma cúprica. Entretanto, ambos os transportadores apresentam afinidade reduzida pelo cobre dietético<sup>59</sup>.

No interior dos enterócitos, o cobre pode ser retido no citoplasma por uma proteína de baixo peso molecular denominada de metalotioneína, a qual é fundamental para prevenir a toxicidade do mineral e a ocorrência de danos oxidativos. Destaca-se que o cobre também é captado pelas chaperonas, proteínas transportadoras responsáveis pela entrega do mineral para diversas organelas presentes nos enterócitos, onde o mesmo atua como cofator de cuproenzimas<sup>60</sup>.

Sobre as proteínas chaperonas destaca-se que a chaperona de cobre do citocromo C oxidase 17 (COX-17), por exemplo, fornece o mineral para as mitocôndrias onde o mesmo participa da síntese de citocromo C oxidase, molécula importante para a cadeia transportadora de elétrons. A chaperona de cobre da superóxido dismutase (CCS), por sua vez fornece o cobre para a síntese da enzima antioxidante superóxido dismutase 1. No entanto, a chaperona de cobre antioxidante 1 (ATOX-1) é responsável pelo transporte desse metal até os seus transportadores ATP7A (*ATPase Copper transporting alpha*) e ATP7B (*ATPase Copper transporting beta*), presentes na rede trans-Golgi na membrana tanto dos enterócitos quanto nas células de diversos tecidos. Assim, essas proteínas possuem função relevante na exportação do cobre do enterócito tanto para a corrente sanguínea quanto para o fígado<sup>41</sup>.

Ressalta-se que após a exportação do cobre das células intestinais para a corrente sanguínea através do transportador ATP7A, o mineral liga-se de forma reversível às proteínas transcupreínas e albumina, assim como a alguns aminoácidos, a exemplo da histidina, glutamina, treonina e cisteína, que transportam esse nutriente para os tecidos, em particular, o fígado por meio da circulação porta, conforme apresenta a figura 5<sup>61</sup>.

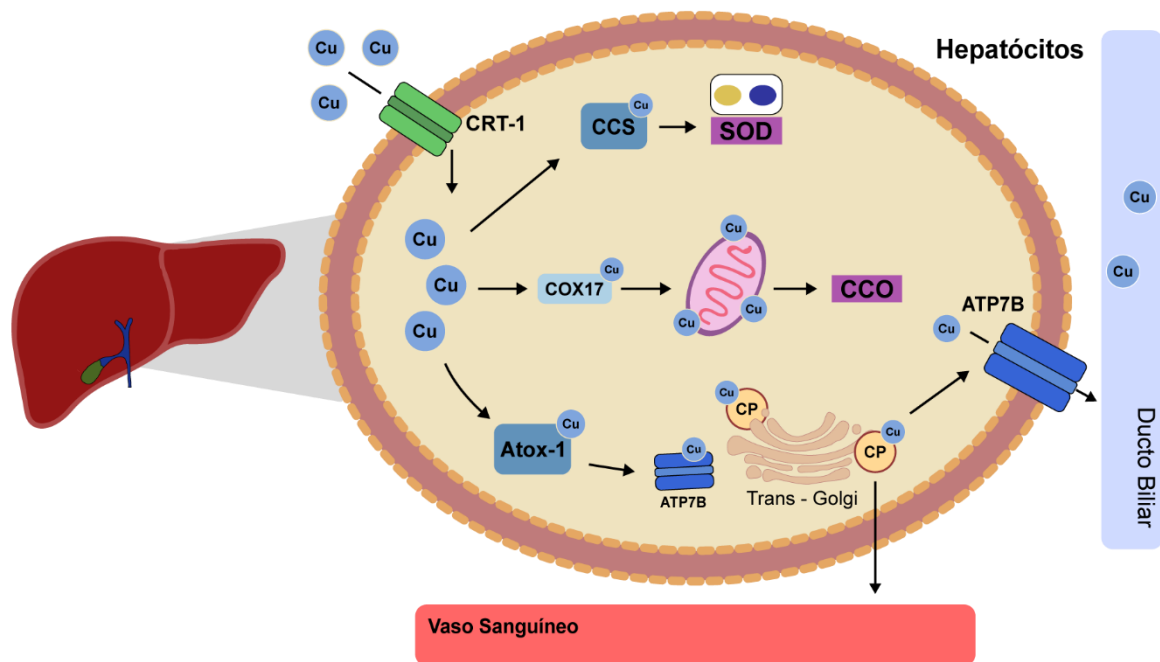


**Figura 5.** Absorção do cobre nos enterócitos da porção superior do intestino delgado.

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Legenda: O cobre dietético pode ser captado pelos enterócitos pelos receptores de membrana CRT-1, CRT-2 ou DMT-1. No interior das células intestinais o mineral pode se ligar à metalotioneína com o objetivo de evitar a toxicidade do mineral, à CCS (a qual vai fornecer cobre para a síntese de SOD), à COX-17 (presente nas mitocôndrias e disponibiliza cobre para a síntese de citocromo-c oxidase) ou à Atox-1 (responsável por transportar o cobre para a rede trans-golgi). O cobre é exportado dos enterócitos pela proteína ATP7A. Cu: cobre; CRT-1: transportador de cobre 1; CRT-2: transportador de cobre 2; DMT-1: transportador de metal divalente 1; MT: metalotioneína; CCS: chaperona de cobre da superóxido dismutase; COX-17: chaperona de cobre do citocromo c oxidase 17; Atox-1: chaperona de cobre antioxidante 1; CCO: citocromo C oxidase; SOD: superóxido dismutase; ATP-7A: *ATPase Copper transporting alpha*; CP: ceruloplasmina.

Após a absorção do cobre, esse mineral é transportado na corrente sanguínea e captado pelos hepatócitos, sendo inicialmente necessária que ocorra a redução da forma cúprica ( $\text{Cu}^{2+}$ ) para a forma cuprosa ( $\text{Cu}^+$ ) por meio das enzimas citocromo B e a antígeno epitelial transmembrana da próstata-2. Assim, o cobre em seguida é internalizado pelas células hepáticas pelo transportador de cobre 1, onde o mineral pode se ligar à chaperona de cobre da superóxido dismutase, chaperona de cobre do citocromo c oxidase e à chaperona de cobre antioxidante 1. Após a ligação do cobre à essa última chaperona, esse mineral é transportado para a rede trans-Golgi pela ATP7B e incorporado à ceruloplasmina, a qual carrega até 6 íons de cobre e atua no transporte de cobre, sendo responsável pelo efluxo desse mineral do fígado para os diversos órgãos, como demonstrado na figura 6<sup>2</sup>.

A excreção do cobre é realizada principalmente pela via biliar, tendo em vista que o mineral é capaz de formar complexos insolúveis com os sais biliares a fim de evitar a sua reabsorção e posteriormente ser eliminado pelas fezes, somado ao cobre da fração alimentar não absorvida e da descamação celular. Destaca-se que os rins desempenham papel secundário na excreção de cobre, mas considera-se mínima a sua contribuição para a regulação dos estoques corporais do mineral no organismo<sup>63</sup>.



**Figura 6.** Metabolismo hepático do cobre.

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Legenda: O cobre é captado pelos hepatócitos a partir do receptor de membrana CRT-1. No interior das células hepáticas o mineral pode se ligar à metalotioneína com o objetivo de evitar a toxicidade do mineral, à CCS (a qual vai fornecer cobre para a síntese de SOD), à COX-17 (presente nas mitocôndrias e disponibiliza cobre para a síntese de citocromo-c oxidase) ou à Atox-1 (responsável por transportar o cobre para a rede trans-golgi e estimular a síntese de ceruloplasmina). O cobre é exportado dos hepatócitos para o ducto biliar pela proteína ATP7B. Cu: cobre; CRT-1: transportador de cobre 1; CRT-2: transportador de cobre 2; DMT-1: transportador de metal divalente 1; MT: metalotioneína; CCS: chaperona de cobre da superóxido dismutase; COX-17: chaperona de cobre do citocromo *c* oxidase 17; Atox-1: chaperona de cobre antioxidante 1; CCO: citocromo C oxidase; SOD: superóxido dismutase; ATP-7B: *ATPase Copper transporting beta*; CP: ceruloplasmina.

A homeostase do cobre no organismo é realizada por meio de mecanismos moleculares que envolvem a regulação de genes que codificam proteínas envolvidas no seu influxo e desintoxicação. Nesse sentido, destaca-se que em situações de redução das concentrações de cobre no espaço extracelular, ocorre aumento da expressão do transportador de cobre 1, proteína responsável pela captação desse mineral para o interior das células. Por outro lado, quando o conteúdo do mineral dentro da célula aumenta, ocorre estímulo para a degradação do transportador, o que conseqüentemente reduz a captação do mineral<sup>64,65</sup>.

O aumento das concentrações de cobre no meio intracelular contribui para a transcrição dos genes da metalotioneína 1 e 2, proteína que ao se ligar aos íons de cobre, protege contra a toxicidade do mineral. O estímulo à ativação desses genes é mediado pelo fator de transcrição MTF-1, o qual é regulado pelo cobre de forma indireta. No entanto, quando o conteúdo do

mineral está reduzido no meio intracelular, as metalotioneínas livres de metal (apo-MT) se tornam altamente vulneráveis à proteólise, evitando que o cobre se ligue à proteína e mantenha-se disponível para realizar as suas funções no organismo<sup>66,67</sup>.

Ainda sobre esse aspecto, a literatura tem demonstrado que a homeostase do cobre também pode ser realizada a partir da regulação do efluxo celular do mineral pelas proteínas ATP7A e ATP7B, transportadores localizados principalmente na rede trans-Golgi e que atuam fornecendo cobre para o interior dessa organela. Assim, quando as concentrações de cobre aumentam no espaço intracelular, o ATP7A e ATP7B se translocam da rede trans-Golgi para a membrana da célula para exportar o mineral para a corrente sanguínea ou ducto biliar, contribuindo para a redução das concentrações de cobre no citoplasma celular e na prevenção de mecanismos de toxicidade mediados pelo mineral dentro da célula<sup>68,69</sup>.

Nessa abordagem, destaca-se a importância da manutenção da homeostase do cobre no organismo, tendo em vista que tanto a deficiência quanto o excesso desse nutriente tem sido associado às complicações clínicas relevantes, associadas a presença de polimorfismos em proteínas envolvidas no metabolismo desse nutriente, como por exemplo a doença de Menkes e a doença de Wilson. A doença de Menkes é causada por mutações no gene da ATP7A, o que leva à redução na disponibilidade de cobre para as cuproenzimas, bem como compromete a sua exportação para a corrente sanguínea e distribuição no organismo<sup>70,71</sup>.

Por outro lado, a doença de Wilson ocorre em razão de mutações no gene da ATP7B, com prejuízo na exportação de cobre para o ducto biliar e redução da excreção do mineral, o que favorece o acúmulo do mineral nas células de diferentes órgãos, como no cérebro e fígado. Nesse cenário, as principais alterações clínicas da toxicidade do mineral são a doença hepática progressiva e a deposição de cobre na córnea, conhecida como anéis de Kayser-Fleischer<sup>41</sup>.

O estado nutricional relativo ao cobre pode ser avaliado por meio da combinação de diversos marcadores, como por exemplo dados dietéticos, clínicos e bioquímicos. Nesse sentido, a literatura destaca a importância do uso do cobre sérico ou plasmático e eritrocitário por refletir a condição de deficiência. As concentrações de ceruloplasmina no plasma ou no soro também constitui um biomarcador eficiente para identificar situação de deficiência de cobre, tendo em vista que aproximadamente 95% do mineral na circulação está ligado a essa proteína<sup>72</sup>.

Destaca-se que a determinação da atividade da enzima superóxido dismutase nos eritrócitos também é uma estratégia para a avaliação do estado nutricional relativo ao cobre,

tendo em vista que a atividade dessa enzima se encontra reduzida nessas células em situação de restrição grave de cobre e não sofre influência das alterações de cobre no plasma. Além disso, o mineral também pode ser avaliado no cabelo e na urina, embora esse último sofra alterações em situações de deficiência grave, o que indica a fragilidade desse biomarcador<sup>73</sup>.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PROTOCOLO EXPERIMENTAL

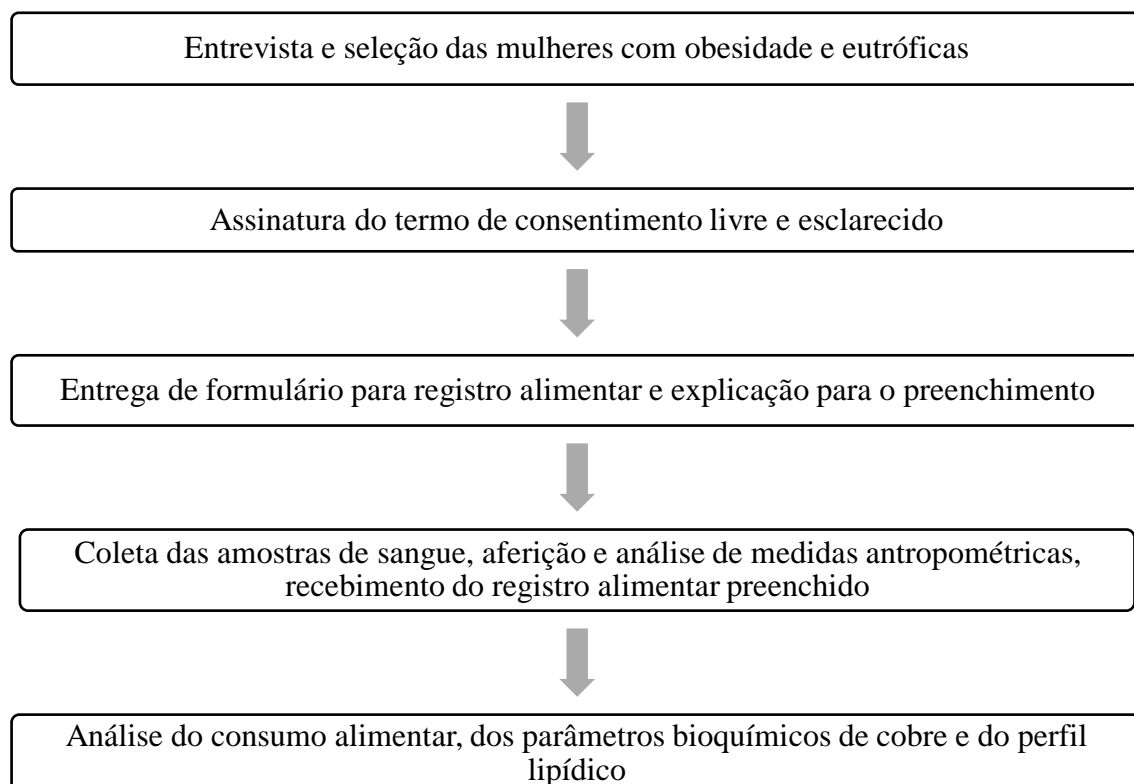
Estudo observacional analítico transversal, envolvendo mulheres com faixa etária de 20 a 50 anos de idade, que foram distribuídas em dois grupos: grupo caso (mulheres com obesidade, n = 84) e grupo controle (mulheres eutróficas, n = 119). A definição da amostra do estudo foi baseada na amostragem por conveniência, sendo as mulheres recrutadas a partir da demanda espontânea de ambulatórios clínicos em Teresina – PI e por chamada pública em redes sociais.

As participantes foram selecionadas por meio de entrevista, selecionando-as conforme critérios de inclusão previamente estabelecidos: índice de massa corpórea a partir de 30,0 kg/m<sup>2</sup> (grupo caso) e entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> (grupo controle), ausência de doenças crônicas como diabetes mellitus, doença renal crônica, doença inflamatória intestinal, doença hepática, câncer ou infecções recentes; não fumantes; não ingerir álcool de forma crônica; não estar gestante ou lactante; não estar participando de outro estudo clínico e não fazer uso de suplemento vitamínico-mineral e/ou medicamentos que possam interferir no estado nutricional relativo ao cobre e no perfil lipídico.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, sob número de parecer 3.774.163 (ANEXO A), conforme prevê a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 66921117.7.0000.5214 (ANEXO A)<sup>74</sup>. As participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) do estudo elaborado de acordo com a “Declaração de Helsinque III”, capítulo 50, parágrafos 50.20/27, que trata da proteção dos participantes e orienta procedimentos referentes às pesquisas que necessitam de experiências com humanos. No termo acima citado, constam informações detalhadas e esclarecidas sobre a natureza da investigação.

Todas as mulheres que aceitaram participar da pesquisa receberam uma ficha de cadastro (APÊNDICE B), após terem conhecimento de informações detalhadas sobre o estudo com linguagem adequada, conforme estabelecido pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Posteriormente foi entregue um formulário para o registro alimentar (APÊNDICE C), e explicado a forma de preenchimento, bem como foram agendadas datas para aferição

das medidas antropométricas (peso corporal, estatura, circunferências da cintura, quadril e pescoço), coleta de sangue e devolução do registro alimentar preenchido. A Figura 7 traz a esquematização dos passos seguidos desde o recrutamento das participantes até à análise dos dados.



**Figura 7.** Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### **4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

Para a avaliação antropométrica, foram aferidos o peso corporal, a estatura, circunferências da cintura, do quadril e pescoço das participantes, conforme a metodologia descrita pelo Ministério da Saúde<sup>75</sup>. Os dados antropométricos coletados, assim como demais informações, foram anotados na ficha de cadastro das participantes da pesquisa (APÊNDICE B).

#### 4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm)

O peso corporal foi aferido utilizando-se uma balança digital da marca Plenna® e modelo SIM09190, com capacidade máxima para 180 kg, graduada em 100 gramas<sup>75</sup>. A estatura foi mensurada por meio de estadiômetro da marca Seca®, graduado em centímetros e com barra vertical e fixa, para posicionamento sobre a cabeça, estando as participantes descalças, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para o horizonte. O peso e a estatura foram medidos em triplicata para cada participante, sendo então obtida a média destas medidas<sup>76</sup>.

#### 4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC)

O índice de massa corpórea foi obtido a partir do peso da participante do estudo, em quilos, dividido pela estatura, em metros, elevada ao quadrado<sup>77</sup>, conforme a fórmula a seguir:

$$IMC (Kg/m^2): \frac{Peso\ atual\ (kg)}{Estatura(m)^2}$$

A classificação do estado nutricional foi realizada a partir da distribuição do índice de massa corpórea e segundo a recomendação da *World Health Organization*, apresentada no Quadro 1<sup>77</sup>.

**Quadro 1.** Classificação do estado nutricional, segundo o índice de massa corpórea em adultos.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Magreza classe III	<16
Magreza classe II	16 - 16,9
Magreza classe I	17 - 18,4
Eutrófico	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidade classe I	30,0 – 34,9
Obesidade classe II	35,0 – 39,9
Obesidade classe III	≥ 40

Fonte: *World Health Organization*<sup>77</sup>.

### 4.2.3 Risco Cardiometabólico

#### 4.2.3.1 Circunferência da Cintura

A medida da circunferência da cintura foi realizada estando as participantes de pé, com o auxílio de uma fita métrica flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros, circundando o ponto médio entre a borda inferior da última costela e a parte superior da crista ilíaca. O Quadro 2 apresenta os valores limítrofes da circunferência da cintura associados ao desenvolvimento de complicações relacionadas à obesidade<sup>75,78</sup>.

**Quadro 2.** Valores de referência de risco cardiovascular segundo a medida da circunferência da cintura.

Sexo	Risco de Complicações Metabólicas Associadas à Obesidade	
	Elevado	Muito Elevado
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: *World Health Organization*<sup>78</sup>.

#### 4.2.3.2 Relação Cintura-Quadril

Para o cálculo da relação cintura-quadril, foi aferida a circunferência da cintura dividido pela circunferência do quadril. A medida da circunferência do quadril foi realizada com as participantes em pé, utilizando uma fita métrica marca Seca® (São Paulo, Brasil), flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros. A fita foi colocada ao redor do quadril, na área de maior diâmetro da região glútea. As participantes ficaram em posição ereta, braços afastados do corpo e com os pés juntos<sup>78</sup>.

O valor de referência limítrofe adotado para avaliar o risco do desenvolvimento de complicações relacionadas a doenças cardiovasculares a partir da relação cintura-quadril foi  $\geq 0,85$  para mulheres<sup>79</sup>.

#### 4.2.3.3 Circunferência do Pescoço

A medida foi aferida no ponto médio da coluna cervical até o meio-anterior do pescoço utilizando uma fita métrica marca Seca® (São Paulo, Brasil), flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros<sup>80</sup>. O Quadro 3 apresenta os valores de referência para avaliação da circunferência do pescoço e o risco cardiometabólico.

**Quadro 3.** Valores de referência para avaliação da circunferência do pescoço e risco cardiometabólico.

Risco para Doenças Cardiometabólicas	Valor de Referência Feminino
Normal	< 34 cm
Risco leve	≥ 34 cm
Risco elevado	≥ 36,5 cm

Fonte: Ben-Noun *et al.*<sup>80</sup>.

#### 4.2.3.4 Relação Cintura-Estatura (RCEst)

Para o cálculo da relação cintura-estatura, foi aferida a circunferência da cintura (cm) e dividido pela estatura (cm). O valor de referência adotado para avaliar o risco do desenvolvimento de complicações relacionadas a doenças cardiometabólicas a partir da relação cintura-estatura foi  $\geq 0,5$  para mulheres<sup>81,82</sup>.

#### 4.2.3.5 Índice de Conicidade (ICON)

Esse indicador foi determinado para avaliar a obesidade, distribuição da gordura corporal e o risco cardiometabólico a partir do peso, estatura e circunferência da cintura, conforme a fórmula descrita abaixo<sup>83</sup>.

$$ICON = \frac{\text{Circunferência da cintura (m)}}{0,109 \times \sqrt{\frac{\text{Peso corporal (kg)}}{\text{Estatura (m)}}}}$$

O valor limítrofe para o índice de conicidade associado ao desenvolvimento de complicações cardiometabólicas é 1,18 para o sexo feminino<sup>83</sup>.

#### 4.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar foi realizada de acordo com a técnica de registro alimentar de três dias, compreendendo dois dias alternados durante a semana e um dia no final de semana. No momento da entrega dos formulários, as participantes foram orientadas quanto à forma correta de anotar os alimentos, como discriminar os tipos de refeições, preparações, porcionamentos, medidas caseiras, quantidades e horários em que as mesmas forem consumidas.

As quantidades de energia, macronutrientes e cobre foram calculadas com o auxílio do programa “*Nutwin*”, versão 1.5 do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo<sup>84</sup>. Para energia, macronutrientes e cobre foi considerada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos<sup>56</sup>. As medidas caseiras foram convertidas em gramas ou mililitros utilizando os valores de correspondência referenciados nas tabelas de Pinheiro *et al.*<sup>85</sup>, IBGE<sup>86</sup> e Alvarenga; Alencar; Melo<sup>87</sup>.

Após aplicação do registro alimentar de três dias, os valores de ingestão de cobre e de macronutrientes foram ajustados pela variabilidade intrapessoal e interpessoal, corrigida por técnicas de modelagem estatística incorporadas na plataforma online *Multiple Source Method* – MSM (versão 1.0.1)<sup>88,89</sup>.

Os dados foram inseridos no programa para estimar o consumo habitual, por meio da análise de regressão logística, verificando a probabilidade de ingerir um alimento ou nutriente em um dia aleatório, incluindo no modelo estatístico as covariáveis consideradas preditivas para a ingestão alimentar, como sexo e idade<sup>89,90,91</sup>.

Para avaliar a quantidade habitual consumida de alimentos a partir do registro alimentar de três dias, foi feita regressão linear simples. Em seguida, foi realizada a estimativa da ingestão diária usual dos nutrientes para cada participante, a partir da multiplicação entre a probabilidade do consumo e a quantidade usual de ingestão<sup>89,92</sup>.

Os valores dietéticos de macronutrientes e cobre também foram ajustados em relação à energia por meio do método residual, evitando distorções geradas por diferenças no consumo

energético. Após verificar a normalidade da distribuição dos dados, os valores de ingestão foram ajustados em relação à energia pelo cálculo do nutriente<sup>93,94,95</sup>.

Inicialmente, foi realizada a análise de regressão linear simples, considerando-se o total de energia ingerida como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente. Utilizando-se a equação geral da regressão linear, será possível determinar a quantidade estimada de nutriente ( $Y_e$ ) que o indivíduo deveria consumir com a sua média de consumo de energia.

$$\textbf{Equação 1: } Y_e = \beta_0 + \beta_1 \times \textit{mediado consumo energético do indivíduo}$$

Onde:

$\beta_0$  = intercepto da regressão linear simples;

$\beta_1$  = tangente.

O resíduo da regressão ( $Y_r$ ) representa a diferença entre a ingestão atual observada ( $Y_o$ ) para cada indivíduo e a ingestão estimada.

$$\textbf{Equação 2: } Y_r = Y_o - Y_e$$

Por definição, o resíduo possui média zero e pode apresentar valores positivos e negativos. Com isso, faz-se necessária a adição de uma constante, que é estatisticamente arbitrária. Willett, Howe e Kushi<sup>96</sup> propõem que a constante seja o consumo do nutriente estimado para a média do total de energia consumida pela população de estudo.

$$\textbf{Equação 3: } Y_c = \beta_0 + (\beta_1 \times \textit{mediado consumo energético da população})$$

O valor do nutriente ajustado ou residual ( $Y_a$ ) consiste na soma do  $Y_r$  e da constante  $Y_c$  e refere-se ao valor do nutriente ingerido não correlacionado com o total de energia consumida.

$$\textbf{Equação 4 : } Y_a = Y_r + Y_c$$

Após o ajuste por energia, os valores do cobre foram corrigidos pela variabilidade intrapessoal e interpessoal. Foi feita a análise de variância *One-way* ANOVA, para se obter o coeficiente de correlação corrigido pela variação intrapessoal e interpessoal. Por meio da

média quadrática intrapessoal fornecida pela ANOVA tem-se o valor da variância intrapessoal ( $S_{intra}^2$ ), inerentes ao consumo de cobre<sup>97</sup>.

$$S_{intra}^2 = MQ_{intra}$$

Onde:

$MQ_{intra}$  = Média quadrática intrapessoal

Além da variância intrapessoal, também foi calculada a variância interpessoal ( $S_{inter}^2$ ):

$$S_{inter}^2 = (MQ_{inter} - S_{intra}^2) / K$$

Onde:

$MQ_{inter}$  = Média quadrática interpessoal;

K = número de dias de aplicação de inquérito alimentar.

Em seguida, foi calculada a variância total ( $S_{obs}$ ) da distribuição observada, que é dada pela diferença das variâncias intra e interpessoal:

$$S_{obs} = S_{inter}^2 - S_{intra}^2/K$$

Onde:

$S_{obs}$  = variância total;

$S_{intra}$  = variância intrapessoal;

$S_{inter}$  = variância interpessoal

Posteriormente, para remover a variância intrapessoal, foi utilizada a equação proposta pelo *US National Academy of Science Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation*:

$$\text{Valor ajustado do nutriente} = \text{média} + (x_1 - \text{média}) \times S_{inter} / S_{obs}$$

Onde:

Média = valor médio de ingestão do grupo;

$x_1$  = valor de ingestão de cada indivíduo.

A adequação dos valores de ingestão dos macronutrientes foi avaliada considerando a faixa de distribuição aceitável dos macronutrientes (AMDR), sendo 45 a 65% de carboidratos,

10 a 35% de proteína, e 20 a 35% de lipídio<sup>98</sup>. Para verificar a adequação da ingestão alimentar de cobre, foi utilizado como referência a EAR, contida nas DRIs, sendo 700 µg/dia para mulheres com idade a partir de 19 anos<sup>57</sup>.

#### **4.4 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO**

Amostras de sangue venoso foram coletadas no período da manhã, entre 7 e 9 horas, estando as participantes em jejum mínimo de 12 horas, sendo utilizadas seringas plásticas descartáveis e agulhas de aço inoxidável, estéreis e descartáveis. O sangue colhido foi distribuído em tubos separados, sendo um com citrato de sódio para a determinação de cobre e outro com ativador de coágulo para a análise do perfil lipídico e determinação da atividade da ceruloplasmina.

#### **4.5 DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO COBRE**

##### **4.5.1 Controle da Contaminação e Preparo dos Reagentes**

A fim de garantir o controle de contaminação por minerais, toda a vidraria e material de polipropileno utilizado para as análises foram desmineralizados antes do uso, por meio do banho em solução de ácido nítrico a 10%, durante um período mínimo de 24 horas. Posteriormente, foram enxaguados em água deionizada, no mínimo 10 vezes, secos em estufa e mantidos em depósitos fechados, até o momento da utilização, segundo metodologia proposta pelo Instituto Adolfo Lutz<sup>99</sup>. Os reagentes foram preparados e diluídos em água livre de íons processada pelo Milli-Q (*Millipore, Bedford, MA*).

##### **4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue**

O plasma e o soro foram separados do sangue total por centrifugação (CIENTEC® 4K15, São Paulo, Brasil) a 1831 x g durante 15 minutos a 4 °C e, em seguida, extraídos com pipeta automática e acondicionado em microtubos de polipropileno, sendo o plasma posteriormente conservados a -20 °C (para determinação de cobre) e o soro à -70 °C (para a determinação dos parâmetros do perfil lipídico e ceruloplasmina). Para separação dos eritrócitos e subsequente

determinação do cobre, foram utilizados os métodos propostos por Whitehouse *et al.*<sup>100</sup>. A massa eritrocitária foi lavada com 10 mL de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), sendo cuidadosamente homogeneizada por inversão e, posteriormente, centrifugada (SIGMA® 4K15) a 2493xg por 10 minutos e o sobrenadante aspirado e descartado.

Este procedimento foi repetido três vezes para remover contaminantes dos eritrócitos (plaquetas e leucócitos). Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada e descartada, e a massa eritrocitária extraída cuidadosamente com o auxílio de uma pipeta automática, em seguida foi transferida para tubos de polipropileno desmineralizados e mantidos à temperatura de -20°C para posterior análise.

#### **4.5.3 Determinação do Cobre Plasmático e Eritrocitário**

As análises do cobre plasmático e eritrocitário foram feitas no Laboratório de Espectrometria de Emissão Atômica – Embrapa (Centro Nacional de Pesquisa de Milho e Sorgo). A análise desse mineral foi realizada em espectrômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (720 ICP/OES, Varian Inc., Estados Unidos)<sup>101,102,103</sup>. O aparelho foi configurado com as seguintes condições experimentais: Potência: 1,4 kW; Fluxo de plasma (gás): 15 L/min; Fluxo de gás auxiliar: 1,5 L/min; Tipo de câmara de spray: ciclônica; e Fluxo do nebulizador: 0,7 L/min. As amostras de plasma foram diluídas em 1:20 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1- butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,05% (v/v) HNO<sub>3</sub>.

As amostras de eritrócitos/papa de hemácias foram diluídas em 1:60 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1- butanol, 0,2% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,1% (v/v) HNO<sub>3</sub>. Todos os padrões foram preparados da mesma forma que as amostras. As curvas de calibração foram preparadas nas seguintes concentrações: 1, 5, 10, 20, 50 e 100 µg/L em soluções diluentes contendo 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza) e 0,05% (v/v) HNO<sub>3</sub>.

A escolha das linhas espectrais de análise foi baseada tanto na sua sensibilidade quanto na interferência espectral. A leitura para o cobre foi realizada no comprimento de onda de 324,760 nm. Os limites de detecção foram determinados a partir da equação:  $3 \times$  desvio padrão de 10 medições do branco, dividido pela declividade da curva de calibração. Amostras de material de referência certificado (Serorm® OligoelementSerum, Noruega) foram

determinadas para validar as medições analíticas em ICP-OES. Considerou-se como valores de referência o intervalo entre 80 e 155 µg/dL para o cobre plasmático<sup>104</sup> e 30,5 a 132,2 µg/dL para o cobre eritrocitário<sup>105</sup>.

#### 4.6 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA CERULOPLASMINA

A atividade da ceruloplasmina foi determinada em espectrofotômetro Bel Photonics UV/Vis (modelo SF200DM, Osasco, SP, Brasil), segundo o método proposto por Stepien e Guy<sup>106</sup>, que se baseia na medida de absorbância do cromóforo o-dianisidina dihidroclorato oxidada em pontos de tempo fixos (5 e 15 minutos). Para o meio de reação, utilizou-se 20 µL de amostra de soro, 80 µL da solução tampão de ácido acetato de sódio e ácido acético glacial (pH 5,0), 25 µL de o-dianisidina dihidroclorato e 230 µL solução de ácido sulfúrico (9 mol/L).

Inicialmente o tampão de acetato (80 µL) foi pipetado em duas placas de 96 poços separadas (uma marcada como '5 min' e a outra como '15 min'), seguido pela adição de 20 µL de amostra de soro em cada poço individual. Ambas as placas foram colocadas em um banho-maria a 30°C por 5 minutos para a equalização da temperatura antes de pipetar 25 µL do reagente de o-dianisidina di-hidroclorato (pré-incubado a 30°C) em cada poço de ambas as placas, sendo posteriormente colocadas novamente no banho-maria.

Após exatamente 5 minutos, a primeira placa foi retirada do banho-maria e 230 µL de ácido sulfúrico 9 mol/L foram adicionados e misturados imediatamente. E ao fim de 15 minutos, a placa identificada com 15 minutos foi retirada e o mesmo procedimento foi realizado. Em seguida a absorbância das soluções avermelhadas (o-dianisidina di-hidroclorato oxidada) foram medidas a 490 nm no espectrofotômetro. A atividade enzimática da ceruloplasmina foi expressa em Unidades Internacionais (UI) em termos de substrato consumidos a partir das seguintes fórmulas matemáticas:

**Substrato oxidado** = (aumento de absorbância x 0,355 x 50) x 1/(9,6 x 10) µmol/mL por minuto

**Atividade da ceruloplasmina** =  $(A_{15} - A_5) \times 1,85$  U/L

Sendo que  $A_{15}$  e  $A_5$  são as absorbâncias medidas das soluções de '15 minutos' e '5 minutos', respectivamente e o fator 1,85 foi obtido da seguinte forma: 9,6 = absortividade

molar do cromóforo (o-dianisidina dihidrocloro oxidada) em termos de substrato consumido ( $\text{mL mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ); 0,355 mL = fator de correção para o volume final da solução medido; 50 = correção para volume de soro utilizado (0,02 mL); e 10 = tempo de incubação (minutos); 1 = comprimento do poço de microtitulação. Ainda, considerou-se como valores de referência o intervalo entre 12 e 166 U/L.

#### 4.7 DETERMINAÇÃO DOS LIPÍDIOS SÉRICOS

As concentrações séricas de colesterol total, HDL-colesterol e triacilgliceróis foram determinadas segundo método enzimático colorimétrico, por analisador bioquímico automático COBAS INTEGRA (*Roche Diagnostics*, Brasil), utilizando kits ROCHE®. A fração LDL-colesterol foi calculada de acordo com a fórmula matemática de Friedwald *et al.*<sup>107</sup>:  $\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5$ , sendo válida para valores de triglicérides até 400 mg/dL. A fração de VLDL-colesterol foi calculada segundo a fórmula:  $\text{VLDL} = \text{TG}/5$ .

Os valores para lipídios séricos definidos na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 foram utilizados como padrão de referência<sup>108</sup>.

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em planilhas do Excel®, para realização de análise descritiva das variáveis observadas nos grupos estudados. Posteriormente, os dados foram exportados para o programa SPSS (*for Windows*® versão 22.0) para análise estatística dos resultados.

A pressuposição de normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de *Kolmogorov-Sminorv*. Para fins de comparação entre os grupos estudados, o teste “t” de *Student* foi utilizado para as variáveis com distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* para aquelas com distribuição não paramétrica. Para o estudo de correlações, foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman* para os dados com distribuição não paramétrica. Todos os testes foram considerados significativos quando o  $p < 0,05$ , adotando-se um intervalo de confiança de 95%.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Na Tabela 1 estão apresentados os valores médios e desvios-padrões da idade e dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional das participantes com obesidade e grupo controle. Houve diferença estatística significativa em relação ao peso, IMC, circunferência da cintura, razão cintura-quadril, circunferência do pescoço, relação cintura-altura e índice de conicidade ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1.** Valores médios e desvios-padrão da idade e parâmetros antropométricos das mulheres com obesidade e o grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Parâmetros	Obesas (n=84) Média ± DP	Não Obesas (n=119) Média ± DP	p
Idade (anos) <sup>b</sup>	33,26 ± 7,47	32,29 ± 8,50	0,224
Peso (Kg) <sup>a</sup>	103,49 ± 18,37	56,76 ± 5,73	<0,001*
Altura (cm) <sup>a</sup>	159,93 ± 6,45	159,03 ± 6,44	0,326
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	40,42 ± 6,61	22,43 ± 1,63	<0,001*
CC (cm) <sup>a</sup>	110,17 ± 14,51	72,93 ± 5,73	<0,001*
RCQ <sup>b</sup>	0,85 ± 0,06	0,76 ± 0,05	<0,001*
CP (cm) <sup>b</sup>	39,46 ± 3,33	31,77 ± 1,94	<0,001*
RCEst <sup>b</sup>	0,69 ± 0,09	0,46 ± 0,04	<0,001*
ICON (cm) <sup>a</sup>	1,26 ± 0,09	1,12 ± 0,07	<0,001*

\*Valores significativamente diferentes entre as pacientes com obesidade e grupo controle. <sup>a</sup>Teste *t Student*; <sup>b</sup>Teste de *Mann-Whitney*. IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura-quadril (Caso=82); CP: circunferência do pescoço (Caso=82); RCEst: relação cintura-estatura; ICON: índice de conicidade.

### 5.2 CONSUMO ALIMENTAR

Os resultados obtidos da avaliação do consumo alimentar das participantes do estudo em relação à quantidade de energia, macronutrientes e cobre estão apresentados na Tabela 2.

Pôde-se observar que não houve diferença significativa entre os grupos ( $p>0,05$ ), sendo que o consumo de macronutrientes e de cobre encontravam-se adequados de acordo com as recomendações do *Institute of Medicine*<sup>57,98</sup> para ambos os grupos.

**Tabela 2.** Valores médios e desvios-padrão da ingestão de energia, macronutrientes e cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

<b>Parâmetros</b>	<b>Obesas (n=53) Média ± DP</b>	<b>Não Obesas (n=99) Média ± DP</b>	<b>p</b>
Energia (Kcal) <sup>a</sup>	1568,96 ± 547,40	1695,26 ± 427,21	0,118
Carboidratos (%) <sup>a</sup>	52,59 ± 17,56	52,61 ± 16,30	0,994
Proteínas (%) <sup>a</sup>	21,58 ± 8,71	20,50 ± 6,95	0,406
Lipídeos (%) <sup>a</sup>	28,37 ± 10,86	29,97 ± 9,68	0,355
Cobre dietético (mg) <sup>b</sup>	0,71 ± 0,22	0,69 ± 0,23	0,464

<sup>a</sup>Teste *t Student*; <sup>b</sup>Teste de *Mann-Whitney*. Valores de referência: 10 a 35% de proteína, 20 a 35% de lipídio e 45 a 65% de carboidratos<sup>98</sup>. Valores de referência de cobre: EAR = 0,7 mg Cu/dia, faixa etária entre 19 a 50 anos<sup>57</sup> (Caso=41; Controle=87).

### 5.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E DO PERFIL LIPÍDICO

Na Tabela 3 encontram-se as médias e desvios-padrão das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de cobre, bem como a atividade da ceruloplasmina no soro das mulheres com obesidade e grupo controle. Verificou-se que houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação às concentrações de cobre no plasma e nos eritrócitos.

**Tabela 3.** Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros bioquímicos do cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Parâmetros	Obesas (n=84) Média ± DP	Não Obesas (n=119) Média ± DP	p
Cobre plasmático (µg/dL) <sup>b</sup>	114,33 ± 6,13	95,44 ± 4,47	<0,001*
Cobre eritrocitário (µg/dL) <sup>b</sup>	54,99 ± 5,69	75,80 ± 4,87	<0,001*
Ceruloplasmina (U/L) <sup>b</sup>	34,20 ± 27,36	35,89 ± 30,08	0,824

\*Valores significativamente diferentes entre as pacientes com obesidade e grupo controle. <sup>b</sup>Teste de *Mann-Whitney*. Ceruloplasmina<sup>(Caso=43; Controle=49)</sup>.

As médias e desvios-padrão das concentrações séricas das frações lipídicas avaliadas nas participantes com obesidades e do grupo controle estão apresentados na Tabela 4. Verificou-se que houve diferença estatística significativa para os valores de triacilgliceróis, VLDL-c, LDL-c e não-HDL ( $p < 0,05$ ), sendo que as mulheres com obesidade apresentaram valores médios superiores ao grupo controle. Além disso, observou-se que o HDL-c também apresentou diferença estatística significativa entre os grupos, com valor inferior no grupo caso.

**Tabela 4.** Valores médios e desvios padrão dos parâmetros do perfil lipídico das mulheres com obesidade e o grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Parâmetros	Obesas (n=83) Média ± DP	Não Obesas (n=118) Média ± DP	p
CT (mg/dL) <sup>a</sup>	190,30 ± 23,24	182,78 ± 35,04	0,089
TG (mg/dL) <sup>b</sup>	139,84 ± 49,90	111,06 ± 38,57	<0,001*
VLDL-c (mg/dL) <sup>b</sup>	27,97 ± 9,98	22,21 ± 7,71	<0,001*
HDL-c (mg/dL) <sup>b</sup>	47,70 ± 12,96	54,09 ± 10,42	<0,001*
LDL-c (mg/dL) <sup>a</sup>	115,10 ± 20,61	105,64 ± 31,85	0,018*
não-HDL (mg/dL) <sup>a</sup>	140,18 ± 26,48	127,86 ± 35,44	0,008*

\*Valores significativamente diferentes entre as pacientes com obesidade e grupo controle. <sup>a</sup>Teste *t Student*; <sup>b</sup>Teste de *Mann-Whitney*. CT: colesterol total; TG: triacilgliceróis<sup>(Caso=82)</sup>; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa<sup>(Caso=82)</sup>; HDL-c: lipoproteína de alta densidade<sup>(Caso=82; Controle=117)</sup>; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; não-HDL: soma de todos os tipos de colesterol (menos HDL-c).

#### 5.4 CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E PERFIL LIPÍDICO

A Tabela 5 apresenta os resultados da análise de correlação entre as frações lipídicas e parâmetros de avaliação do cobre das mulheres com obesidade e grupo controle, respectivamente. A análise não revelou correlações significativas entre as variáveis no grupo com obesidade.

**Tabela 5.** Análise de correlação linear simples entre as concentrações de cobre e perfil lipídico nas mulheres com obesidade. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Parâmetros	Cobre eritrocitário	Cobre plasmático	Ceruloplasmina	Cobre dietético
	r	r	r	r
CT	-0,067	0,125	-0,043	-0,99
TG	0,063	0,094	-0,19	-0,226
VLDL-c	0,063	0,094	-0,19	-0,226
HDL-c	-0,034	-0,047	0,004	0,058
LDL-c	-0,098	0,116	-0,22	-0,090
não-HDL	-0,001	0,177	-0,061	-0,153

r: coeficiente de correlação linear de *Spearman*. CT: colesterol total; TG: Triacilgliceróis; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; não-HDL: soma de todos os tipos de colesterol (menos HDL-c).

Na Tabela 6 estão dispostos os resultados da análise de correlação entre os parâmetros do cobre e o perfil lipídico avaliados no grupo controle. Verifica-se que houve correlação negativa entre o cobre eritrocitário e o colesterol total, triacilgliceróis, VLDL-c, LDL-c e colesterol não-HDL. Ainda, o cobre plasmático apresentou correlação inversa com o colesterol total, triacilgliceróis, VLDL-c e HDL-c. De modo semelhante, o cobre dietético foi inversamente correlacionado com o colesterol total, LDL-c e o colesterol não-HDL ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 6.** Análise de correlação linear simples entre as concentrações de cobre e perfil lipídico nas mulheres do grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Parâmetros	Cobre eritrocitário	Cobre plasmático	Ceruloplasmina	Cobre dietético
	r	r	r	r
CT	-0,260*	-0,227*	0,123	-0,263*
TG	-0,226*	-0,188*	-0,043	-0,049
VLDL-c	0,226*	-0,188*	-0,043	-0,049
HDL-c	-0,074	-0,197*	-0,125	0,115
LDL-c	-0,207*	-0,127	0,129	-0,344*
não-HDL	-0,247*	-0,161	0,083	-0,324*

\*Correlação significativa ( $p < 0,05$ ). r: coeficiente de correlação linear de *Spearman*. CT: colesterol total; TG: Triacilgliceróis; VLDL-c: lipoproteína de densidade muito baixa; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; não-HDL: soma de todos os tipos de colesterol (menos HDL-c).

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo, foi investigada a existência de correlação entre parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao cobre e marcadores do perfil lipídico em mulheres com obesidade. Os resultados obtidos sobre a ingestão de energia, macronutrientes e cobre demonstraram que não houve diferença estatística significativa entre os grupos, sendo que o consumo estava de acordo com o recomendado pelo *Institute of Medicine*<sup>57,98</sup> em ambos os grupos.

Ressalta-se que a ausência de diferença no consumo de energia e macronutrientes pelas mulheres com obesidade pode estar associado às limitações no método de avaliação do consumo alimentar, as quais podem favorecer a subestimação da quantidade e do tipo de alimentos consumidos. Além disso, tal resultado reforça que a obesidade possui etiologia multifatorial, não sendo associada somente ao consumo elevado de energia e macronutrientes em comparação aos indivíduos eutróficos.

Sobre os resultados acerca do consumo de cobre pelas mulheres com obesidade, estes diferem daqueles encontrados na literatura, pois estudos revelam que esses indivíduos ingerem quantidade elevada do mineral<sup>109,110,111</sup>. Nesse sentido, tem sido apontado alguns fatores contribuintes para explicar a diferença no teor de cobre encontrado na alimentação, como por exemplo a localização geográfica, a qualidade do solo e da água.

Os dados obtidos da avaliação dos parâmetros bioquímicos do cobre demonstram que as mulheres com obesidade apresentavam concentrações desse mineral no plasma superior ao grupo controle com diferença estatística significativa. Nessa discussão, deve-se considerar o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias normalmente presente na disfunção do tecido adiposo, as quais induzem a síntese e liberação das proteínas ceruloplasmina e SSAO no fígado e tecido adiposo, respectivamente, fato este que contribui para aumentar as concentrações de cobre no plasma<sup>40,42</sup>.

Destaca-se que a redução das concentrações plasmáticas de zinco em indivíduos com obesidade constitui outro possível fator para o aumento das concentrações de cobre no plasma. Sobre esse aspecto, embora não tenha sido conduzida a análise de zinco no estudo, já foi demonstrado a existência de um mecanismo de competição pelo transporte de cobre e zinco na corrente sanguínea, no qual em situações de redução da quantidade de zinco favorece o transporte de cobre, aumentando a sua concentração no soro. Ainda, a hipozincemia induz a

síntese de citocinas pró-inflamatórias, o que favorece o aumento da ceruloplasmina e das quantidades de cobre sérico<sup>43,112</sup>. De modo semelhante, a meta-análise realizada por Gu *et al.*<sup>6</sup> e o estudo realizado por Hami; Al-Tamer<sup>113</sup> também demonstraram que as concentrações do mineral no soro possuíam associação positiva com a obesidade.

Nessa perspectiva, também foi avaliada a atividade da ceruloplasmina, proteína transportadora de cobre na corrente sanguínea, não sendo observada diferença estatística significativa entre os grupos avaliados. Tal dado provavelmente seja resultante do fato de que os valores encontrados do cobre plasmático estavam de acordo com o padrão de normalidade. Resultado semelhante foi obtido no estudo conduzido por Safavi; Ziaei; Maracy<sup>114</sup>.

Por outro lado, a análise de cobre nos eritrócitos das mulheres com obesidade demonstrou valores reduzidos com diferença estatística significativa quando comparados ao grupo controle, sendo tal resultado possivelmente decorrente do estresse oxidativo e redução das concentrações da enzima superóxido dismutase nessas células, tendo em vista que cerca de 60% do conteúdo de cobre nos eritrócitos estão ligados a essa proteína, embora tais parâmetros não tenham sido analisados no estudo<sup>115,116</sup>. Corroborando com esse resultado, Brito *et al.*<sup>47</sup> também verificaram concentrações eritrocitárias de cobre reduzidas em mulheres com obesidade. Enquanto que Lima *et al.*<sup>50</sup> e Jardim-Botelho *et al.*<sup>112</sup> não observaram diferença nas concentrações do mineral nos eritrócitos entre indivíduos com obesidade e eutróficos.

Em relação à avaliação dos parâmetros do perfil lipídico, os resultados desse estudo mostraram valores médios superiores das concentrações de triacilgliceróis, VLDL-c, LDL-c e colesterol não-HDL-c no grupo com obesidade, com diferença estatística significativa quando comparada ao grupo controle. Enquanto as concentrações séricas de HDL-c estavam em quantidades inferiores nas mulheres com obesidade, sendo esses resultados possivelmente relacionados ao aumento da lipólise no tecido adiposo disfuncional, comumente observado na obesidade, o que contribui para o aumento da concentração de ácidos graxos não esterificados na circulação, elevada síntese de VLDL-c pelo fígado e alterações nas concentrações e composição da LDL-c e HDL-c<sup>25,26,33,34</sup>. Semelhante aos dados encontrados nos estudos de Abeyratne; Perera; Fernando<sup>117</sup> e Shamai *et al.*<sup>118</sup>.

Na atual pesquisa, além dos marcadores do perfil lipídico, foi conduzida avaliação de outros parâmetros do risco cardiometabólico, como por exemplo a circunferência da cintura, razão cintura-quadril, circunferência do pescoço, relação cintura-estatura e o índice de

conicidade, com valores superiores nas mulheres com obesidade e ainda acima dos valores de referência. Esses resultados ratificam a influência da obesidade no aumento do risco para a manifestação de desordens cardiometabólicas<sup>119,120</sup>.

Nessa abordagem, com o intuito de avançar na obtenção de dados que possam melhorar o entendimento sobre a participação do cobre na dislipidemia, foi realizada análise de correlação entre parâmetros do estado nutricional relativo ao mineral e as frações lipídicas, não sendo revelado dados significativos. Assim, não sendo viável inferir a existência de um possível papel do cobre como fator contribuinte para acentuar o risco de manifestação de dislipidemias em mulheres com obesidade.

Um aspecto que deve ser destacado trata do fato de que as mulheres com obesidade apresentavam concentrações de cobre superiores no plasma e inferiores nos eritrócitos, no entanto, os valores de tais concentrações se encontravam em conformidade com o padrão de referência. Além disso, fatores não controlados que determinam alterações no perfil lipídico, como os tipos de lipídios e carboidratos consumidos na alimentação e o nível de atividade física das participantes, podem ter impactado os resultados. Esses resultados corroboram com os dados das pesquisas de Bulka *et al.*<sup>49</sup> e Vazquez-Moreno *et al.*<sup>48</sup>. Por outro lado, Knazicka *et al.*<sup>121</sup> e Ngu *et al.*<sup>10</sup> demonstraram em seus estudos associação positiva e estatisticamente significativa entre o cobre sérico e frações lipídicas, como o colesterol e a LDL-c. Destaca-se que diferenças metodológicas e variabilidade nas características das populações estudadas podem explicar essas divergências. Ainda, os resultados constantes na literatura acerca da participação do cobre na manifestação de dislipidemias em indivíduos com obesidade ainda são controversos e os mecanismos não estão completamente compreendidos<sup>11,12,13,14,16</sup>.

Por outro lado, pôde-se verificar correlações negativas importantes no grupo controle, como por exemplo entre o cobre plasmático e o colesterol total, triacilgliceróis, VLDL-c e HDL-c. Além disso, o cobre eritrocitário apresentou correlação negativa com o colesterol total, triacilgliceróis, LDL-c e o colesterol não-HDL. De modo semelhante, o conteúdo de cobre na dieta foi correlacionado negativamente com o colesterol total, LDL-c e colesterol não-HDL. Sobre estes resultados, é oportuno chamar atenção que condições de deficiência absoluta de cobre, possível indivíduos eutróficos, contribui para a manifestação de dislipidemias, pois a deficiência desse nutriente acentua a síntese de colesterol e de triacilgliceróis<sup>122,123</sup>. Reforça-se que tal fato ocorre diferentemente em situações de disfunção do tecido adiposo, na qual o aumento das concentrações de cobre no plasma favorece a

dislipidemia, conforme já discutido anteriormente. Resultado semelhante foi encontrado nos estudos realizados por Bo *et al.*<sup>124</sup> e He *et al.*<sup>125</sup>.

Algumas limitações podem ter dificultado uma discussão mais aprofundada dos dados obtidos do presente estudo, como por exemplo a ausência de marcadores mais sensíveis, como as concentrações da proteína CCS nos eritrócitos, atividade da superóxido dismutase, concentrações séricas da SSAO e ainda o conteúdo de cobre nos adipócitos e hepatócitos. Nesse mesmo sentido, a análise direta das apolipoproteínas e a quantificação do tamanho e densidade das lipoproteínas envolvidas no metabolismo lipídico também certamente auxiliariam na melhora da discussão sobre a influência do cobre no perfil lipídico das participantes. Além disso, destaca-se que o levantamento dos dados sobre o consumo alimentar, por se tratar da necessidade das informações autorreferidas e de forma não anônima, pode contribuir para falhas no preenchimento do registro alimentar pelos entrevistados, o que também constitui uma limitação do estudo.

Portanto, enfatiza-se a importância da realização de estudos dessa natureza que busquem esclarecer os mecanismos envolvidos nas alterações da homeostase do cobre em indivíduos com obesidade, bem como a sua participação na manifestação de dislipidemias, o que contribuirá para avançar na compreensão do papel de nutrientes na saúde cardiometabólica, em particular na prevenção de dislipidemias.

## 7 CONCLUSÃO

- O estudo não identifica correlação entre parâmetros de cobre e as concentrações das frações lipídicas no plasma das mulheres com obesidade;
- Observa-se alterações no estado nutricional relativo ao cobre nas mulheres com obesidade, sendo essas caracterizadas por concentrações elevadas do nutriente no plasma e reduzidas nos eritrócitos, entretanto não apresentam alterações nas concentrações séricas de ceruloplasmina;
- As participantes com obesidade deste estudo apresentam ingestão de carboidratos, proteínas, lipídios e cobre dentro dos valores recomendados;
- As mulheres com obesidade avaliadas apresentam concentrações plasmáticas de triacilgliceróis, LDL-c, VLDL-c e colesterol não-HDL elevadas, bem como concentrações reduzidas de HDL-c, no entanto, os valores encontrados estão adequados de acordo com o padrão de referência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. OBESITY, MALNUTRITION AND TRACE ELEMENTS DEFICIENCY IN THE COVID-19 PANDEMIC: AN OVERVIEW. *Nutrition*. 2020 Sep; 81: 111016.
2. Perez-Campos E, Mayoral LC, Andrade G, Mayoral EC, Huerta T, Canseco S, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian Journal of Medical Research*. 2020;151(1):11.
3. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*. 2021 Oct 22;43(4):611.
4. Song X, Wang W, Li Z, Zhang D. Association between Serum Copper and Serum Lipids in Adults. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018 Jan 1;73(4):282–9.
5. Wu H, Li Q, Zhang K, Zhao J. The association between serum copper and obesity and all-cause mortality: the NHANES 2011–2016. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022 Nov 30;30(11):31395–407.
6. Gu K, Li X, Xiang W, Jiang X. The Relationship Between Serum Copper and Overweight/Obesity: a Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*. 2019 Jul 12;194(2):336–47.
7. Ge W, Liu W, Liu G. The relationships between serum copper levels and overweight/total obesity and central obesity in children and adolescents aged 6-18 years. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020 Sep;61:126557.
8. Villatoro-Santos CR, Ramirez-Zea M, Villamor E. Plasma Copper and Metabolic Syndrome in Mesoamerican Children and Their Parents. *Biological trace element research*. 2024 Jan 19.
9. Övermöhle C, Rimbach G, Waniek S, Strathmann EA, Liedtke T, Stürmer P, et al. Association of Plasma Zinc and Copper with Body Composition, Lipids and Inflammation in a Cross-Sectional General Population Sample from Germany. *Nutrients*. 2023 Oct 20;15(20):4460–0.
10. Ngu YJ, Skalny AV, Tinkov AA, Tsai CS, Chang CC, Chuang YK, et al. Association Between Essential and Non-essential Metals, Body Composition, and Metabolic Syndrome in Adults. *Biological Trace Element Research*. 2022 Jan 7;200(12):4903–15.
11. Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. *Nutrients*. 2017 Feb 3;9(2):104.
12. Zhong CC, Zhao T, Christer Högstrand, Chen F, Song CC, Luo Z. Copper (Cu) induced changes of lipid metabolism through oxidative stress-mediated autophagy and Nrf2/PPAR $\gamma$  pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022 Feb 1; 100:108883–3.

13. Sun X, Li X, Jia H, Wang H, Shui G, Qin Y, et al. Nuclear Factor E2-Related Factor 2 Mediates Oxidative Stress-Induced Lipid Accumulation in Adipocytes by Increasing Adipogenesis and Decreasing Lipolysis. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020 Jan 20;32(3):173–92.
14. Burkhead JL, Lutsenko S. The Role of Copper as a Modifier of Lipid Metabolism. InTech eBooks. 2013 Jan 23.
15. Huster D, Lutsenko S. Wilson disease: not just a copper disorder. Analysis of a Wilson disease model demonstrates the link between copper and lipid metabolism. *Molecular BioSystems*. 2007; 3(12):816-24.
16. Blades B, Ayton S, Hung YH, Bush AI, La Fontaine S. Copper and lipid metabolism: A reciprocal relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2021 Nov;1865(11):129979.
17. Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2019 Oct 1; 129(10):4032–40.
18. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2020 May 9; 36(4): 825-37.
19. Ballard-Hernandez J, Sall J. Dyslipidemia Update. *Nursing Clinics of North America*. 2023 Sep 1;58(3):295–308.
20. Mishra S, Murry B, Devi NK, Tripathi S, Suokhrie S. Obesity in dyslipidemia and hypertension: A study among young adults of Delhi/NCR. *Clinical Epidemiology and Global Health* [Internet]. 2023 Jul; 22:101335.
21. Zhu J, Zhang Y, Wu Y, Xiang Y, Tong X, Yu Y, et al. Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Nutrients*. 2022 May 31;14(11):2321.
22. Cardoso BEP, Santos LR, Severo, JS. Obesidade e risco cardiovascular. In: Marreiro, DN, Cozzolino, SMF. *Obesidade e Nutrição*. 1. ed. – Barueri [SP]: Manole, 2023.
23. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:82–97.
24. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 2021 May 1;33:3–9.
25. Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. *Frontiers in Bioscience*. 2019;24(5):890–934.
26. Li Y, Li Z, Ngandiri DA, Llerins Perez M, Wolf A, Wang Y. The Molecular Brakes of Adipose Tissue Lipolysis. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2022; 13:826314.

27. Jelena Vekić, Aleksandra Stefanović, Aleksandra Zeljković. Obesity and Dyslipidemia: A Review of Current Evidence. *Current Obesity Reports*. 2023 Jul 6;12(3):207–22.
28. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1109–23.
29. Jung U, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014 Apr 11;15(4):6184–223.
30. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular Metabolism*. 2020 Oct; 42: 101092.
31. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology [Internet]*. 2018 Aug 31;17(1).
32. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara C, Evangelia Papakonstantinou, Evdokia Salamou, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of International Medical Research*. 2023 Mar 1;51(3):030006052311645.
33. Stadler JT, Marsche G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2020 Nov 26;21(23):8985.
34. Nussbaumerova B, Rosolova H. Obesity and Dyslipidemia. *Current Atherosclerosis Reports [Internet]*. 2023 Nov 18; 25: 947-955.
35. Jin X, Yang S, Lu J, Wu M. Small, Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Atherosclerosis: Relationship and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Feb 10;8: 804214.
36. Trandafir LM, Dodi G, Frasinariu O, Luca AC, Butnariu LI, Tarca E, et al. Tackling Dyslipidemia in Obesity from a Nanotechnology Perspective. *Nutrients*. 2022 Sep 13;14(18):3774.
37. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*. 2021 Apr 8;18(10): 689-700.
38. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *International Journal of Obesity [Internet]*. 2019 Feb 1;43(2):219–32.
39. Yang H, Liu CN, Wolf RM, Ralle M, Dev S, Pierson H, et al. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics: Integrated Biometal Science [Internet]*. 2019 Aug 1;11(8):1363–71.

40. Soto-Sánchez J, Martínez-Navarro I, Mandujano-Lázaro G, Rios-Lugo MJ, Hernández-Mendoza H. Serum levels of anti-inflammatory/proinflammatory adipocytokines, and copper levels in overweight and obese women in an adult Mexican population. *Hormones (Athens, Greece)* [Internet]. 2023 Dec 1;22(4):647–54.
41. Sousa MP, Sousa TGV, Marreiro DN. Cobre. In: Marreiro DN, Cozzolino SMF. *Obesidade e Nutrição*. 1. ed. – Barueri [SP]: Manole, 2023.
42. González-Domínguez A, Millán-Martínez M, Domínguez-Riscart J, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM, González-Domínguez R. Altered Metal Homeostasis Associates with Inflammation, Oxidative Stress, Impaired Glucose Metabolism, and Dyslipidemia in the Crosstalk between Childhood Obesity and Insulin Resistance. *Antioxidants*. 2022 Dec 10;11(12):2439–9.
43. Du M, Qiu M, Qian Y, Wang T, Chen X. Serum Copper/Zinc Ratio in Overweight and Obese Children: a Cross-Sectional Study. *Biological trace element research*. 2023 Jul 28;202(4):1539–49.
44. Bahrami E, Mirmoghtadaee P, Ardalan G, Zarkesh-Esfahani H, Tajaddini MH, HaghjooyJavanmard S, Najafi H, Kelishadi R. Insulin and leptin levels in overweight and normalweight Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *J Res Med Sci*. 2014 May;19(5):387-90.
45. Nathaniel, Lee HP, Flood VJ, San JA, Gillette SK, Heffern MC. Fatty Acid Uptake in Liver Hepatocytes Induces Relocalization and Sequestration of Intracellular Copper. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022 Apr 11;9.
46. F. Hümeýra Yerlikaya, Toker A, Alpay Aribaş. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *The Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Apr 17];137(2):339.
47. Brito GHR., Tajra VEF, Rocha dos Santos L, Melo SRDS, Morais JBS, Soares Severo, J, Batista Beserra J. Concentrações de cobre em mulheres obesas e sua relação com marcador da peroxidação lipídica. *Nutr. clín. diet. Hosp*. 2018: 134-139.
48. Vazquez-Moreno M, Marián Sandoval-Castillo, María Judith Rios-Lugo, Klünder-Klünder M, Cruz M, Martínez-Navarro I, et al. Overweight and Obesity Are Positively Associated with Serum Copper Levels in Mexican Schoolchildren. *Biological trace element research*. 2022 Aug 11;201(6):2744–9.
49. Bulka CM, Persky V, Daviglius ML, Durazo-Arvizu R, Argos M. Multiple metal exposures and metabolic syndrome: A cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. *Environmental Research*. 2019 Jan 1;168: 397–405.
50. Lima SC, Arrais RF, Sales CH, Almeida MG, de Sena KC, Oliveira VT, de Andrade AS, Pedrosa LF. Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res*. 2006; 114(1-3): 19-29.

51. Araújo CC, Horst MA, Cominetti C. Cobre. In: Rossi L, Poltronieri F. (org.). Tratado de Nutrição e Dietoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
52. Pereira TC, Campos MM, Bogo MR. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. *J Appl Toxicol.* 2016; 36:876–885.
53. Yang H, Ralle M, Wolfgang MJ, Dhawan N, Burkhead JL, Rodriguez S, Kaplan JH, Wong GW, Haughey N, Lutsenko S. Copper-dependent amino oxidase 3 governs selection of metabolic fuels in adipocytes. *PLoS Biol.* 2018 Sep 10;16(9):e2006519.
54. Pedrosa LFC, Medeiros ACQ. Cobre. In: Cominetti C, Cozzolino SMF. Bases Bioquímicas e Fisiológicas da Nutrição nas Diferentes Fases da Vida, na Saúde e na Doença. 2. Ed., rev. e atual. – Barueri [SP]: Manole, 2020.
55. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020 Apr 9;21(7):2612.
56. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.
57. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2001.
58. Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology.* 2020 Jun 7;472(10):1415–29.
59. Öhrvik H, Thiele DJ. How Copper Traverses Cellular Membranes Through the Mammalian Copper Transporter 1, Ctr1. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2014; 1314:32–41.
60. Yang L, Yang P, Gregory Y.H. Lip, Ren J. Copper homeostasis and cuproptosis in cardiovascular disease therapeutics. *Trends in pharmacological sciences.* 2023 Sep 1;44(9):573–85.
61. Pierson H, Yang H, Lutsenko S. Copper Transport and Disease: What Can We Learn from Organoids? *Annual Review of Nutrition.* 2019 Aug 21;39(1):75–94.
62. Chen X, Cai Q, Liang R, Zhang D, Liu X, Zhang M, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2023 Feb 11 [cited 2023 Sep 11];14(2):1–12.
63. Linder MC. Copper homeostasis in mammals, with emphasis on secretion and excretion. A Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 13; 21(14):4932.

64. Zhang B, Burke R. Copper Homeostasis and the Ubiquitin Proteasome System. *Metallomics*. 2023 Feb 23; 15(3).
65. Liu T, Liu Y, Zhang F, Gao Y. Copper homeostasis dysregulation promoting cell damage and the association with liver diseases. *Chinese Medical Journal [Internet]*. 2023 Jul 20 [cited 2023 Nov 13];136(14):1653-62, 2023.
66. Wen MH, Xie X, Huang PS, Yang K, Chen TY. Crossroads between membrane trafficking machinery and copper homeostasis in the nerve system. *Open biology*. 2021 Dec 1;11(12): 210128.
67. Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life*. 2017 Mar 13;69(4):236–45.
68. Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022 Nov 23;7(1).
69. Bisaglia M, Bubacco L. Copper Ions and Parkinson’s Disease: Why Is Homeostasis So Relevant? *Biomolecules*. 2020 Jan 29;10(2):195.
70. Fukai T, Ushio-Fukai M, Kaplan JH. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2018 Aug 1;315(2):C186–201.
71. Morrell A, Tallino S, Yu L, Burkhead JL. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB life [Internet]*. 2017 Apr 1;69(4):263–70.
72. Wazir SM, Ghobrial I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *JCHIMP*. 2017 Sep 19;7(4):265–268.
73. Hashimoto LL, Pedrosa LFC, Cominetti C, Cozzolino SMF. Cobre. In: Cozzolino SMF. (org.). *Biodisponibilidade de Nutrientes*. São Paulo: Editora Manole, 2016. p. 705-727.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº466/12. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. Brasília, 2012.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
76. Nolasco MPB. Diagnóstico clínico e laboratorial – composição corporal. In: Fisberg M. *Obesidade na infância e adolescência*. São Paulo: Fundação BYK, 1995. cap.3, p.28-35.
77. World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Technical report series, Geneva, 2000. 894, p. 9.

78. World Health Organization. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 2011.
79. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva (Suíça), 1998.
80. Ben-Noun L. Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *American Journal of Hypertension*. 2004 May;17(5):409–14.
81. Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão Cintura/Estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; 55(6): 705-711.
82. Hsieh S, Muto T. The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Preventive Medicine*. 2005 Feb;40(2):216–20.
83. Pitanga FJG, Lessa I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2004 Sep;7(3):259–69.
84. Anção MS, Cuppari L, Draine AS, Singulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, Unifesp/EPM, 2002. 1 CDROM.
85. Pinheiro ABV, et al. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
86. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008–2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2011.
87. Alvarenga ESL, Alencar MAPM, Melo MTSM. Alimentos – Medidas caseiras: correspondência peso-volume. Teresina: UFPI, 2005.
88. Haubrock J, Nöthlings U, Volatier JL, Dekkers A, Ocké M, Harttig U, Illner AK, Knüppel S, Andersen LF, Boeing H; European Food Consumption Validation Consortium. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J Nutr*. 2011 May;141(5):914-20.
89. SM. Multiple Source Method (MSM) for estimating usual dietary intake from short-term measurement data: user guide. EFCOVAL: Potsdam, 2011. 41p.
90. Laureano GH, Torman VB, Crispim SP, Dekkers AL, Camey SA. Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE Methods for Estimating Usual Intake: A Simulation Study of Nutrients Consumed Daily. *Nutrients*. 2016; 8(3): 166.

91. Souverein OW, Dekkers AL, Geelen A, Haubrock J, de Vries JH, Ocké MC, Harttig U, Boeing H, van 't Veer P; EFCOVAL Consortium. Comparing four methods to estimate usual intake distributions. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Jul;65 Suppl 1:S92-101.
92. Sartorelli DS, Barbieri P, Perdoná GC. Fried food intake estimated by the multiple source method is associated with gestational weight gain. *Nutr Res.* 2014; 34(8): 667-73.
93. Fisberg RM, Marchioni DML, Slater B, Martini LA. *Inquéritos alimentares: Métodos e Bases Científicas.* São Paulo: Manole, 2005.
94. Jaime PC, Latorre MRDO, Fornés NS, Zerbini CAF. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. *Nutrire.* 2003; 26(1): 11-8.
95. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1986; 124(1):17-27.
96. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4 Suppl): 1220-28.
97. Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Revista de Saúde Pública.* 2004 Aug;38(4):599–605.
98. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids.* Washington, DC: National Academies Press, 2005.
99. Instituto Adolfo Lutz. *Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz: métodos químicos e físicos para análise de alimentos.* 3a. ed. São Paulo, 1985, v.1, p. 57-59.
100. Whitehouse RC, et al. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem.* 1982; 28(03):475-80.
101. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Głowniak I, Dolliver W, Szwerc W, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross-sectional study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2015; 29(1):116-22.
102. Harrington JM, et al. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 160(01):132-42.
103. Niedzielski P, Siepak M. Analytical methods for determining arsenic, antimony and selenium in environmental samples. *Pol J Environ Stud.* 2003; 12(06): 653-667.
104. Burtis CA, Ashwood ER. *Fundamentos de química clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

105. Vitoux D, Arnaud J, Chappuis P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? *J Trace Elem Med Biol.* 1999 Nov;13(3):113-28.
106. Stepien KM, Guy M. Ceruloplasmin oxidase activity: measurement in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride on a microplate reader. *Annals of clinical biochemistry.* 2017 Feb 6;55(1):149–57.
107. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499-502.
108. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2017;109(1).
109. Wang W, Liu L, Shan R, Wang C. Associations between dietary copper intake, general obesity and abdominal obesity risk: A nationwide cohort study in China. *Frontiers in Nutrition.* 2022 Nov 18;9.
110. Jiang S, Ma X, Li M, Yan S, Zhao H, Pan Y, Wang C, Yao Y, Jin L, Li B. Association between dietary mineral nutrient intake, body mass index, and waist circumference in U.S. adults using quantile regression analysis NHANES 2007-2014. *PeerJ.* 2020; 8: e9127.
111. Lin Z, Gao H, Wang B, Wang Y. Dietary Copper Intake and Its Association With Telomere Length: A Population Based Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 404.
112. Jardim-Botelho A, Queiroz Gurgel R, Simeone Henriques G, Dos Santos CB, Afonso Jordão A, Nascimento Faro F, Silveira Souto FM, Rodrigues Santos AP, Eduardo Cuevas L. Micronutrient deficiencies in normal and overweight infants in a low socio-economic population in north-east Brazil. *Paediatr Int Child Health.* 2016; 36(3): 198-202.
113. Hami MA, Al-Tamer YA. Increased oxidative stress and alterations in the levels of some trace elements and minerals in obese/overweight subjects. *Trace Elements and Electrolytes.* 2021 Jul 26; 38(4):182.
114. Safavi SM, Ziaei R, Maracy MR. Association of Serum Ceruloplasmin Level with Obesity: Some Components of Metabolic Syndrome and High-Sensitive C-Reactive Protein in Iran. *Journal of Obesity [Internet].* 2012 [cited 2021 Nov 25]; 2012: 951093.
115. Khadijeh Torkanlou, Bahram Bibak, Alireza Abbaspour, Abdi H, Masoud Saleh Moghaddam, Tayefi M, et al. Reduced Serum Levels of Zinc and Superoxide Dismutase in Obese Individuals. *Annals of nutrition & metabolism.* 2016 Jan 1;69(3-4):232–6.
116. Sousa MP, Fontenelle LC, Sousa TGV, Santos LR, Cruz KJC, Soares TM, Braz DC, Sousa JMC, Henriques GS, Silva VC, Costa CHN, Marreiro DN. Relationship Between Markers of Chronic Inflammation and Copper Nutritional Status in Obese Women. *Biological Trace Element Research.* 2023 Abr; 201:3133-43.

117. Abeyratne T, Perera R, Fernando S. Obesity and cardiovascular risk among Sri Lankan adolescents: Association of adipokines with anthropometric indices of obesity and lipid profile. *Nutrition*. 2020 Oct; 78: 110942.
118. Shamai L, Lurix E, Shen M, Novaro GM, Szomstein S, Rosenthal R, et al. Association of Body Mass Index and Lipid Profiles: Evaluation of a Broad Spectrum of Body Mass Index Patients Including the Morbidly Obese. *Obesity Surgery* [Internet]. 2010 Jun 19;21(1):42–7.
119. Lampignano L, Zupo R, Donghia R, Guerra V, Castellana F, Murro I, et al. Cross-sectional relationship among different anthropometric parameters and cardio-metabolic risk factors in a cohort of patients with overweight or obesity. Vacca M, editor. *PLOS ONE*. 2020 Nov 5;15(11):e0241841.
120. Aristazábal J, Estrada-Restrepo A, Barona J. Waist-to-height ratio may be an alternative tool to the body mass index for identifying Colombian adolescents with cardiometabolic risk factors. *Nutrición Hospitalaria*. 2019; 36(1): 96-102.
121. Knazicka Z, Bihari M, Janco I, Lubos Harangozo, Arvay J, Kovacik A, et al. Blood Concentration of Macro- and Microelements in Women Who Are Overweight/Obese and Their Associations with Serum Biochemistry. *Life*. 2024 Apr 2;14(4):465–5.
122. Reiser S, et al. Effect of Copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. 1987: 641-649.
123. Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL, Sakanashi TM. Copper status of young men consuming a low-copper diet. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997 Sept; 65:72-8.
124. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A, et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2008 Feb 1;138(2):305-10.
125. He JA, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ. Relation of serum zinc and copper to lipids and lipoproteins: the Yi People Study. *Journal of the American College of Nutrition*. 1992 Feb;11(1):74–8.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
*Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina/PI*  
*CEP: 64049-550 - Fone (86) 3215 5437.*

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do projeto:** *Distúrbios Endócrino-Metabólicos em Mulheres Obesas Mórbidas*

**Pesquisador responsável:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

**Instituição/Departamento:** UFPI/ Departamento de Nutrição

**Pesquisadores participantes:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, Lyandra Dias da Silva, Loanne Rocha dos Santos, Nilmara Cunha da Silva, Stéfany Rodrigues de Sousa Melo.

**Telefone para contato (inclusive a cobrar):**

(86) 99911-7297 (tim)/ (86) 99430-2397/ 99800-6466(tim) / 99427-5492 (claro)

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo será conduzido pelas Doutorandas Jennifer Beatriz Silva Moraes, Larissa Cristina Fontenelle, Loanne Rocha dos Santos, Stéfany Rodrigues de Sousa Melo, sob orientação da Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, e com os Mestrandas Lyandra Dias da Silva e Nilmara Cunha da Silva. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizada. Em caso de dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone (086) 3237-2332.

## DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar o estado nutricional relativo ao magnésio, selênio, ferro e zinco e sua relação com distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas mórbidas. Para tanto, a participante será submetida à coleta de sangue venoso para análise do zinco, magnésio, selênio, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, TSH, T3 e T4 livres, T3 e T4 totais, anticorpos tireoideanos antitireoperoxidase e antitireoglobulina, zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína, leptina, glicose, insulina, cortisol, cortisona, selenoproteína P, adiponectina, proteína C reativa, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-10 e TGF- $\beta$ , substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, isoprostanos, creatinina sérica, malondialdeído, bem como à coleta de urina para determinação de zinco, magnésio e selênio urinário, cortisol urinário e creatininúria de 24h e, além disso, será determinado o consumo alimentar por meio de registros alimentares. Não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Será também quantificado a expressão dos genes codificantes para: Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina, zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR- $\gamma$ , CEBP $\alpha$ , SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF- $\beta$ , deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicorticoides, 11 $\beta$ -HSD1, 11 $\beta$ -HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutationa peroxidase e catalase; quantificar a concentração de zinco, magnésio e selênio no tecido adiposo, bem como quantificar a expressão de microRNAs envolvidos nos distúrbios metabólicos na obesidade.

Ao participar da pesquisa, a participante não sofrerá nenhum prejuízo, no entanto, as perguntas presentes na ficha de cadastro e no registro alimentar, poderá trazer possível constrangimento da participante. Além disso, em vista da coleta do material biológico requerido para realização desta pesquisa, a participante poderá sentir leve desconforto, ocorrência de eventuais hematomas, dor e sangramento e, em casos mais raros, infecção. A fim de minimizar esses riscos, a coleta será realizada por profissional de enfermagem experiente, utilizando materiais estéreis e descartáveis, e a equipe estará preparada para auxiliar a participante diante de qualquer intercorrência.

As participantes do estudo terão como benefícios os resultados dos exames bioquímicos das amostras de sangue e de urina, que serão fornecidos após a realização dos mesmos, e orientação nutricional. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Pró Reitoria de Pesquisa – PROPESQ, CEP: 64.049-550, Teresina, Piauí, Brasil; telefone: (86) 3237-2332.

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. O projeto terá duração de quatro anos, com término previsto para o ano de 2024.

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

Loanne Rocha dos Santos \_\_\_\_\_

Lyandra Dias da Silva \_\_\_\_\_

Nilmara Cunha da Silva \_\_\_\_\_

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo \_\_\_\_\_

Dilina do Nascimento Marreiro \_\_\_\_\_

## CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “*Distúrbios Endócrino-Metabólicos em Mulheres Obesas Mórbidas*”, como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com as Doutorandas Jennifer Beatriz Silva Moraes, Loanne Rocha dos Santos e Stéfany Rodrigues de Sousa Melo e com os Mestrandas Lyandra Dias da Silva e Nilmara Cunha da Silva sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos.

Teresina

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da participante

### **Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Observações complementares** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

*Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga  
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 3215-5863 – Fone/Fax (86)3215-5560*

### IDENTIFICAÇÃO

Nº Formulário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Celular 1: \_\_\_\_\_ Celular 2: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_ Número de pessoas em casa: \_\_\_\_\_

### HISTÓRIA CLÍNICA

- a) Tempo de obesidade: \_\_\_\_\_
- b) Fumante? \_\_\_\_\_ Grávida ou Amamentando? \_\_\_\_\_
- c) Menopausa: Sim ( ) Não ( ) Se sim, há \_\_\_\_\_ anos.
- d) Uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_
- e) Consumo de Bebidas alcoólicas: Sim ( ) Não ( ) Frequência? \_\_\_\_\_
- f) Uso de Suplementos: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_
- g) Presença de doenças: Sim ( ) Não ( ) Qual? \_\_\_\_\_  
( ) Diabetes ( ) DRC ( ) Doença Hepática ( ) DCV ( ) Câncer ( ) Disf. Tireoide
- f) Praticar exercício físico? Sim ( ) Não ( ) Tipo de exercício físico: \_\_\_\_\_

### PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS

<b>Peso (kg)</b>	
<b>Estatura (m)</b>	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Circunferência da Cintura (cm)</b>	
<b>Circunferência do Quadril (cm)</b>	
<b>Circunferência do Pescoço (cm)</b>	
<b>Volume Urinário (mL)</b>	
<b>PAS/PAD</b>	

## APÊNDICE C- FORMULÁRIO PARA O REGISTRO ALIMENTAR

### Registro diário de sua alimentação

Número do Formulário: \_\_\_\_\_

- ❖ Nós vamos avaliar sua alimentação. Pedimos que anote neste registro alimentar **tudo** que você **comer e beber** durante todo o dia e à noite. Você deverá anotar todos os alimentos consumidos, sendo 2 dias durante a semana e um dia no final de semana, totalizando 3 dias.
- ❖ Durante o preenchimento deste registro alimentar, alguns aspectos são importantes:
  1. Preencher logo **após o consumo** do alimento;
  2. Especificar as **marcas** dos alimentos industrializados;
  3. Procurar identificar o **tamanho** das frutas, vegetais, pedaços de carne, ou a **quantidade** que cada alimento é consumido, bem como o tipo de preparação (**frito, cozido, assado**) e caso haja molho, que tipo foi utilizado.
  4. Diferenciar qual o **utensílio** é usado, por exemplo:
    1. Colher – de chá, de sobremesa, de sopa, de servir ou concha
    2. Xícara – de chá ou de café
    3. Copo – grande ou de requeijão (americano)
    4. Prato de sobremesa
- 5. **Consumo mensal de óleo e sal da família:**



**REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° \_\_\_\_\_**

**1º DIA**

NÚMERO DO FORMULÁRIO: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Segunda ( ) Terça ( ) Quarta ( ) Quinta ( ) Sexta ( ) Sábado ( ) Domingo ( )*

<b>REFEIÇÕES (Hora)</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADES (Medidas caseiras)</b>	<b>MARCA</b>

**REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° \_\_\_\_\_**

**2º DIA**

NÚMERO DO FORMULÁRIO: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Segunda ( ) Terça ( ) Quarta ( ) Quinta ( ) Sexta ( ) Sábado ( ) Domingo ( )*

<b>REFEIÇÕES (Hora)</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADES (Medidas caseiras)</b>	<b>MARCA</b>

**REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° \_\_\_\_\_**

**3º DIA**

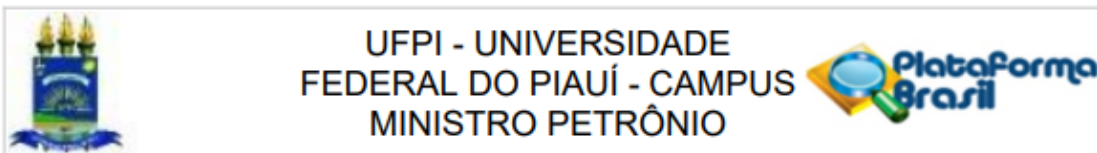
NÚMERO DO FORMULÁRIO: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Segunda ( ) Terça ( ) Quarta ( ) Quinta ( ) Sexta ( ) Sábado ( ) Domingo ( )*

<b>REFEIÇÕES (Hora)</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADES (Medidas caseiras)</b>	<b>MARCA</b>

## **ANEXOS**

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFPI



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos

**Pesquisador:** Dillina do Nascimento Marreiro

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 66921117.7.0000.5214

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Piauí - UFPI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.774.163

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os autores, atualmente, os minerais têm sido alvo de pesquisas com intuito de esclarecer a influência destes nos distúrbios endócrino-metabólicos presentes em obesos. O zinco é importante por sua atuação como nutriente antioxidante, anti-inflamatório, indutor da secreção de insulina e sensibilizador da ação desse hormônio. O magnésio destaca-se por sua ação no metabolismo de ácidos nucleicos, manutenção da membrana plasmática, metabolismo energético e controle da inflamação crônica, estresse oxidativo e resistência à insulina. Outro elemento com ação importante é o selênio por possuir funções fisiológicas relevantes, com atividade antioxidante e anti-inflamatória, sendo essencial para síntese e função de selenoproteínas. Portanto, esse estudo objetiva avaliar o impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas. Estudo de natureza transversal, analítico, com caso e controle, envolvendo 400 mulheres, na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade. Serão realizadas avaliação antropométrica, coleta de material biológico e registro alimentar. A avaliação antropométrica será realizada por meio do índice de massa corpórea, da circunferência da cintura e do pescoço, e da relação cintura-quadril e da impedância bioelétrica. A análise da ingestão de macronutrientes, zinco, magnésio e selênio será realizada por meio do registro alimentar de três dias, utilizando o programa Nutwin. A análise dos minerais no plasma, eritrócito, urina e tecido será realizada por espectrometria de emissão óptica com plasma

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 3.774.163

acoplado indutivamente. A determinação da ferritina sérica será realizada segundo o método de quimioluminescência. A determinação do Ferro sérico será conduzida segundo o método colorimétrico. A determinação da ferritina sérica será realizada segundo o método de quimioluminescência. A determinação do Ferro sérico será conduzida segundo o método colorimétrico. A capacidade de ligação ao ferro será determinada no soro pelo o método Goodwin modificado capacidade de ligação ao ferro será determinada no soro pelo o método Goodwin modificado. As concentrações séricas de glicose e insulina serão determinadas por meio do método enzimático colorimétrico e quimioluminescência, respectivamente. A resistência à insulina será avaliada por meio do cálculo do índice HOMA-IR. A determinação da concentração sérica da proteína BMP-9 e de selenoproteína P será realizada de acordo com o método ELISA. A avaliação das concentrações de cortisol sérico e urinário será realizada segundo o método de quimioluminescência. As concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides serão determinadas segundo método enzimático colorimétrico, por analisador bioquímico automático. A determinação da concentração sérica de zinco-2-glicoproteína será realizada de acordo com o método ELISA do tipo sanduíche. Serão analisados os hormônios TSH, T3 e T4 livres, e T3 e T4 totais pelo método de imunensaio por quimioluminescência. Os anticorpos tireoideanos antitireoperoxidase (TPOAb) e antitireoglobulina (TgAb) serão determinados pelo método de quimioluminescência. As concentrações plasmáticas do malondialdeído serão determinadas pela produção das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A atividade da enzima superóxido dismutase eritrocitária e glutatona peroxidase eritrocitária serão determinadas nos eritrócitos pelo método in vitro e da oxidação da glutatona reduzida por um hidroperóxido, respectivamente. A determinação da atividade da enzima catalase será realizada conforme metodologia descrita por Takahara et al. A análise de isoprostanos urinários será determinada por ELISA. A determinação da concentração plasmática de TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF-, adiponectina e leptina será realizada de acordo com o método Luminex xMAP. A concentração sérica da proteína C reativa será realizada por imunoturbidimetria. A creatinina sérica e a creatininúria de 24h serão determinadas pelo método Lustosa-Basques. Serão coletadas amostras de tecido adiposo visceral e subcutâneo das pacientes obesas durante o intraoperatório de cirurgia bariátrica e do grupo controle durante o intraoperatório de cirurgia para hérnia abdominal e colecistectomia para investigar o padrão de expressão dos marcadores Akt,IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina,

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 3.774.163

zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, CEBP, SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicocorticoides, 11-HSD1, 11-HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase, e microRNAs envolvidos em distúrbios metabólicos na obesidade.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas.

Objetivo Secundário:

- Determinar as concentrações de zinco, magnésio e selênio plasmático, eritrocitário e urinário;
- Estimar o consumo alimentar de energia, macro e micronutrientes e sua adequação na dieta;
- Quantificar a concentração de zinco, magnésio e selênio no tecido adiposo;
- Determinar as concentrações de cortisol, cortisona, ACTH, zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, adiponectina, leptina, proteína C reativa, hormônios e anticorpos tireoidianos, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10 e TGF-, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e isoprostanos;
- Avaliar o perfil lipídico, o controle glicêmico, a resistência à insulina e a função renal;
- Determinar a atividade da enzima superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase;
- Quantificar a expressão de genes codificantes para Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina, zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, CEBP, SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicocorticoides, 11-HSD1, 11-HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase;
- Quantificar a expressão de microRNAs envolvidos nos distúrbios metabólicos na obesidade.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos (forma de contorná-los) e benefícios:

Ao participar da pesquisa, a participante não sofrerá nenhum prejuízo, no entanto, as perguntas presentes na ficha de cadastro e no registro alimentar, poderá trazer possível constrangimento à participante. Para minimizar este constrangimento, o preenchimento da ficha de cadastro e a conferência do registro alimentar serão realizados em ambiente reservado na presença apenas da

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 3.774.163

participante e pesquisadoras. Além disso, em vista da coleta do material biológico requerido para realização desta pesquisa, a participante poderá sentir leve desconforto, ocorrência de eventuais hematomas, dor e sangramento e, em casos mais raros, infecção. A fim de minimizar esses riscos, a coleta será realizada por profissional de enfermagem experiente (coleta de sangue) e médico cirurgião responsável (biópsia de gordura), utilizando materiais estéreis e descartáveis, e a equipe estará preparada para auxiliar a participante diante de qualquer intercorrência. Não será realizada entrevista gravada ou filmada. As participantes do estudo terão como benefícios os resultados dos exames bioquímicos das amostras de sangue e de urina, que serão fornecidos após a realização dos mesmos, e orientação nutricional.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a ciência da nutrição.

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

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

Conclusões ou pendências:

Pendência anterior: anexar declaração do Hospital Getúlio Vargas (instituição coparticipante), uma vez que não é possível realizar coleta de dados em uma instituição sem autorização formal.

Resposta: os pesquisadores anexaram um documento do hospital esclarecendo a situação (documento do CEP/HGV).

Diante do exposto, o projeto encontra-se apto a ser executado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_137446	04/12/2019		Aceito

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS  
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

Básicas do Projeto	_E2.pdf	23:29:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_HGV_atual.pdf	04/12/2019 23:25:53	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v3.docx	17/11/2019 01:00:46	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	ipaq_PROJETO.docx	17/11/2019 00:59:29	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	fichacadastro_v3.docx	17/11/2019 00:58:24	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_v3.docx	17/11/2019 00:57:41	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Emenda_projeto_v3.pdf	17/11/2019 00:57:08	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_hsm.jpg	16/07/2019 22:41:22	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/04/2019 11:57:33	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	cartadeencaminhamento.pdf	10/04/2017 16:24:27	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	curriculo.pdf	10/04/2017 16:21:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodospesquisadores.pdf	10/04/2017 15:59:50	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	21/03/2017 14:50:30	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	Urina.docx	21/03/2017 14:48:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	Registroalimentar.docx	21/03/2017 14:47:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.jpeg	21/03/2017 14:43:39	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550

**UF:** PI **Município:** TERESINA

**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS  
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

TERESINA, 16 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:**

**Raimundo Nonato Ferreira do Nascimento  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br