



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Sidney Pinheiro Júnior

**Aspectos Genéticos do Metabolismo
Lipídico e Risco para Colelitíase na
Obesidade Mórbida Após Cirurgia
Bariátrica**

São José do Rio Preto
2012

Sidney Pinheiro Júnior

**Aspectos Genéticos do Metabolismo
Lipídico e Risco para Colelitíase na
Obesidade Mórbida Após Cirurgia Bariátrica**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e
Ciências Correlatas**

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

**São José do Rio Preto
2012**

Pinheiro Jr, Sidney

Aspectos Genéticos do Metabolismo Lipídico e Risco para
Colelitíase na Obesidade Mórbida Após Cirurgia Bariátrica

/ Sidney Pinheiro Jr

São José do Rio Preto, 2012

77 p. 30cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

1. Variantes genéticas; 2. Perfil lipídico; 3. Cirurgia bariátrica;
4. Colelitíase.

SIDNEY PINHEIRO JÚNIOR

**Aspectos Genéticos do Metabolismo
Lipídico e Risco para Colelitíase na
Obesidade Mórbida Após Cirurgia
Bariátrica**

**BANCA EXAMINADORA
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

Presidente e Orientador: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ___/___/___.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	v
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	viii
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Considerações Gerais.....	01
1.2 Colelitíase e Fatores de Risco na Cirurgia Bariátrica.....	03
1.2.1 Apolipoproteína E.....	07
1.2.2 Proteína de Transferência do Éster de Colesterol.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.	14
3.1 Casuística.....	14
3.2 Método.....	14
3.2.1 Polimorfismos Genéticos.....	15
3.2.2 Perfil bioquímico, características antropométricas e antecedentes pessoais.....	16
3.2.3 Análise Estatística.....	17
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÕES.....	48

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
8. APÊNDICES.....	71

Dedico este trabalho aos meus filhos,

André e Nathália.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela sua presença em todos os momentos de minha vida.

À Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza, minha querida orientadora, agradeço por sua paciência, atenção e amizade. Obrigado pela sua orientação.

Aos meus pais, Sidney e Rosa, que sempre estiveram ao meu lado compartilhando cada momento de minha vida e nunca mediram esforços para fornecer o bem mais valioso que um ser humano pode obter: o conhecimento.

À minha esposa Laura, pela perseverança, auxílio e paciência durante a realização do presente trabalho.

Aos meus filhos André e Nathália, exemplos da verdadeira amizade, agradeço pela compreensão, carinho e o apoio incondicional.

À bióloga Marcela Pinhel, minha amiga, agradeço seu auxílio e apoio constantes durante a realização e finalização de todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Brandão, pela amizade, apoio e incentivo, em todos esses anos.

Aos Drs. Gilberto de Brito e Sérgio Brienze pela seleção dos pacientes, pela seriedade, disposição e comprometimento com este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À bioquímica Vânia Brienze pela amizade e colaboração.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy pelas análises estatísticas e por sua amizade e cordialidade sempre presentes.

Aos Coordenadores da Pós-Graduação Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile e Prof. Dr. Reinaldo Azoubel, por coordenarem com elevado nível de conhecimento e competência este departamento.

Aos Professores da Pós-Graduação – FAMERP pela contribuição na minha formação científica.

Aos funcionários da Pós-Graduação – FAMERP, José Antônio Silistino, Fabiana Cristina Godoy, Guilherme Martins Dias, Luiz Henrique e Bruno Augusto Oliveira pela colaboração.

Aos alunos e amigos de graduação, pós-graduação e colaboradores do Núcleo de Pesquisa: Gisele Souza, Michele Gregório, Greiciane Florim, Camila Mazeti, Maysa de Araújo, Marcelo Nakazone, Anielli Pinheiro, Sarah Zangerolamo, Marcela Menezes do Carmo, Rafael Piteri, Wellington dos Santos e Lucas Marton, que estiveram presentes e auxiliaram de algum modo o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pela dedicação e amizade sincera.

Ao Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP), em especial à Júlia Hotta pelo auxílio na parte prática e Prof. Dr. José Ernesto dos Santos, por permitir o uso do seu laboratório.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Carla Nonino, pela colaboração em ceder seus pacientes e por sua disposição em sempre nos atender muito bem, mesmo com a correria do dia-a-dia.

À Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular, que sempre esteve à disposição ajudando nos momentos de dificuldade para realização de algumas técnicas. Profas. Dras. Érika Bertelli e Eny Bertollo, agradeço pela colaboração e carinho.

Aos funcionários Luiz Onivaldo Bizutti e Júlio Sérgio pela companhia e atenção.

Aos pacientes, que contribuíram para a realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), pelo apoio financeiro.

Agradeço a todos que me auxiliaram e permitiram a execução deste trabalho.

Muito Obrigado!

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Tabela 1: Distribuição da frequência de genótipos e alelos para os polimorfismos *CETP-Taq-IB* e *apoE-Hha-I* em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com (G1) ou sem colelitíase (G2) no pós-operatório em período acima de oito meses de seguimento..... 20
- Tabela 2: Combinação entre os polimorfismos *apoE-Hha I* e *CETP-Taq IB* em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de 8 meses..... 21
- Tabela 3: Distribuição de valores médios, desvios-padrão e médias das diferenças para perfil bioquímico do pré e pós operatório em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com (G1) ou sem colelitíase (G2) no período pós-operatório acima de 8 meses..... 23
- Tabela 4: Frequência de perfil bioquímico alterado em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de 8 meses..... 25
- Tabela 5: Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação ao polimorfismo *apoE-Hha-I* no pré e pós operatório em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de 8 meses..... 28

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 6:	Freqüência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo apoE- <i>Hha I</i> em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de 8 meses	29
Tabela 7:	Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação ao genótipo para CETP- <i>Taq I-B</i> no pré e pós operatório em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de 8 meses.....	31
Tabela 8:	Freqüência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo CETP- <i>Taq I-B</i> em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de 8 meses	33
Tabela 9:	Antecedentes pessoais e dados antropométricos e sua relação com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, com (G1) ou sem colelitíase (G2) no pós-operatório em período acima de oito meses de seguimento.....	35
Quadro 1:	Complicações pós-operatórias, precoces e tardias em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica.....	03

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem
_/B1	Genótipo Heterozigoto Mutante para CETP
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
μL	Microlitro
A	Adenina
ApoA-I	Apolipoproteína A-I
APOB	Apolipoproteína B
APOE	Apolipoproteína E
APOE*_/4	Genótipo Heterozigoto Mutante para APOE
APOE*2	Alelo E2 para Apolipoproteína E
APOE*3	Alelo E3 para Apolipoproteína E
APOE*4	Alelo E4 para Apolipoproteína E
C	Citosina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETP	Proteína de Transferência do Éster de Colesterol
CT	Colesterol Total
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos Fosfatados (A, G, T e C)

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

EC	Éster de Colesterol
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio preto
G	Guanina
G1	Grupo 1 com Colelitíase no Pós-operatório de 8 meses
G2	Grupo 2 sem Colelitíase no Pós-operatório de 8 meses
HDLc	Fração de Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
IDL	Lipoproteína de Densidade Intermediária
IMC	Índice de Massa Corpórea
kDA	Kilodalton
Kg	Quilo grama
L	Litro
LDLc	Fração de Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LRP	<i>LDL receptor related protein</i>
M ²	Metro Quadrado
MgCl ²	Cloreto de Magnésio
mL	Mililitro
mM	MiliMolar
N	Número
°C	graus Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	probabilidade de significância
P1	<i>primer</i>
P2	<i>primer</i>

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

pb	Pares de Base
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
RFLP	Polimorfismo de Tamanho de Fragmento de Restrição
RNA	Ácido Ribonucleico
SBCBM	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
T	Timina
TG	Triglicérides
U	Unidade
VLDLc	Fração de Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>
X ²	Qui-quadrado

Resumo

Introdução- Destacam-se entre os fatores associados à colelitíase após cirurgia bariátrica, aqueles relacionados a metabolismo e síntese de lipoproteínas plasmáticas, como apolipoproteína E (apo E) e proteína de transferência do éster de colesterol (CETP). **Objetivos-** Avaliar a associação das variantes genéticas apoE-*Hha* I e CETP-*Taq*/B na colelitíase e sua influência no perfil bioquímico, além de perfil antropométrico e co-morbidades em pacientes com obesidade mórbida após cirurgia bariátrica. **Métodos-** Foram estudados 220 pacientes: 114 (G1) com colelitíase no pós-operatório e 106 (G2) sem colelitíase, em período >8 meses, incluindo a análise dos polimorfismos apoE-*Hha*I e CETP-*Taq*/B por PCR/RFLP e perfil bioquímico [colesterol total (CT), fração de colesterol de lipoproteína de baixa (LDLc), alta (HDLc) e muito baixa densidade (VLDLc), triglicérides (TG) e glicemia], além do índice de massa corporal (IMC), cintura abdominal (CA), hipertensão e diabetes melito. Admitiu-se nível de significância para $P < 0,05$. **Resultados-** Houve semelhança entre os grupos para os genótipos de apoE-*Hha*I e CETP-*Taq*/B. O genótipo *APOE**3/3 prevaleceu em ambos os grupos (G1: 65% e G2:73%; $P=0,204$), enquanto genótipos *APOE**_/4 destacaram-se em G1 (23% versus 16%; $P=0,269$). Para CETP o alelo B1 prevaleceu em G1 (0,59) e G2 (0,62; $P=0,558$). O perfil bioquímico, com valores recomendados já no pré-operatório em ambos os grupos, exceto para TG ($141,4 \pm 75,4$; $159,3 \pm 90,9$ mg/dL, respectivamente, $P=0,123$) e glicemia ($113,0 \pm 53,2$; $105,8 \pm 34,3$ mg/dL, respectivamente; $P=0,262$), mostrou decréscimo ($P < 0,001$) no pós-operatório para todas as variáveis, incluindo TG (respectivamente, $89,0 \pm 34,6$ mg/dL;

85,3±32,1mg/dL; $P<0,0001$ para ambos) e glicemia (respectivamente, 83,2±10,7mg/dL; 84,7±11,5mg/dL; $P<0,0001$ para ambos). Níveis de HDLc mostraram acréscimo no pós-operatório apenas em G2 (52,5±14,7 versus 43,0±11,9; $P<0,0001$). Em G1, 54% dos pacientes portadores do alelo *APOE*4* tinham níveis séricos alterados de LDLc no pré-operatório. O genótipo *APOE*3/3*, em G1, associou-se com decréscimo nos níveis de CT, LDLc, TG e glicemia e aumento nos níveis de HDLc ($P<0,01$). O mesmo ocorreu para genótipos *APOE*_/4*, em G2. O alelo B1 relacionou-se com decréscimo ($P<0,01$) de CT, LDLc e TG no pós-operatório em ambos os grupos, além de redução de glicemia e aumento de HDLc apenas em G2 ($P<0,0001$). Ambos os grupos mostraram redução nos valores de IMC e CA, além de hipertensão e diabetes melito. **Conclusões:** Variantes de *apoE-HhaI* e *CETP-TaqIB* não diferenciam os grupos com e sem colelitíase no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica. Presença de *APOE*4* relacionada com aumento de LDLc no pré-operatório, sugere sua influência no desenvolvimento de colelitíase no pós-operatório tardio, a ser confirmado em estudos prospectivos. *CETP-TaqIB*, representado pelo alelo B1 parece potencializar a ação da cirurgia bariátrica no controle do perfil bioquímico, particularmente em G2 com aumento de HDLc e decréscimo da glicemia. Além disso, independente da presença de colelitíase, a cirurgia bariátrica controla também doenças crônicas como diabetes melito e hipertensão arterial.

Palavras-Chave: Colelitíase, Cirurgia Bariátrica, Polimorfismos Genéticos, APOE, CETP

Abstract

Background – Outstanding, among the factors associated to cholelithiasis after bariatric surgery, are those related to metabolism and synthesis of lipoproteins, such as apolipoprotein E (ApoE) and protein from cholesterol ester transfer protein (CETP). Methods - 220 patients have been part of the study, 114 (G1) with cholelithiasis postoperatively and 106 (G2) without cholelithiasis in over 8 months period, including the analysis of apoE-Hha I and CETP-TaqlB polymorphisms per PCR / RFLP and biochemical profile [total cholesterol (TC), lipoprotein cholesterol fraction of low (LDL), high (HDLc) and very low density (VLDLc), triglycerides (TG) and glucose levels. It was accepted level of significance for $P < 0.05$. Results - Preoperatively, it was observed that in G1 54% of the patients with the APOE*4 allele had serum altered levels of LDL. Postoperatively, there was a decrease ($P < 0.001$) of LDL with TG in G2 (85.3 ± 32.1 mg / dL, $P < 0.0001$) and glucose (G1 = 83.2 ± 10.7 mg / dL; G2 = 84.7 ± 11.5 mg / dL, $P < 0.0001$ for both), TC and LDL and HDL cholesterol increased only in G2 ($P < 0.0001$). The B1 allele was related to decreased ($P < 0.01$) of TC, LDLc and TG postoperatively in both groups, in addition to lowering glucose levels and increase HDL cholesterol only in G2 ($P < 0.0001$). The genotype APOE*_/4 in G2 was associated with decreased levels of TC, LDL, TG and glucose levels and increased levels of HDL cholesterol ($P < 0.01$) postoperatively. Conclusions - This study does not confirm the association of apoE-Hha-I and CETP-TaqlB with gallstones in the late postoperative period after bariatric surgery. However, B1 allele seems to enhance the action of bariatric surgery in the control of dyslipidemia effectively reducing levels of TC,

LDL and TG, with additional benefit to those without gallstones by decreasing blood glucose levels and also increase HDL cholesterol. The relationship of APOE*4 with increased LDLc preoperatively only in G1 suggests its association with cholelithiasis in the late postoperative bariatric surgery, which should be evaluated in prospective studies.

Key words: Cholelithiasis, Bariatric Surgery, Genetic Polymorphisms, APOE, CETP, Roux-en-Y gastric bypass.

Resumo

Introdução- Destacam-se entre os fatores associados à colelitíase após cirurgia bariátrica, aqueles relacionados a metabolismo e síntese de lipoproteínas plasmáticas, como apolipoproteína E (apo E) e proteína de transferência do éster de colesterol (CETP). **Objetivos-** Avaliar a associação das variantes genéticas apoE-*Hha* I e CETP-*TaqIB* na colelitíase e sua influência no perfil bioquímico, além de perfil antropométrico e co-morbidades em pacientes com obesidade mórbida após cirurgia bariátrica. **Métodos-** Foram estudados 220 pacientes: 114 (G1) com colelitíase no pós-operatório e 106 (G2) sem colelitíase, em período >8 meses, incluindo a análise dos polimorfismos apoE-*Hha*I e CETP-*TaqIB* por PCR/RFLP e perfil bioquímico [colesterol total (CT), fração de colesterol de lipoproteína de baixa (LDLc), alta (HDLc) e muito baixa densidade (VLDLc), triglicérides (TG) e glicemia], além do índice de massa corporal (IMC), cintura abdominal (CA), hipertensão e diabetes melito. Admitiu-se nível de significância para $P < 0,05$. **Resultados-** Houve semelhança entre os grupos para os genótipos de apoE-*Hha*I e CETP-*TaqIB*. O genótipo *APOE**3/3 prevaleceu em ambos os grupos (G1: 65% e G2:73%; $P=0,204$), enquanto genótipos *APOE**_/4 destacaram-se em G1 (23% versus 16%; $P=0,269$). Para CETP o alelo B1 prevaleceu em G1 (0,59) e G2 (0,62; $P=0,558$). O perfil bioquímico, com valores recomendados já no pré-operatório em ambos os grupos, exceto para TG ($141,4 \pm 75,4$; $159,3 \pm 90,9$ mg/dL, respectivamente, $P=0,123$) e glicemia ($113,0 \pm 53,2$; $105,8 \pm 34,3$ mg/dL, respectivamente; $P=0,262$), mostrou decréscimo ($P < 0,001$) no pós-operatório para todas as variáveis, incluindo TG (respectivamente, $89,0 \pm 34,6$ mg/dL; $85,3 \pm 32,1$ mg/dL; $P < 0,0001$ para ambos) e glicemia (respectivamente, $83,2 \pm 10,7$ mg/dL; $84,7 \pm 11,5$ mg/dL; $P < 0,0001$ para ambos). Níveis de HDLc mostraram acréscimo no pós-operatório apenas em G2 ($52,5 \pm 14,7$ versus $43,0 \pm 11,9$; $P < 0,0001$). Em G1, 54% dos pacientes portadores do alelo *APOE**4 tinham níveis séricos alterados de LDLc no pré-operatório. O genótipo *APOE**3/3, em G1, associou-se com decréscimo nos níveis de CT, LDLc, TG e glicemia e aumento nos níveis de HDLc ($P < 0,01$). O mesmo ocorreu para genótipos *APOE**_/4, em G2. O alelo B1 relacionou-se com decréscimo ($P < 0,01$) de CT, LDLc e TG no pós-operatório em ambos os grupos, além de redução de glicemia e aumento de HDLc apenas em G2 ($P < 0,0001$). Ambos os grupos mostraram redução nos valores de

IMC e CA, além de hipertensão e diabetes melito. **Conclusões:** Variantes de apoE-*HhaI* e CETP-*TaqIB* não diferenciam os grupos com e sem colelitíase no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica. Presença de *APOE*4* relacionada com aumento de LDLc no pré-operatório, sugere sua influência no desenvolvimento de colelitíase no pós-operatório tardio, a ser confirmado em estudos prospectivos. CETP-*Taq IB*, representado pelo alelo B1 parece potencializar a ação da cirurgia bariátrica no controle do perfil bioquímico, particularmente em G2 com aumento de HDLc e decréscimo da glicemia. Além disso, independente da presença de colelitíase, a cirurgia bariátrica controla também doenças crônicas como diabetes melito e hipertensão arterial.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A obesidade é uma doença crônica com etiologia multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal.⁽¹⁻³⁾ Estima-se que em todo mundo aproximadamente 1,7 bilhão de indivíduos são acometidos pela doença, havendo mais de 2,5 milhões de mortes/ano por doenças relacionadas à obesidade^(4,5), incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, hipertensão arterial, depressão, apnéia do sono, disfunções hepatobiliares e doenças cerebrovasculares.⁽⁶⁻⁸⁾ Desse modo, os custos destinados à doença e suas co-morbidades são de aproximadamente 8% a 20% dos gastos destinados à saúde.⁽²⁾ No Brasil a prevalência da doença é crescente. Estudo realizado por Moura et al.⁽⁶⁾ mostra aumento na porcentagem de obesidade entre 2006 e 2009 em homens (11,4% para 13,9%) e mulheres (10,3% para 13,2%).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a obesidade com base no índice de massa corporal (IMC) e risco de mortalidade associado, cujos valores encontram-se acima de 30kg/m². Quanto à gravidade, define-se obesidade grau I para IMC entre 30 e 34,9kg/m², obesidade grau II para IMC de 35 a 39,9kg/m² e obesidade grau III para IMC ≥40kg/m².^(9,10) Nesse caso, o tratamento envolve várias abordagens incluindo dietas, terapias comportamentais, exercícios e medicações. Entretanto, há falhas em sua efetividade, pois a perda de peso costuma ser modesta e ter curta duração, especialmente em obesidade grau III.⁽¹¹⁾ Desse modo, a cirurgia bariátrica tem

possibilitado a condução clínica de alguns casos, sendo sua indicação crescente.^(8,11-13) O impacto metabólico positivo obtido com a perda de peso, têm sido exaltado por incluir melhora na resistência à insulina e controle dos níveis pressóricos.^(4,8)

São candidatos para cirurgia bariátrica indivíduos que apresentam IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ associado à co-morbidades (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2, apnéia do sono, entre outras).^(1,3) A seleção dos indivíduos segue critérios estabelecidos pela Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade, que além do IMC inclui presença de obesidade por no mínimo cinco anos, falha ao tratamento conservador, ausência de história de alcoolismo ou desordens psiquiátricas graves, pneumopatias, insuficiência renal, lesão acentuada do miocárdio, cirrose hepática, idade entre 18 e 55 anos e risco cirúrgico aceitável, determinado pela avaliação pré-operatório.^(14,15) O número de cirurgias bariátricas realizadas no mundo entre 2002 e 2003 foi de aproximadamente 146.300, acarretando um custo de 8 a 10 bilhões de dólares.^(4,15,16) No Brasil, foram estimadas 60.000 cirurgias bariátricas no ano de 2010, sendo observado aumento de 270% comparado ao ano de 2003.⁽¹⁵⁾

As cirurgias, visando o controle da obesidade mórbida, são classificadas como disabsortivas e ou restritivas. São reconhecidas três técnicas de tratamento cirúrgico.⁽¹⁷⁾ A gastroplastia vertical com bandagem, a "Lap Band" que consiste na implantação vídeolaparoscópica de uma banda regulável na porção alta do estômago, e uma terceira técnica que reúne a restrição à disabsorção denominada gastroplastia vertical do tipo Y de Roux, que está associada a uma derivação gastro jejunal em formato da letra Y. Este

procedimento consiste na restrição do estômago para adaptação a um volume menor que 30mL. A redução de volume da cavidade é obtida com a inserção de um anel de contenção na saída do compartimento formado (orifício menor que 1,5cm) e conexão com uma alça intestinal.⁽¹⁾ É uma técnica segura e com baixa morbidade.⁽¹⁸⁾

Os resultados esperados com a cirurgia bariátrica incluem perda de peso, melhora das co-morbidades relacionadas e da qualidade de vida. A mortalidade perioperatória está em torno de 0,3 a 1,6%. As complicações do período pós-operatório, mostradas no Quadro 1, podem ser classificadas em precoces e tardias.⁽¹⁾

Quadro 1: Complicações pós-operatórias, precoces e tardias em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica (modificado de Fandiño, 2004).⁽¹⁾

Complicações Precoces	Complicações Tardias
Infecção da incisão operatória	Má absorção de vitaminas
Náuseas e vômitos	Má absorção de sais minerais
Deiscência de sutura	Estenose/ulceração gástrica
Pneumonia	Colelitíase
Embolia Pulmonar	Diarréia
Lesão no Baço	Neuropatia periférica
Atelectasia	Anemias
Fístula	Obstrução Intestinal
Sangramento	Hérnia da parede Intestinal

1.2 Colelitíase e Fatores de Risco na Cirurgia Bariátrica

A colelitíase, incluída entre as complicações pós-operatórias tardias em pacientes com obesidade mórbida submetidos a cirurgia bariátrica, é considerada uma doença multifatorial.⁽¹²⁾ Nesse contexto, destacam-se

supersaturação de colesterol na bile, acúmulo de mucina predispondo a formação de cristais e alterações de motilidade da vesícula.^(9,19) Embora o mecanismo patogênico exato da formação de cálculos seja desconhecido, a falha do esvaziamento completo da vesícula tem sido sugerida como fator chave.^(9,12,20) As alterações da cinética da vesícula biliar com aumento do seu volume em jejum e do volume pós-prandial são influenciados pela obesidade, especialmente aquela do tipo central.⁽²¹⁾ A prevalência da colelitíase na população mundial varia de 10 a 18%⁽²²⁾, e no Brasil os valores são de 9,1% a 19,4% em achados de necropsia da população acima de 20 anos e 9,3% em avaliação por ultra-sonografia.^(15,23)

Estudo epidemiológico em população italiana revelou freqüência de 17% de cálculos em 4.751 indivíduos assintomáticos submetidos à ultra-sonografia.⁽²²⁾ No Chile, que apresenta a segunda maior prevalência no mundo, estudos realizados após necropsias mostraram colelitíase em mais de 50% das mulheres adultas.⁽²⁴⁾ Everhart et al.⁽²⁵⁾, evidenciaram maior incidência de colelitíase em mulheres com IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ em relação a IMC $\leq 25\text{kg/m}^2$. Quando este índice ultrapassou 45kg/m^2 , o risco de desenvolver colelitíase foi sete vezes maior.⁽²⁵⁾

Em indivíduos com obesidade mórbida a incidência de colelitíase é três a quatro vezes maior que na população geral⁽²⁶⁾, com prevalência entre 21,6% e 45% na obesidade grau III.⁽²⁶⁻²⁸⁾ A propósito, Dittrick et al.⁽¹⁶⁾ observaram alta incidência de colelitíase (79%) na obesidade mórbida, comparando doenças da vesícula biliar de indivíduos com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e

colectomia profilática, em relação à vesícula biliar de doadores de órgãos (28%).

Adicionalmente, indivíduos que sofreram redução rápida de peso apresentaram maior risco para desenvolver colelitíase.⁽²⁹⁾ Os primeiros estudos que comprovaram esta teoria utilizaram dietas com poucas calorias (500 a 800 kcal/d), mostrando índices de 12% de colecistopatia em 16 semanas de acompanhamento.^(25,30) Nesse contexto, aproximadamente 11 a 28% dos pacientes com dietas restritivas acentuadas desenvolveram cálculos biliares, cuja incidência variou de 27 a 43% em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, referente aos primeiros cinco meses⁽²⁴⁾.

Com o advento da cirurgia bariátrica, e com isso a rápida perda de peso, houve aumento na incidência de colelitíase no pós-operatório.^(12,16,22,31) Wattchow et al.⁽³¹⁾ foram os primeiros a relacionar ocorrência de colelitíase após gastroplastias em Y de Roux. Posteriormente, vários estudos comprovaram esta relação, destacando-se Amaral & Thompson⁽³²⁾, com 28% de cálculos biliares relatados em três anos de pós-operatório, Schmidt et al.⁽³³⁾ com 40%, Shiffman et al.⁽²⁶⁾ com 47% em dois anos, Surgeman et al.⁽³⁴⁾ com 32% em seis meses e Wudel et al.⁽³⁵⁾ com 71% em um ano.

A redução da motilidade da vesícula, avaliada indiretamente pelo seu volume, pode ocorrer por lesões de ramos hepáticos do nervo vago durante o procedimento cirúrgico ou pela concentração insuficiente de fosfolípidos e proteínas para estimular a contração vesicular.⁽¹⁹⁾ Vários estudos observaram em pacientes com perda de peso aumento do volume vesicular com diminuição do seu esvaziamento, sugerindo alteração da motilidade da vesícula

biliar.^(19,24,36,37) Nas cirurgias com desvio da secreção duodenal, como na reconstrução de Y de Roux ocorre diminuição na liberação de colecistoquinina pós-prandial, com conseqüente redução da motilidade vesicular e estase biliar.⁽³⁶⁾

Pela diversidade de condutas, questões foram enviadas para 123 cirurgiões da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica, em relação ao tipo de cirurgia bariátrica realizada e a opção ou não pela colecistectomia em vesículas biliares sem cálculos. Detectou-se que 7% dos cirurgiões que realizavam procedimentos restritivos optavam pela colecistectomia de rotina, 30% dos que realizavam a gastroplastia em Y de Roux também faziam a colecistectomia profilática e 100% dos que realizavam derivações biliopancreáticas removiam a vesícula.⁽³⁸⁾

Várias técnicas têm sido utilizadas para prevenção da litíase ou cálculo biliar. Wudel et al.⁽³⁵⁾ referem incidência de 71% de cálculos biliares associados à perda rápida de peso após derivação gástrica. Realizaram estudo comparativo com três grupos incluindo placebo, ibuprofeno e ingestão de ácido ursodeoxicólico, todos com controles trimestrais até 12 meses de pós-operatório, sem detecção de diferença na incidência de litíase nos referidos grupos. Miller et al.⁽³⁹⁾, em estudo comparativo com 152 pacientes em uso de placebo e ácido ursodeoxicólico diariamente durante os seis primeiros meses após cirurgia bariátrica, observaram formação de cálculos biliares com freqüência de 22% no grupo placebo e 3% no grupo tratado, no primeiro ano. A terapia com ácido ursodeoxicólico mostra resultados satisfatórios, entretanto, seu custo é elevado.⁽³⁹⁾

É possível que variantes genéticas relacionadas ao metabolismo lipídico, influenciem a homeostase do colesterol no fígado, determinando suscetibilidade para desenvolvimento de colelitíase. Desse modo, alterações no perfil lipídico podem estar relacionadas com formação de cálculos biliares.^(25,28,36) Nesse contexto, fatores de riscos ambientais e genéticos associados com metabolismo de lipídios também devem ser considerados, com destaque para a apolipoproteína E (apo E), com ação reconhecida nas vias exógenas e endógenas do transporte e metabolismo de lipoproteínas plasmáticas, e a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), que participa do transporte reverso do colesterol.

1.2.1 Apolipoproteína E

A apo E é o principal constituinte protéico de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e possui importante papel no metabolismo das lipoproteínas⁽⁴⁰⁾ e no transporte de lipídios nos tecidos⁽⁴¹⁾ Está presente também nos quilomícrons e em seus remanescentes, assim como nas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL).⁽⁴²⁾ A apo E permite a interação de lipoproteínas com receptores celulares responsáveis por sua captação.^(43,44) Atua como ligante para no mínimo dois receptores específicos de lipoproteínas, o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou apoB/E e o receptor hepático para apo E, a proteína de ligação ao receptor LDL (LRP = LDL *receptor related protein*), permitindo a remoção dessas partículas pelo fígado.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ Além disso, há evidências de sua associação com doença arterial

coronária, ⁽⁴⁸⁻⁵²⁾ doença cerebrovascular, ⁽⁴³⁻⁵⁵⁾ doenças renais ⁽⁵⁶⁾ e doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer do tipo tardio. ⁽⁵⁷⁻⁶²⁾

O gene para apo E (APOE), mapeado no cromossomo 19q13.2 humano, ⁽⁶³⁾ apresenta 3.597 nucleotídeos organizados em quatro exons e três íntrons. Seu produto foi identificado como um polipeptídeo de 34 kDa, com 299 aminoácidos. O polimorfismo apoE-Hha I, localizado no exon 4, é identificado sob a forma de três alelos principais *APOE*2*, *APOE*3* e *APOE*4* que codificam, respectivamente, para as isoformas apoE2, E3 e E4, distintas entre si pelo conteúdo de cisteína e arginina nas posições dos códons 112 e 158 do exon 4. ^(44,47,64-66) Assim, as isoformas de apo E mostram diferentes propriedades funcionais e biológicas, sendo E3 e E4 facilmente reconhecidas pelo receptor de LDL, enquanto E2 se liga fracamente a ele, associando-se à hiperlipidemia do tipo III. Em contrapartida, tanto LRP, quanto o receptor de VLDL reconhecem todas as isoformas de apo E. Além disso, o receptor de VLDL mostra-se capaz de estabelecer ligação também com apo E livre, não necessitando de sua associação a lipídios para seu reconhecimento. ⁽⁶⁷⁾

Estudos em diferentes populações mostram a isoforma E3 como a mais comum (55% a 91%), seguido de E4 (12% a 37%), enquanto E2 é a mais rara (3% a 13%) ou ausente, como detectado em indígenas. ^(40,41,44,68,69) Diante de tal variabilidade os alelos *APOE*2* e *APOE*4* podem ter influência variável no sentido de predizer o risco de eventos vasculares em populações distintas. Desse modo, Kolovou et al. ⁽⁷⁰⁾ ressaltam a importância de estudos locais desse polimorfismo.

Estudos em tribos do leste da Mongólia mostraram concentração plasmática de LDLc significativamente elevada relacionada ao genótipo *APOE**3/4, quando comparado a *APOE**3/3.⁽⁷¹⁾ Nesse contexto, há referência de acréscimo nos níveis séricos de colesterol total (CT), LDLc e fração de lipoproteína de alta densidade (HDLc), relacionado a seqüência *APOE**4/4 *APOE**3/4 > *APOE**3/3 > *APOE**2/3.^(40,44,47,72) Por outro lado, o alelo *APOE**2 eleva os níveis de triglicérides (TG), VLDLtg, VLDLc e apo E e decresce os níveis de CT, LDLc e HDLc. Portanto, os alelos *APOE**2 e *APOE**4 são oponentes em seus efeitos nos lipídios, lipoproteínas e nos níveis de apo E.^(73,74) Há estimativa de que o alelo *APOE**4 seja responsável por aproximadamente 9% da variação do colesterol plasmático entre indivíduos da população geral.⁽⁴⁰⁾

Nesse caso, variações genéticas da apo E influenciam diretamente sua eficiência e afinidade como ligante para receptor de LDL. Desse modo, a apo E modula o fluxo do colesterol para os hepatócitos e a síntese de colesterol hepático e biliar.^(42,75) Diante desses efeitos do metabolismo do colesterol, postula-se que o genótipo da apo E também influencia na formação de cálculos de colesterol biliar. Estudos revelam prevalência de colelitíase em diversos grupos étnicos e familiares,⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ apoiando a hipótese de um componente genético para a doença. Outros autores apontam o genótipo da apo E e sua relação com vários aspectos da colelitíase.⁽⁷⁹⁻⁸³⁾

Existem vários fatores litogênicos que influenciam a cristalização do colesterol levando à colelitíase, incluindo o genótipo da apo E.⁽⁸⁴⁾ Destacam-se, entre eles, supersaturação do colesterol biliar, alteração lipídica dos sais

biliares, aumento da concentração da bile na vesícula biliar,⁽⁸⁵⁾ concentração de proteínas⁽⁸⁶⁾ e mucina presente na bile.⁽⁶³⁾ Alguns autores sugerem medidas profiláticas em relação ao genótipo da apo E e risco para colelitíase. Para Abu Abeid et al.⁽⁸¹⁾ a colecistectomia profilática ou terapia ácido biliar oral, para indivíduos portadores do alelo *APOE4*, submetidos à cirurgia bariátrica, poderia evitar segundo tempo cirúrgico ou custos com medicamentos devido à presença de colelitíase.

1.2.2 Proteína de Transferência do Éster de Colesterol (CETP)

CETP media a transferência de éster de colesterol (EC) de HDL para VLDL e em troca recebe TG de HDL.⁽⁸⁷⁾ A propósito, a CETP é expressa no fígado, baço, tecido adiposo e em menor quantidade no intestino, glândula adrenal, coração, rins, cérebro e músculos.^(88,89) Estudos mostram que a homeostase do colesterol pode ser afetada por polimorfismos no gene para CETP, pois se associam com alterações nos níveis dessa proteína no plasma,^(90,91) resultando em baixas concentrações de HDLc e partículas pequenas de LDL. CETP possui papel central no transporte reverso do colesterol, mecanismo pelo qual o colesterol é transportado dos tecidos periféricos para o fígado, onde é metabolizado e excretado na bile.⁽⁹²⁾ Além disso, CETP atua no catabolismo de HDL e sua principal proteína, a apolipoproteína A-I (apo A-I), bem como na determinação do tamanho da partícula de HDL e distribuição de suas subclasses.⁽⁸⁷⁾

O gene *CETP*, composto por 16 exons, está localizado no cromossomo 16q21 humano.⁽⁹³⁾ Variantes de CETP têm sido descritas, sendo que o

polimorfismo *TaqI* B é o mais comumente estudado, gerando dois alelos B1 e B2.^(87,94) O alelo B2 é caracterizado por uma mutação de base silenciosa no nucleotídeo 277, no intron 1, e está associado com baixas concentrações de CETP e acréscimo nos níveis de HDLc no plasma. Esse polimorfismo tem sido associado a níveis aumentados de HDLc e reduzidos da atividade enzimática de CETP.⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾

A propósito, CETP é o principal determinante da variabilidade de HDLc na população geral^(92,98), sendo o polimorfismo CETP-*TaqI* B relacionado a acréscimo nos níveis de HDLc em diversas populações. Esse polimorfismo se caracteriza pela alteração no segmento que reconhece a endonuclease de restrição *TaqI*. Nesse caso, o alelo B2 (ausência de sítio de restrição para *TaqI*), relaciona-se com acréscimo na concentração de HDLc e variações nas subfrações de HDL e LDL.^(92,98,99) Por outro lado, o polimorfismo CETP-*TaqI* B têm sido relacionado à obesidade em crianças⁽¹⁰⁰⁾ e mulheres.⁽¹⁰¹⁾ Além disso, apresenta resultados contraditórios em associação com colelitíase.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

O desequilíbrio no metabolismo do colesterol pode elevar o risco de desenvolver colelitíase, por alterar os níveis de colesterol e outras propriedades presentes na vesícula biliar. O aumento de absorção de lipoproteínas pelo fígado pode aumentar o fluxo de colesterol da bile, que se origina principalmente do colesterol livre de HDL.⁽¹⁰²⁾ Dessa forma, como o esterol dos hepatócitos regula a absorção, o fluxo e a síntese de novo de VLDL, talvez reduza a produção de ácido biliar sintetizando mais colesterol.⁽¹⁰²⁾ Alterações nas concentrações plasmáticas de HDLc podem estar associadas com

variações na secreção de apo A-I na bile. Todas essas possibilidades podem ser influenciadas por polimorfismos genéticos de CETP.⁽¹⁰²⁾

Concentrações reduzidas de HDLc observadas em indivíduos portadores de colelitíase⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ apoiam a hipótese da influência de polimorfismos de CETP na variação dos níveis de HDLc.^(104,108) No entanto, Dixit et al.⁽¹⁰⁸⁾ não encontraram associação significativa entre polimorfismos de CETP, perfil lipídico e colelitíase. Outros estudos apresentam resultados inconsistentes.^(109,110) Em contrapartida, a distribuição do polimorfismo CETP-Taql B em indivíduos finlandeses com colelitíase apresentou-se diferente quando comparado à controles com o mesmo genótipo B1B1.⁽¹⁰²⁾ Adicionalmente, estudo em casuística chinesa mostrou prevalência de alelo B1 e genótipo B1B1 em indivíduos com colelitíase, comparado à controles.⁽¹⁰³⁾ É possível que outros polimorfismos de CETP, além de fatores ambientais, antropométricos e hábitos de vida contribuam para resultados divergentes na avaliação de CETP-Taql/B e colelitíase.

Nesse contexto, o esclarecimento, sobre a influência de variantes genéticas envolvidas no metabolismo lipídico e desenvolvimento de colelitíase no pós-operatório de cirurgia bariátrica, possibilitará identificar subgrupos de pacientes com obesidade mórbida de maior risco para desenvolver cálculos após o emagrecimento. Isso poderá favorecer estratégias de acompanhamento e tratamento desses pacientes cujos estudos, associando variantes genéticas de metabolismo lipídico, cirurgia bariátrica e ocorrência de colelitíase, são escassos ou inexistentes, particularmente em casuística brasileira, tornando o presente estudo pioneiro em população sul-americana.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo com delineamento experimental do tipo caso-controle. Foram selecionados 220 pacientes de população miscigenada⁽¹¹¹⁾, independente do gênero, com idade entre 18 e 70 anos, submetidos à cirurgia bariátrica, de acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.⁽¹¹²⁾ Considerou-se valor de $IMC \geq 35 \text{kg/m}^2$ com co-morbidades identificadas em prontuários dos pacientes, referentes aos períodos pré e pós-operatório com seguimento maior ou igual a oito meses. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: Grupo 1 (G1) – 114 pacientes que desenvolveram colelitíase no pós-operatório, confirmada por ultrassonografia; e Grupo 2 (G2) - 106 pacientes sem história de colelitíase no pós-operatório. Todos foram atendidos no Ambulatório de Cirurgia Gastroenterológica do Hospital de Base/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP e operados entre março de 2000 e setembro de 2008 para gastroplastia com reconstrução em Y de Roux. Os pacientes com colecistectomia prévia foram excluídos deste estudo, assim como aqueles em acompanhamento em pós-operatório menor que oito meses.

Todos os participantes foram informados das características deste estudo, confirmando sua participação pelo Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice I), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – FAMERP (parecer nº338/2008 - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE -0051.0.140.000-08 – Apêndice II).

3.2 Método

3.2.1 Polimorfismos genéticos

Os pacientes foram submetidos à coleta de amostras de sangue venoso para análise dos polimorfismos CETP-TaqI B e apoE-Hha I. A análise das variantes genéticas foi realizada mediante extração de DNA genômico de leucócitos,⁽¹¹³⁾ com amplificação do DNA por PCR (*polymerase chain reaction*), e restrição enzimática com TaqI B e Hha I (respectivamente). Cada tubo de reação foi composto por 50ng de DNA genômico em um volume final de 25µL, contendo 20pmol de cada *primer*, 0,1mmol/L dNTPs; 0,75mmol/L de MgCl₂; 5 mmol/L de tampão PCR 10 X; 0,25U de Taq polimerase (5U/µL) e 7µL de água deionizada.

Foram utilizados os respectivos *primers* complementares às regiões polimórficas de APOE - P1: 5'-ACA GAA TTC GCC CGG CCT GGT ACA C-3'; P2: 5'-TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGC A-3'⁽⁶³⁾; e CETP - P1: 5'-CAC TAG CCC AGA GAG AGG AGT GCC-3' e P2: 5'CTG AGC CCA GCC GCA CAC TAA C 3'⁽¹¹⁴⁾.

A amplificação do segmento polimórfico de APOE incluiu a desnaturação inicial do DNA obtida a 94°C por 5 minutos, seguido de 40 ciclos a 94°C por 30 segundos, e 65°C por 2 minutos, com ciclo final a 72° C, por 7 minutos.⁽⁶⁸⁾ O produto de amplificação do PCR foi submetido à enzima de restrição Hha I (5 U por tubo de reação) em banho-maria à 37°C por uma noite, para clivagem das seqüências amplificadas em regiões específicas (GCGC), caracterizando os alelos APOE*2, APOE*3 e APOE*4 correspondente, respectivamente, a

fragmentos de 48, 72, 83 e 91 pares de base, identificados em sistema de eletroforese com gel de poliacrilamida 6%, sob corrente constante de 200V por 90 minutos. Juntamente com cada amostra, foi aplicado no gel um corante específico (GelRed[®] – Uniscience) para visualização das bandas em luz ultravioleta.

A amplificação do segmento polimórfico de *CETP* foi realizada por desnaturação inicial do DNA à 95°C por 3 minutos, seguido de 30 ciclos de 95°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos e 72°C por 45 segundos, com extensão final de 72°C por 5 minutos.⁽¹¹⁴⁾ O produto de amplificação da PCR foi submetido à enzima de restrição *TaqI* B (4U da enzima em 16µL do produto amplificado por tubo de reação), mantido em banho-maria a 65°C por 2 horas, para clivagem das seqüências amplificadas dos alelos B1 e B2, em regiões específicas, separando fragmentos de 174pb e 361pb para o alelo B1 e fragmento de 535pb para o alelo B2. Posteriormente, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose 1,5%, sob corrente constante de 150V, por 2 horas. Para ambas as reações dos genes estudados foram utilizados como controle um marcador de peso molecular de 100pb (Invitrogen) e juntamente com cada amostra, foi aplicado no gel um corante específico (GelRed[®] – Uniscience) para visualização das bandas em luz ultravioleta.

3.2.2 Perfil bioquímico, características antropométricas e antecedentes pessoais

Os dados referentes à pré e pós-operatório, incluindo perfil bioquímico correspondente a valores plasmáticos de CT, LDLc, HDLc, VLDLc, TG e

glicemia de jejum, as características antropométricas, como índice de massa corporal [IMC= peso(kg)/altura(m)²], e circunferência abdominal (CA), além de antecedentes pessoais incluindo hipertensão arterial sistêmica (Apêndice III), foram coletados dos prontuários dos pacientes.

Admitiu-se como valores de referência para perfil lipídico, níveis plasmáticos de CT<200mg/dL; LDLc<130mg/dL; HDLc≥50mg/dL (sexo feminino); HDLc≥40mg/dL (sexo masculino); VLDLc<30mg/dL; TG<150mg/dL.⁽¹¹⁵⁾ Considerou-se para diagnóstico de diabetes mellitus glicemia de jejum ≥126mg/dL⁽¹¹⁶⁾ A HAS foi definida como níveis de pressão arterial sistêmica ≥140mmHg ou pressão arterial diastólica ≥90mmHg.⁽¹¹⁵⁾ Foram considerados eutróficos valores para IMC=18,5–24,9kg/m², sobrepeso IMC=25,0–29,9kg/m²; obesidade IMC≥30kg/m².⁽¹¹⁷⁾ Para CA admitiu-se como referência valores ≤80cm para as mulheres e ≤94 cm para os homens.⁽¹¹⁸⁾

3.2.3 Análise estatística

No estudo comparativo entre os grupos aplicou-se teste t ou teste de Mann-Whitney para distribuições não Gaussianas na análise de perfil bioquímico, IMC, idade e CA. Teste exato de Fisher e Qui-quadrado (χ^2) foram aplicados na análise de distribuições alélicas e genóticas dos polimorfismos apoE-HhaI e CETP-TaqI B, assim como nos cálculos de equilíbrio de Hardy-Weinberg, considerando a distribuição dos genótipos para os referidos polimorfismos. Análise regressão multivariada foi realizada, para verificar a chance do evento (colelitíase) na presença de diferentes variáveis, incluindo polimorfismos apoE-HhaI e CETP-TaqI B, perfil bioquímico, sexo e colelitíase,

utilizando teste de comparações múltiplas de Kramer-Tukey. Foi admitido erro alfa de 5%, com nível de significância para $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

Polimorfismos apoE-Hha-I e CETP-Taq IB

A distribuição genotípica para ambos os polimorfismos foi semelhante entre os pacientes com (G1) e sem colelitíase (G2) (Tabela 1). O genótipo *APOE**3/3 prevaleceu em G1 (65%) e G2 (73%; $P=0,204$). Os genótipos com pelo menos um alelo *APOE**4 (*APOE**_/4) destacaram-se em G1 (23% versus $G2=16\%$), embora sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,269$). O alelo *APOE**3 prevaleceu em ambos os grupos (0,81; 0,86, respectivamente, $P=0,282$), seguido de *APOE**4 (0,12; 0,08, respectivamente, $P=0,320$). A análise de CETP-Taql B mostrou maior frequência do genótipo B1B2 (57% para ambos os grupos; $P=1,0$), seguido de B1B1 ($G1 = 30,7\%$; $G2 = 34,0\%$; $P=0,665$). O alelo B1 prevaleceu em ambos os grupos (0,59; 0,62, respectivamente; $P=0,558$).

Tabela 1: Distribuição da frequência de genótipos e alelos para os polimorfismos CETP-Taq-IB e apoE-Hha-I em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no pós-operatório em período acima de oito meses de seguimento.

Genotipagem	Com Colelitíase (N=114)		Sem Colelitíase (N = 106)		P*
	N	%	N	%	
ApoE-Hha-I	N	%	N	%	P*
<i>APOE*2/2</i>	2	2,0	0	0	0,639
<i>APOE*2/3</i>	10	9,0	11	10,5	0,639
<i>APOE*2/4</i>	2	2,0	2	2,0	1,000
<i>APOE*3/3</i>	70	65,0	76	73,0	0,204
<i>APOE*3/4</i>	21	20,0	13	12,5	0,204
<i>APOE*4/4</i>	2	2,0	2	2,0	1,000
Total	107	100,0	104	100,0	-
<i>APOE*-/4</i>	25	23,0	17	16,0	0,269
Alelos	N	Freq. Abs.	N	Freq. Abs.	P*
<i>APOE*2</i>	16	0,07	13	0,06	0,784
<i>APOE*3</i>	187	0,81	189	0,86	0,282
<i>APOE*4</i>	27	0,12	19	0,08	0,320
Total	230	1,00	221	1,00	-
CETP-Taq-IB					
B1B1	35	30,7	36	34,0	0,665
B1B2	65	57,0	60	57,0	1,0
B2B2	14	12,3	10	9,0	0,524
Total	114	100,0	106	100,0	--
-/B1	100	88,0	96	90,5	0,524
Alelos	N	Freq. Abs.	N	Freq. Abs.	P*
B1	135	0,59	132	0,62	0,558
B2	93	0,41	80	0,38	
Total	228	1,00	212	1,00	-

*Teste Fisher ou χ^2 com nível de significância para $P < 0,05$; N= número de indivíduos;

Freq. Abs.= frequência absoluta; CETP= proteína de transferência de éster de colesterol; ApoE= apolipoproteína E.

A Tabela 2 apresenta a combinação dos polimorfismos apoE-Hha I e CETP-Taq IB. Notou-se semelhança na distribuição dos genótipos combinados entre os grupos. Destacou-se a combinação de genótipos sem *APOE** ϵ 4 + ϵ 1 em pacientes com colelitíase (64%) e sem colelitíase (74%), sem diferença significativa entre os grupos (P=0,146).

A distribuição genotípica para apo E-HhaI exibiu padrão de equilíbrio de Hardy-Weinberg (G1: $\chi^2=0,08$; P=0,90; G2: $\chi^2=2,23$; P=0,25), o mesmo ocorreu para CETP-Taq IB (G1: $\chi^2=3,71$; P=0,10; G2: $\chi^2=4,43$; P=0,05).

Tabela 2: Combinação entre os polimorfismos apoE-Hha I e CETP-Taq IB em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de oito meses.

Combinações Genotípicas APOE + CETP	Com Colelitíase (N=114)		Sem Colelitíase (N=106)		P*
	N	%	N	%	
<i>APOE*</i> ϵ 4 + ϵ 2	19	17	14	13	0,571
<i>APOE*</i> ϵ 4 + ϵ 1	23	20	16	15	0,378
Sem <i>APOE*</i> ϵ 4 + ϵ 1	73	64	78	74	0,146
<i>APOE*</i> ϵ 4 + sem ϵ 1	9	8	9	8,5	1,000

N= número de indivíduos; *Teste Fisher ou χ^2 com nível de significância para P<0,05;

Apo E= apolipoproteína E; CETP= proteína de transferência de éster de colesterol.

Perfil bioquímico

Detectou-se perfil bioquímico (Tabela 3) com valores recomendados já no pré-operatório em ambos os grupos, exceto para TG em G2 ($159,5 \pm 90,9$ mg/dL), sem diferença significativa comparado a G1 ($141,4 \pm 75,4$ mg/dL; $P=0,123$), e glicemia em G1 e G2 ($113,0 \pm 53,2$; $105,8 \pm 34,3$ mg/dL, respectivamente; $P=0,262$). Valores de HDLc mostraram-se significativamente mais elevados no pré-operatório em G1 ($51,5 \pm 27,1$ mg/dL) comparado a G2 ($43,0 \pm 11,9$ mg/dL; $P=0,006$).

No pós-operatório houve decréscimo significativo ($P<0,001$) nos níveis séricos para todas as variáveis do perfil bioquímico, em ambos os grupos, exceto para HDLc com aumento de 22% em G2, e 5,8% em G1, comparado ao pré-operatório ($P<0,0001$; $P=0,360$, respectivamente; Tabela 3). Valores de VLDLc mostraram-se significativamente mais elevados no pós-operatório em G1 ($18,3 \pm 10,2$ mg/dL) em relação a G2 ($17,0 \pm 6,4$ mg/dL; $P=0,019$).

Tabela 3: Distribuição de valores médios, desvios-padrão e médias das diferenças para perfil bioquímico no pré e pós operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com (G1) ou sem colelitíase (G2) no período pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico mg/dL	Com Colelitíase (G1)		$\Delta\%$	*P axb	Sem Colelitíase (G2)		$\Delta\%$	*P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cx	axc	bx
CT										
M	188,3	164,3	-12,7	<0,0001	189,5	164,8	-13,0	<0,0001	0,841	0,198
DP	39,2	33,1			45,6	35,0				
LDLc										
M	109,1	91,5	-16,1	0,0002	113,9	97,1	-14,7	0,002	0,357	0,267
DP	36,5	28,4			36,6	42,2				
HDLc										
M	51,5	54,5	+5,8	0,360	43,0	52,5	+22,0	<0,0001	0,006	0,763
DP	27,1	19,3			11,9	14,7				
VLDLc										
M	28,2	18,3	-35,1	<0,0001	32,2	17,0	-47,2	<0,0001	0,100	0,019
DP	15,0	10,2			18,7	6,4				
TG										
M	141,4	89,0	-37,0	<0,0001	159,5	85,3	-46,5	<0,0001	0,123	0,653
DP	75,4	34,6			90,9	32,1				
Glicemia										
M	113,0	83,2	-26,3	<0,0001	105,8	84,7	-19,9	<0,0001	0,262	0,282
DP	53,2	10,7			34,3	11,5				

*Teste t; P= nível de significância $P < 0,05$; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; $\Delta\%$ = variação entre as médias.

A Tabela 4 apresenta a distribuição de perfil bioquímico alterado, nos diferentes períodos, em ambos os grupos. Notou-se semelhança entre os grupos, que mostraram menor frequência de valores alterados para todas as variáveis referentes ao perfil bioquímico após a cirurgia bariátrica, comparado ao pré-operatório ($P < 0,05$). Destacou-se, ainda, no pré-operatório em G2, maior frequência de pacientes com valores reduzidos de HDLc (70%), comparado a G1 (52%; $P = 0,009$) e aumentados de VLDLc (47%; 30%, respectivamente; $P = 0,012$).

Tabela 4: Freqüência de perfil bioquímico alterado em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico mg/dL	Com Colelitíase N=114				* P	Sem Colelitíase N=106				*P		
	Pré ^(a)		Pós ^(b)			Pré ^(c)		Pós ^(d)		cxd	axc	bxid
	N	%	N	%	axb	N	%	N	%			
CT>200	42	37	13	11	<0,0001	39	37	14	13	0,0001	0,993	0,840
LDLc ≥130	28	25	8	7	0,0004	30	28	10	9	0,0009	0,634	0,683
HDLc **	59	52	41	36	0,023	74	70	50	47	0,0013	0,009	0,121
VLDLc ≥30	34	30	8	7	<0,0001	50	47	6	6	<0,0001	0,012	0,892
TG ≥150	45	39	8	7	<0,0001	49	46	5	5	<0,0001	0,381	0,572
Glicemia ≥100	42	37	7	6	<0,0001	45	42	7	7	<0,0001	0,476	0,888

*Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância $P<0,05$; **<50 – feminino e <40 masculino.

Associação de apoE-Hha I e CETP-Taq IB com perfil bioquímico

A relação entre o perfil bioquímico e polimorfismo apoE-Hha I é apresentada na Tabela 5. Observou-se em G1, na comparação entre os genótipos *APOE**3/3 e *APOE**_/4, tanto no pré como no pós-operatório, semelhança entre os valores para todo o perfil bioquímico ($P > 0,05$). O mesmo ocorreu em G2, exceto para HDLc, com valores significativamente mais elevados para *APOE**3/3, tanto no pré como no pós-operatório ($45,1 \pm 12,5$; $53,8 \pm 15,5$ mg/dL, respectivamente), comparado àqueles com genótipos *APOE**_/4 ($37,5 \pm 7,3$; $47,2 \pm 8,4$ mg/dL; $P = 0,001$; $P = 0,018$, respectivamente, Tabela 5).

A análise comparativa entre os períodos pré e pós-operatório dentro de um mesmo grupo mostrou alteração significativa no perfil bioquímico em ambos os grupos, considerando ambos os genótipos *APOE**3/3 e *APOE**_/4, exceto para HDLc e VLDLc em G1 e LDLc em G2. Nesse caso, em G1, as variações nos níveis de HDLc não foram significantes quando comparados os períodos pré e pós-operatório, para ambos os genótipos ($P = 0,874$; $0,336$, respectivamente), enquanto níveis de VLDLc mostraram-se reduzidos no pós-operatório relacionados apenas ao genótipo *APOE**3/3 ($-36,8\%$; $P < 0,0001$; Tabela 5). Em G2, níveis de LDLc mostraram redução significativa no pós-operatório, apenas em portadores de *APOE**3/3 ($-14,3\%$; $P = 0,013$).

A análise comparativa entre G1 e G2 mostrou para HDLc, níveis significativamente aumentados no pré-operatório em G1, tanto para genótipos *APOE**_/4 ($48,2 \pm 20,8$ mg/dL versus G2 = $37,5 \pm 7,3$ mg/dL; $P = 0,026$), como *APOE**3/3 ($54,4 \pm 31,9$ mg/dL versus G2 = $53,8 \pm 15,5$ mg/dL; $P = 0,044$). Aumento

significante foi observado também em G2, para glicemia, relacionado aos genótipos *APOE**_ε/4 (85,6±8mg/dL), comparado a G1 (79,4±9,2mg/dL; P=0,029; Tabela 5).

A Tabela 6 apresenta a frequência de valores alterados para perfil bioquímico, considerando os genótipos de apoE-Hha I. No grupo com colelitíase (G1) notou-se no período pré-operatório frequência significativamente maior de valores elevados de LDLc em portadores do genótipo *APOE**_ε/4 (54%), comparado a *APOE**_ε3/3 (25%; P=0,022), persistindo também essa diferença entre G1 e G2, no pré-operatório, apenas para portadores de genótipos *APOE**_ε/4 (54% versus G2 = 20%; P=0,047). No entanto, G2 mostrou frequência semelhante de valores alterados de LDLc em relação aos genótipos *APOE**_ε3/3 e *APOE**_ε/4 no pré (20% e 28%, respectivamente; P=0,751), e pós-operatório (7% e 9%, respectivamente; P=1,0).

Tabela 5: Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação ao polimorfismo apoE-HhaI no pré e pós operatório, em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Genotipagem apoE-HhaI	Com Colelitíase		Δ%	*P axb	Sem Colelitíase		Δ%	* P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cxd	axc	bxd
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP						
CT										
APOE*3/3	192,8±38,4	166,6±35,2	-13,5	0,0001	189,9±40,7	166,4±34,5	-12,3	0,0002	0,673	0,973
APOE*/_4	192,5±40,2	166,1±29,5	-13,7	0,011	194,1±46,6	162,0±26,8	-16,5	0,021	0,908	0,644
*P	0,971	0,950			0,710	0,618				
LDLc										
APOE*3/3	110,8±37,4	92,3±29,9	-16,6	0,003	114,8±35,3	98,3±45,1	-14,3	0,013	0,527	0,344
APOE*/_4	114,3±38,0	96,7±22,5	-15,3	0,039	113,0±25,5	96,7±22,5	-14,4	0,060	0,904	0,780
*P	0,703	0,744			0,842	0,827				
HDLc										
APOE*3/3	54,4±31,9	55,2±21,8	+1,5	0,874	45,1±12,5	53,8±15,5	+19,2	0,0002	0,044	0,679
APOE*/_4	48,2±20,8	54,7±17,4	-2,0	0,336	37,5±7,3	47,2±8,4	+25,8	0,001	0,026	0,064
*P	0,313	0,727			0,001	0,018				
VLDLc										
APOE*3/3	28,2±14,2	17,8±6,4	-36,8	<0,0001	29,8±15,1	16,8±6,3	-43,6	<0,0001	0,544	0,337
APOE*/_4	31,1±18,6	18,0±7,3	-42,1	0,054	42,4±28,0	18,0±7,3	-33,9	0,0026	0,159	0,473
*P	0,443	0,415			0,087	0,512				
TG										
APOE*3/3	141,3±71,2	17,8±6,4	-87,4	<0,0001	148,3±75,2	84,2±31,8	-43,2	<0,0001	0,586	0,289
APOE*/_4	155,6±94,0	90,0±36,8	-42,0	0,003	205,1±130,7	90,0±36,8	-56,1	0,0026	0,165	0,991
*P	0,509	0,997			0,101	0,512				
Glicemia										
APOE*3/3	115,2±57,0	84,1±11,3	-27,0	0,0001	105,1±37,1	85,0±13,0	-19,1	<0,0001	0,248	0,634
APOE*/_4	105,7±46,7	79,4±9,2	19,0	0,012	107,8±25,8	85,6±8,0	-20,5	0,0020	0,859	0,029
*P	0,475	0,065			0,781	0,822				

*Teste t; P= nível de significância P<0,05; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; Δ%= variação entre as médias; ApoE= apolipoproteína E; para APOE*3/3 a: N=57; b:N=69; c: N=76; d:N=76; para APOE*/_4 a: N=22; b:N=23; c: N=15; d:N=15.

Tabela 6: Freqüência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo apoE-Hha I em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico (mg/dL)	Com Colelitíase (N=114) Genotipagem apoE-Hha I (G1)				Sem Colelitíase (N=106) Genotipagem apoE-Hha I (G2)				*P					
	Pré		Pós		Pré ^(c)		Pós ^(a)		axb	axe	bxf	cxd	exf	gxx
	APOE*3/3 ^(a) (N=57)	APOE*/_4 ^(b) (N=22)	APOE*3/3 ^(c) (N=69)	APOE*/_4 ^(d) (N=23)	APOE*3/3 ^(e) (N=76)	APOE*/_4 ^(f) (N=15)	APOE*3/3 ^(g) (N=76)	APOE*/_4 ^(h) (N=15)						
CT >200														
N	26	13	11	2	29	6	10	1	0,410	0,492	0,420	0,505	0,893	0,683
%	46	59	16	9	38	40	13	7						
LDLc ≥130														
N	14	12	5	1	21	3	7	1	0,022	0,842	0,047	1,000	0,751	1,000
%	25	54	7	4	28	20	9	7						
HDLc**														
N	38	13	35	8	47	13	35	7	0,712	0,695	0,141	0,277	0,078	1,000
%	67	59	51	35	62	87	46	47						
VLDLc ≥30														
N	18	7	4	3	31	9	3	2	0,983	0,363	0,173	0,360	0,277	0,188
%	32	32	6	13	41	60	4	13						
TG ≥150														
N	19	9	5	2	32	9	3	1	0,712	0,395	0,420	1,000	0,322	0,520
%	33	41	7	9	42	60	4	7						
Glicemia ≥100														
N	27	7	3	1	29	8	4	0	0,318	0,375	0,333	1,000	0,420	0,594
%	47	32	4	4	38	53	9	0						

*Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância P<0,05; **<50 – feminino e <40 masculino; apo E= apolipoproteína E.

A Tabela 7 mostra a análise comparativa do perfil bioquímico entre os períodos e grupos, considerando o polimorfismo CETP-Taq IB, sem diferença significativa entre os valores do perfil bioquímico considerando os genótipos B2B2 e --/B1, tanto no pré como no pós-operatório, em G1 e G2 (Tabela 7). No entanto, a presença do alelo B1 (genótipos --/B1) mostrou relação com decréscimo significativo ($P < 0,01$) de todo perfil bioquímico no pós-operatório em G1 e G2, exceto para HDLc. Nesse caso, G1 mostrou no pós-operatório, comparado ao pré-operatório, acréscimo nos níveis de HDLc principalmente nos portadores do genótipo B2B2 (+16,4% versus --/B1=+4,9%), embora sem diferença significativa entre os períodos ($P = 0,08$; $P = 0,490$, respectivamente). Por outro lado, notou-se no pós-operatório, em G2, aumento significativo de HDLc apenas em portadores de B1 (+21,9%; $P < 0,0001$). O genótipo B2B2 mostrou relação apenas com decréscimo nos níveis de glicemia no pós-operatório em G1 (-18,6%; $P = 0,020$), comparado ao pré-operatório. O mesmo foi observado em portadores de genótipos --/B1, tanto em G1 (-27,1%; $P < 0,0001$), como em G2 (-20,3%; $P < 0,0001$).

Adicionalmente, para CETP-Taq IB, a análise comparativa entre G1 e G2 mostrou, no pré-operatório, genótipos --/B1 relacionados com níveis significativamente mais elevados de HDLc em G1 ($52,1 \pm 28,3$ mg/dL), comparado a G2 ($42,9 \pm 11,5$ mg/dL; $P = 0,005$; Tabela 7).

Tabela 7: Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação aos genótipos para CETP-Taql B no pré e pós-operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de oito meses.

Genotipagem CETP-Taql B	Com Colelitíase Perfil Bioquímico		Δ%	* P axb	Sem Colelitíase Perfil Bioquímico		Δ%	* P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cxd	axc	bx d
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP						
CT										
B2B2	180,5±33,4	178,7±31,0	-1,0	0,899	173,2±27,9	169,8±27,5	-1,9	0,787	0,603	0,479
--/B1	189,2±39,9	162,4±33,1	-14,1	<0,0001	191,3±46,8	164,3±35,8	-14,1	<0,0001	0,757	0,966
*P	0,505	0,132			0,234	0,642				
LDLc										
B2B2	109,1±29,9	105,0±32,9	-3,7	0,761	104,9±29,1	96,4±23,1	-8,1	0,479	0,754	0,490
--/B1	109,1±37,4	89,7±27,4	-17,7	0,0001	114,8±37,3	97,2±43,8	-15,3	0,003	0,306	0,286
*P	0,995	0,115			0,414	0,922				
HDLc										
B2B2	45,7±11,1	53,2±9,0	+16,4	0,088	45,0±15,9	54,6±16,6	+21,3	0,205	0,910	0,818
--/B1	52,1±28,3	54,7±20,3	+4,9	0,490	42,9±11,5	52,3±14,5	+21,9	<0,0001	0,005	0,429
*P	0,175	0,750			0,615	0,640				
VLDLc										
B2B2	25,5±9,4	20,5±8,5	-19,6	0,200	27,9±12,5	18,8±7,4	-32,6	0,086	0,736	0,615
--/B1	28,5±15,6	18,1±10,4	-36,4	<0,0001	32,7±11,5	16,8±6,3	-48,6	<0,0001	0,108	0,119
*P	0,542	0,584			0,375	0,367				
TG										
B2B2	128,0±46,8	102,8±42,9	-19,6	0,195	136,2±62,2	94,8±37,5	-30,3	0,088	0,743	0,643
--/B1	142,9±78,0	87,2±33,2	-38,9	<0,0001	162,0±92,9	84,3±31,6	-47,9	<0,0001	0,137	0,190
*P	0,555	0,306			0,393	0,331				
Glicemia										
B2B2	103,0±21,2	83,8±9,0	-18,6	0,020	101,0±28,1	87,0±9,7	-13,8	0,098	0,859	0,970
--/B1	114,1±55,7	83,1±11,0	-27,1	<0,0001	106,3±35,0	84,8±11,7	-20,3	<0,0001	0,265	0,319
*P	0,224	0,828			0,640	0,831				

*Teste t; P= nível de significância P<0,05; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; Δ%= variação entre as médias; CETP = proteína de transferência de éster de colesterol.

A Tabela 8 apresenta a frequência de perfil bioquímico alterado, com destaque para HDLc, cuja distribuição de valores reduzidos no pré-operatório foi significativamente maior (68%) em pacientes sem colelitíase, portadores de genótipos com pelo menos um alelo B1 (--/B1), comparado ao grupo com colelitíase (38%; P=0,0001).

A análise de regressão logística mostrou a [probabilidade](#) de desenvolver colelitíase considerando presença ou ausência de níveis alterados de perfil bioquímico e as variantes genéticas analisadas. Nesse caso, foi gerada a seguinte fórmula: [logit Y = -0,306806 +0,608607 CT pré -0,710268 VLDLc pré +0,702017 APOE], indicando aumento de chance para desenvolver colelitíase na presença de níveis elevados de CT (pré-operatório) e alelo *APOE*4*, em níveis reduzidos de VLDLc no pré-operatório mostrou proteção.

Tabela 8: Frequência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo CETP-*Taq I*-B em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico (mg/dL)	Com Colelitíase (N=114)				Sem Colelitíase (N=106)				*P					
	Genotipagem CETP- <i>Taq I</i> B				Genotipagem CETP- <i>Taq I</i> B				axb	axe	bxf	cxd	exf	gxh
	Pré		Pós		Pré ^(c)		Pós ^(d)							
	<i>B2/B2</i> ^(a) (N=10)	<i>-B1</i> ^(b) (N=87)	<i>B2/B2</i> ^(c) (N=13)	<i>-B1</i> ^(d) (N=99)	<i>B2/B2</i> ^(e) (N=10)	<i>-B1</i> ^(f) (N=96)	<i>B2/B2</i> ^(g) (N=10)	<i>-B1</i> ^(h) (N=96)						
CT>200														
N	4	38	3	11	2	37	1	13	1,000	0,628	0,578	0,207	0,318	1,000
%	40	44	23	11	20	38	10	13						
LDLc ≥130														
N	3	25	2	6	2	28	2	8	1,000	1,000	0,948	0,232	0,098	0,238
%	30	29	15	6	20	29	20	8						
HDLc**														
N	5	33	4	38	7	65	4	45	0,506	0,649	0,0001	0,763	1,000	0,749
%	50	38	31	38	70	68	40	47						
VLDLc ≥30														
N	3	31	2	9	4	46	1	4	1,000	1,000	0,125	0,614	0,745	0,396
%	30	36	15	9	40	48	10	4						
TG ≥150														
N	3	31	2	6	4	45	1	4	1,000	1,000	0,164	0,232	0,749	0,396
%	30	36	15	6	40	47	10	4						
Glicemia ≥100														
N	4	37	1	6	2	43	1	6	1,000	0,628	0,873	0,589	0,184	0,510
%	40	42	8	6	20	45	10	6						

Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância $P<0,05$; **<50 – feminino e <40 masculino; CETP=proteína de transferência de éster de colesterol.

Antecedentes pessoais e perfil antropométrico

A idade dos pacientes com e sem colelitíase foi semelhante ($46,6 \pm 11,2$ anos e $40,6 \pm 9,7$ anos, respectivamente; $P > 0,05$). O sexo feminino prevaleceu em ambos os grupos ($G1=82\%$; $G2=80\%$; $P > 0,05$; Tabela 9).

O valor de IMC no pré-operatório, em $G1$ ($50,2 \pm 12,1 \text{ kg/m}^2$) e $G2$ ($45,2 \pm 17,7 \text{ kg/m}^2$; $P=0,058$) caracterizou obesidade grau III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), enquanto no pós-operatório, a redução significativa ($P < 0,0001$) dos valores de IMC em ambos os grupos ($G1 = 33,6 \pm 10,2 \text{ kg/m}^2$; $G2 = 31,3 \pm 8,4 \text{ kg/m}^2$; $P=0,318$), identificou IMC correspondente a obesidade grau I (30 a $34,9 \text{ kg/m}^2$) (Tabela 9). O mesmo ocorreu para circunferência abdominal, com redução significativa de valores em ambos os sexos, em $G1$ e $G2$, quando comparados os valores entre pré e pós-operatório ($P < 0,0001$; Tabela 9).

Em relação às co-morbidades, incluindo hipertensão arterial (HA) e diabetes melito (DM), notou-se no pós-operatório, considerando ambos os grupos, $81,3\%$ dos indivíduos com níveis pressóricos controlados, e $97,8\%$ daqueles com DM apresentaram redução dos níveis glicêmicos ($P < 0,0001$, para ambos; Tabela 9), sem uso de medicamentos após cirurgia bariátrica, independente da presença de colelitíase.

Tabela 9: Antecedentes pessoais e perfil antropométrico no pré e pós-operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase em acompanhamento acima de oito meses.

Variáveis	Com Colelitíase N=114 (G1)				*P(axb)	Sem Colelitíase N=106 (G2)				*P(cxd)
	Pré ^(a)		Pós ^(b)			Pré ^(c)		Pós ^(d)		
<i>Perfil</i>	N	%	N	%		N	%	N	%	
Antropométrico										
Masculino	20	17,5	-	-	-	21	20	-	-	-
Feminino	94	82,5	-	-	-	85	80	-	-	0,796
Idade (M/DP)	46,6	11,2	-	-	-	40,6	9,7	-	-	>0,05
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
IMC ($\geq 30\text{kg/m}^2$)	50,2	12,1	33,6	10,2	<0,0001	47,9	14,2	31,3	8,4	<0,0001
CA - Feminino	129,5	16,8	100,5	14,8	<0,0001	136,9	15,7	103,3	15,6	<0,0001
CA - Masculino	147,6	16,8	118,7	17,7	<0,0001	141,1	15,3	114,5	13,2	<0,0001
Antecedentes										
Pessoais										
	N	%	N	%		N	%	N	%	
HAS	47	41	9	8	<0,0001	60	57	11	10	<0,0001
Diabetes melito	15	13	0	0	<0,0001	30	28	1	0,9	<0,0001
	Pré-operatório Total (N=220)		Pós-operatório Total (N=220)		**P					
	N	%	N	N						
Com HAS	107	49,0	20	9,0	<0,0001					
Sem HAS	113	51,0	87	81,3						
Com DM	45	20,0	1	0,4	<0,0001					
Sem DM	175	80,0	44	97,8						

*Teste t; P= Nível de significância <0,05. **Análise realizada em toda a amostra, independente da presença de colelitíase (pré e pós operatório) com Teste Fisher ou χ^2 . CA= Cintura Abdominal; IMC= Índice de Massa Corporal;; N= número de indivíduos; M=Média; DP= Desvio Padrão; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DM= Diabete Melito.

4. RESULTADOS

Polimorfismos apoE-Hha-I e CETP-Taq IB

A distribuição genotípica para ambos os polimorfismos foi semelhante entre os pacientes com (G1) e sem colelitíase (G2) (Tabela 1). O genótipo *APOE**3/3 prevaleceu em G1 (65%) e G2 (73%; $P=0,204$). Os genótipos com pelo menos um alelo *APOE**4 (*APOE**_/4) destacaram-se em G1 (23% versus $G2=16\%$), embora sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,269$). O alelo *APOE**3 prevaleceu em ambos os grupos (0,81; 0,86, respectivamente, $P=0,282$), seguido de *APOE**4 (0,12; 0,08, respectivamente, $P=0,320$). A análise de CETP-Taql B mostrou maior frequência do genótipo B1B2 (57% para ambos os grupos; $P=1,0$), seguido de B1B1 (G1 = 30,7%; G2 = 34,0%; $P=0,665$). O alelo B1 prevaleceu em ambos os grupos (0,59; 0,62, respectivamente; $P=0,558$).

Tabela 1: Distribuição da freqüência de genótipos e alelos para os polimorfismos CETP-Taq-IB e apoE-Hha-I em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no pós-operatório em período acima de oito meses de seguimento.

Genotipagem	Com Colelitíase (N=114)		Sem Colelitíase (N = 106)		P*
	N	%	N	%	
ApoE-Hha-I	N	%	N	%	P*
<i>APOE*2/2</i>	2	2,0	0	0	0,639
<i>APOE*2/3</i>	10	9,0	11	10,5	0,639
<i>APOE*2/4</i>	2	2,0	2	2,0	1,000
<i>APOE*3/3</i>	70	65,0	76	73,0	0,204
<i>APOE*3/4</i>	21	20,0	13	12,5	0,204
<i>APOE*4/4</i>	2	2,0	2	2,0	1,000
Total	107	100,0	104	100,0	-
<i>APOE*-/4</i>	25	23,0	17	16,0	0,269
Alelos	N	Freq. Abs.	N	Freq. Abs.	P*
<i>APOE*2</i>	16	0,07	13	0,06	0,784
<i>APOE*3</i>	187	0,81	189	0,86	0,282
<i>APOE*4</i>	27	0,12	19	0,08	0,320
Total	230	1,00	221	1,00	-
CETP-Taq-IB					
B1B1	35	30,7	36	34,0	0,665
B1B2	65	57,0	60	57,0	1,0
B2B2	14	12,3	10	9,0	0,524
Total	114	100,0	106	100,0	--
-/B1	100	88,0	96	90,5	0,524
Alelos	N	Freq. Abs.	N	Freq. Abs.	P*
B1	135	0,59	132	0,62	0,558
B2	93	0,41	80	0,38	
Total	228	1,00	212	1,00	-

*Teste Fisher ou χ^2 com nível de significância para $P < 0,05$; N= número de indivíduos;

Freq. Abs.= freqüência absoluta; CETP= proteína de transferência de éster de colesterol; ApoE= apolipoproteína E.

A Tabela 2 apresenta a combinação dos polimorfismos apoE-Hha I e CETP-Taq IB. Notou-se semelhança na distribuição dos genótipos combinados entre os grupos. Destacou-se a combinação de genótipos sem APOE*₄ + ₁/B1 em pacientes com colelitíase (64%) e sem colelitíase (74%), sem diferença significativa entre os grupos (P=0,146).

A distribuição genotípica para apo E-HhaI exibiu padrão de equilíbrio de Hardy-Weinberg (G1: $\chi^2=0,08$; P=0,90; G2: $\chi^2=2,23$; P=0,25), o mesmo ocorreu para CETP-Taq IB (G1: $\chi^2=3,71$; P=0,10; G2: $\chi^2=4,43$; P=0,05).

Tabela 2: Combinação entre os polimorfismos apoE-Hha I e CETP-Taq IB em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de oito meses.

Combinações Genotípicas APOE + CETP	Com Colelitíase (N=114)		Sem Colelitíase (N=106)		P*
	N	%	N	%	
APOE* ₄ + ₂ /B2	19	17	14	13	0,571
APOE* ₄ + ₁ /B1	23	20	16	15	0,378
Sem APOE* ₄ + ₁ /B1	73	64	78	74	0,146
APOE* ₄ + sem ₁ /B1	9	8	9	8,5	1,000

N= número de indivíduos; *Teste Fisher ou χ^2 com nível de significância para P<0,05;

Apo E= apolipoproteína E; CETP= proteína de transferência de éster de colesterol.

Perfil bioquímico

Detectou-se perfil bioquímico (Tabela 3) com valores recomendados já no pré-operatório em ambos os grupos, exceto para TG em G2 ($159,5 \pm 90,9$ mg/dL), sem diferença significativa comparado a G1 ($141,4 \pm 75,4$ mg/dL; $P=0,123$), e glicemia em G1 e G2 ($113,0 \pm 53,2$; $105,8 \pm 34,3$ mg/dL, respectivamente; $P=0,262$). Valores de HDLc mostraram-se significativamente mais elevados no pré-operatório em G1 ($51,5 \pm 27,1$ mg/dL) comparado a G2 ($43,0 \pm 11,9$ mg/dL; $P=0,006$).

No pós-operatório houve decréscimo significativo ($P<0,001$) nos níveis séricos para todas as variáveis do perfil bioquímico, em ambos os grupos, exceto para HDLc com aumento de 22% em G2, e 5,8% em G1, comparado ao pré-operatório ($P<0,0001$; $P=0,360$, respectivamente; Tabela 3). Valores de VLDLc mostraram-se significativamente mais elevados no pós-operatório em G1 ($18,3 \pm 10,2$ mg/dL) em relação a G2 ($17,0 \pm 6,4$ mg/dL; $P=0,019$).

Tabela 3: Distribuição de valores médios, desvios-padrão e médias das diferenças para perfil bioquímico no pré e pós operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com (G1) ou sem colelitíase (G2) no período pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico mg/dL	Com Colelitíase (G1)		$\Delta\%$	*P axb	Sem Colelitíase (G2)		$\Delta\%$	*P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cx	axc	bx
CT										
M	188,3	164,3	-12,7	<0,0001	189,5	164,8	-13,0	<0,0001	0,841	0,198
DP	39,2	33,1			45,6	35,0				
LDLc										
M	109,1	91,5	-16,1	0,0002	113,9	97,1	-14,7	0,002	0,357	0,267
DP	36,5	28,4			36,6	42,2				
HDLc										
M	51,5	54,5	+5,8	0,360	43,0	52,5	+22,0	<0,0001	0,006	0,763
DP	27,1	19,3			11,9	14,7				
VLDLc										
M	28,2	18,3	-35,1	<0,0001	32,2	17,0	-47,2	<0,0001	0,100	0,019
DP	15,0	10,2			18,7	6,4				
TG										
M	141,4	89,0	-37,0	<0,0001	159,5	85,3	-46,5	<0,0001	0,123	0,653
DP	75,4	34,6			90,9	32,1				
Glicemia										
M	113,0	83,2	-26,3	<0,0001	105,8	84,7	-19,9	<0,0001	0,262	0,282
DP	53,2	10,7			34,3	11,5				

*Teste t; P= nível de significância $P < 0,05$; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; $\Delta\%$ = variação entre as médias.

A Tabela 4 apresenta a distribuição de perfil bioquímico alterado, nos diferentes períodos, em ambos os grupos. Notou-se semelhança entre os grupos, que mostraram menor frequência de valores alterados para todas as variáveis referentes ao perfil bioquímico após a cirurgia bariátrica, comparado ao pré-operatório ($P < 0,05$). Destacou-se, ainda, no pré-operatório em G2, maior frequência de pacientes com valores reduzidos de HDLc (70%), comparado a G1 (52%; $P = 0,009$) e aumentados de VLDLc (47%; 30%, respectivamente; $P = 0,012$).

Tabela 4: Freqüência de perfil bioquímico alterado em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico mg/dL	Com Colelitíase N=114				* P	Sem Colelitíase N=106				*P		
	Pré ^(a)		Pós ^(b)			Pré ^(c)		Pós ^(d)		cxd	axc	bxid
	N	%	N	%		N	%	N	%			
CT>200	42	37	13	11	<0,0001	39	37	14	13	0,0001	0,993	0,840
LDLc ≥130	28	25	8	7	0,0004	30	28	10	9	0,0009	0,634	0,683
HDLc **	59	52	41	36	0,023	74	70	50	47	0,0013	0,009	0,121
VLDLc ≥30	34	30	8	7	<0,0001	50	47	6	6	<0,0001	0,012	0,892
TG ≥150	45	39	8	7	<0,0001	49	46	5	5	<0,0001	0,381	0,572
Glicemia ≥100	42	37	7	6	<0,0001	45	42	7	7	<0,0001	0,476	0,888

*Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância $P<0,05$; **<50 – feminino e <40 masculino.

Associação de apoE-Hha I e CETP-Taq IB com perfil bioquímico

A relação entre o perfil bioquímico e polimorfismo apoE-Hha I é apresentada na Tabela 5. Observou-se em G1, na comparação entre os genótipos *APOE**3/3 e *APOE**_/4, tanto no pré como no pós-operatório, semelhança entre os valores para todo o perfil bioquímico ($P > 0,05$). O mesmo ocorreu em G2, exceto para HDLc, com valores significativamente mais elevados para *APOE**3/3, tanto no pré como no pós-operatório ($45,1 \pm 12,5$; $53,8 \pm 15,5$ mg/dL, respectivamente), comparado àqueles com genótipos *APOE**_/4 ($37,5 \pm 7,3$; $47,2 \pm 8,4$ mg/dL; $P = 0,001$; $P = 0,018$, respectivamente, Tabela 5).

A análise comparativa entre os períodos pré e pós-operatório dentro de um mesmo grupo mostrou alteração significativa no perfil bioquímico em ambos os grupos, considerando ambos os genótipos *APOE**3/3 e *APOE**_/4, exceto para HDLc e VLDLc em G1 e LDLc em G2. Nesse caso, em G1, as variações nos níveis de HDLc não foram significantes quando comparados os períodos pré e pós-operatório, para ambos os genótipos ($P = 0,874$; $0,336$, respectivamente), enquanto níveis de VLDLc mostraram-se reduzidos no pós-operatório relacionados apenas ao genótipo *APOE**3/3 ($-36,8\%$; $P < 0,0001$; Tabela 5). Em G2, níveis de LDLc mostraram redução significativa no pós-operatório, apenas em portadores de *APOE**3/3 ($-14,3\%$; $P = 0,013$).

A análise comparativa entre G1 e G2 mostrou para HDLc, níveis significativamente aumentados no pré-operatório em G1, tanto para genótipos *APOE**_/4 ($48,2 \pm 20,8$ mg/dL versus G2 = $37,5 \pm 7,3$ mg/dL; $P = 0,026$), como *APOE**3/3 ($54,4 \pm 31,9$ mg/dL versus G2 = $53,8 \pm 15,5$ mg/dL; $P = 0,044$). Aumento

significante foi observado também em G2, para glicemia, relacionado aos genótipos *APOE**_ε/₄ ($85,6 \pm 8 \text{mg/dL}$), comparado a G1 ($79,4 \pm 9,2 \text{mg/dL}$; $P=0,029$; Tabela 5).

A Tabela 6 apresenta a frequência de valores alterados para perfil bioquímico, considerando os genótipos de apoE-Hha I. No grupo com colelitíase (G1) notou-se no período pré-operatório frequência significativamente maior de valores elevados de LDLc em portadores do genótipo *APOE**_ε/₄ (54%), comparado a *APOE**_ε/₃ (25%; $P=0,022$), persistindo também essa diferença entre G1 e G2, no pré-operatório, apenas para portadores de genótipos *APOE**_ε/₄ (54% versus G2 = 20%; $P=0,047$). No entanto, G2 mostrou frequência semelhante de valores alterados de LDLc em relação aos genótipos *APOE**_ε/₃ e *APOE**_ε/₄ no pré (20% e 28%, respectivamente; $P=0,751$), e pós-operatório (7% e 9%, respectivamente; $P=1,0$).

Tabela 5: Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação ao polimorfismo apoE-HhaI no pré e pós operatório, em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Genotipagem apoE-HhaI	Com Colelitíase		Δ%	*P axb	Sem Colelitíase		Δ%	* P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cxd	axc	bxd
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP						
CT										
APOE*3/3	192,8±38,4	166,6±35,2	-13,5	0,0001	189,9±40,7	166,4±34,5	-12,3	0,0002	0,673	0,973
APOE*/_4	192,5±40,2	166,1±29,5	-13,7	0,011	194,1±46,6	162,0±26,8	-16,5	0,021	0,908	0,644
*P	0,971	0,950			0,710	0,618				
LDLc										
APOE*3/3	110,8±37,4	92,3±29,9	-16,6	0,003	114,8±35,3	98,3±45,1	-14,3	0,013	0,527	0,344
APOE*/_4	114,3±38,0	96,7±22,5	-15,3	0,039	113,0±25,5	96,7±22,5	-14,4	0,060	0,904	0,780
*P	0,703	0,744			0,842	0,827				
HDLc										
APOE*3/3	54,4±31,9	55,2±21,8	+1,5	0,874	45,1±12,5	53,8±15,5	+19,2	0,0002	0,044	0,679
APOE*/_4	48,2±20,8	54,7±17,4	-2,0	0,336	37,5±7,3	47,2±8,4	+25,8	0,001	0,026	0,064
*P	0,313	0,727			0,001	0,018				
VLDLc										
APOE*3/3	28,2±14,2	17,8±6,4	-36,8	<0,0001	29,8±15,1	16,8±6,3	-43,6	<0,0001	0,544	0,337
APOE*/_4	31,1±18,6	18,0±7,3	-42,1	0,054	42,4±28,0	18,0±7,3	-33,9	0,0026	0,159	0,473
*P	0,443	0,415			0,087	0,512				
TG										
APOE*3/3	141,3±71,2	17,8±6,4	-87,4	<0,0001	148,3±75,2	84,2±31,8	-43,2	<0,0001	0,586	0,289
APOE*/_4	155,6±94,0	90,0±36,8	-42,0	0,003	205,1±130,7	90,0±36,8	-56,1	0,0026	0,165	0,991
*P	0,509	0,997			0,101	0,512				
Glicemia										
APOE*3/3	115,2±57,0	84,1±11,3	-27,0	0,0001	105,1±37,1	85,0±13,0	-19,1	<0,0001	0,248	0,634
APOE*/_4	105,7±46,7	79,4±9,2	19,0	0,012	107,8±25,8	85,6±8,0	-20,5	0,0020	0,859	0,029
*P	0,475	0,065			0,781	0,822				

*Teste t; P= nível de significância P<0,05; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; Δ%= variação entre as médias; ApoE= apolipoproteína E; para APOE*3/3 a: N=57; b:N=69; c: N=76; d:N=76; para APOE*/_4 a: N=22; b:N=23; c: N=15; d:N=15.

Tabela 6: Freqüência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo apoE-Hha I em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico (mg/dL)	Com Colelitíase (N=114) Genotipagem apoE-Hha I (G1)				Sem Colelitíase (N=106) Genotipagem apoE-Hha I (G2)				*P					
	Pré		Pós		Pré ^(c)		Pós ^(a)		axb	axe	bxf	cxd	exf	gxh
	APOE*3/3 ^(a) (N=57)	APOE*/_4 ^(b) (N=22)	APOE*3/3 ^(c) (N=69)	APOE*/_4 ^(d) (N=23)	APOE*3/3 ^(e) (N=76)	APOE*/_4 ^(f) (N=15)	APOE*3/3 ^(g) (N=76)	APOE*/_4 ^(h) (N=15)						
CT >200														
N	26	13	11	2	29	6	10	1	0,410	0,492	0,420	0,505	0,893	0,683
%	46	59	16	9	38	40	13	7						
LDLc ≥130														
N	14	12	5	1	21	3	7	1	0,022	0,842	0,047	1,000	0,751	1,000
%	25	54	7	4	28	20	9	7						
HDLc**														
N	38	13	35	8	47	13	35	7	0,712	0,695	0,141	0,277	0,078	1,000
%	67	59	51	35	62	87	46	47						
VLDLc ≥30														
N	18	7	4	3	31	9	3	2	0,983	0,363	0,173	0,360	0,277	0,188
%	32	32	6	13	41	60	4	13						
TG ≥150														
N	19	9	5	2	32	9	3	1	0,712	0,395	0,420	1,000	0,322	0,520
%	33	41	7	9	42	60	4	7						
Glicemia ≥100														
N	27	7	3	1	29	8	4	0	0,318	0,375	0,333	1,000	0,420	0,594
%	47	32	4	4	38	53	9	0						

*Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância P<0,05; **<50 – feminino e <40 masculino; apo E= apolipoproteína E.

A Tabela 7 mostra a análise comparativa do perfil bioquímico entre os períodos e grupos, considerando o polimorfismo CETP-Taq IB, sem diferença significativa entre os valores do perfil bioquímico considerando os genótipos B2B2 e --/B1, tanto no pré como no pós-operatório, em G1 e G2 (Tabela 7). No entanto, a presença do alelo B1 (genótipos --/B1) mostrou relação com decréscimo significativo ($P < 0,01$) de todo perfil bioquímico no pós-operatório em G1 e G2, exceto para HDLc. Nesse caso, G1 mostrou no pós-operatório, comparado ao pré-operatório, acréscimo nos níveis de HDLc principalmente nos portadores do genótipo B2B2 (+16,4% versus --/B1=+4,9%), embora sem diferença significativa entre os períodos ($P = 0,08$; $P = 0,490$, respectivamente). Por outro lado, notou-se no pós-operatório, em G2, aumento significativo de HDLc apenas em portadores de B1 (+21,9%; $P < 0,0001$). O genótipo B2B2 mostrou relação apenas com decréscimo nos níveis de glicemia no pós-operatório em G1 (-18,6%; $P = 0,020$), comparado ao pré-operatório. O mesmo foi observado em portadores de genótipos --/B1, tanto em G1 (-27,1%; $P < 0,0001$), como em G2 (-20,3%; $P < 0,0001$).

Adicionalmente, para CETP-Taq IB, a análise comparativa entre G1 e G2 mostrou, no pré-operatório, genótipos --/B1 relacionados com níveis significativamente mais elevados de HDLc em G1 ($52,1 \pm 28,3$ mg/dL), comparado a G2 ($42,9 \pm 11,5$ mg/dL; $P = 0,005$; Tabela 7).

Tabela 7: Valores médios, desvios-padrão e variação entre as médias para perfil bioquímico em relação aos genótipos para CETP-Taql B no pré e pós-operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pós-operatório acima de oito meses.

Genotipagem CETP-Taql B	Com Colelitíase Perfil Bioquímico		Δ%	* P axb	Sem Colelitíase Perfil Bioquímico		Δ%	* P		
	Pré ^(a)	Pós ^(b)			Pré ^(c)	Pós ^(d)		cxd	axc	bx d
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP						
CT										
B2B2	180,5±33,4	178,7±31,0	-1,0	0,899	173,2±27,9	169,8±27,5	-1,9	0,787	0,603	0,479
--/B1	189,2±39,9	162,4±33,1	-14,1	<0,0001	191,3±46,8	164,3±35,8	-14,1	<0,0001	0,757	0,966
*P	0,505	0,132			0,234	0,642				
LDLc										
B2B2	109,1±29,9	105,0±32,9	-3,7	0,761	104,9±29,1	96,4±23,1	-8,1	0,479	0,754	0,490
--/B1	109,1±37,4	89,7±27,4	-17,7	0,0001	114,8±37,3	97,2±43,8	-15,3	0,003	0,306	0,286
*P	0,995	0,115			0,414	0,922				
HDLc										
B2B2	45,7±11,1	53,2±9,0	+16,4	0,088	45,0±15,9	54,6±16,6	+21,3	0,205	0,910	0,818
--/B1	52,1±28,3	54,7±20,3	+4,9	0,490	42,9±11,5	52,3±14,5	+21,9	<0,0001	0,005	0,429
*P	0,175	0,750			0,615	0,640				
VLDLc										
B2B2	25,5±9,4	20,5±8,5	-19,6	0,200	27,9±12,5	18,8±7,4	-32,6	0,086	0,736	0,615
--/B1	28,5±15,6	18,1±10,4	-36,4	<0,0001	32,7±11,5	16,8±6,3	-48,6	<0,0001	0,108	0,119
*P	0,542	0,584			0,375	0,367				
TG										
B2B2	128,0±46,8	102,8±42,9	-19,6	0,195	136,2±62,2	94,8±37,5	-30,3	0,088	0,743	0,643
--/B1	142,9±78,0	87,2±33,2	-38,9	<0,0001	162,0±92,9	84,3±31,6	-47,9	<0,0001	0,137	0,190
*P	0,555	0,306			0,393	0,331				
Glicemia										
B2B2	103,0±21,2	83,8±9,0	-18,6	0,020	101,0±28,1	87,0±9,7	-13,8	0,098	0,859	0,970
--/B1	114,1±55,7	83,1±11,0	-27,1	<0,0001	106,3±35,0	84,8±11,7	-20,3	<0,0001	0,265	0,319
*P	0,224	0,828			0,640	0,831				

*Teste t; P= nível de significância P<0,05; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; M= Média; DP= desvio padrão; Δ%= variação entre as médias; CETP = proteína de transferência de éster de colesterol.

A Tabela 8 apresenta a frequência de perfil bioquímico alterado, com destaque para HDLc, cuja distribuição de valores reduzidos no pré-operatório foi significativamente maior (68%) em pacientes sem colelitíase, portadores de genótipos com pelo menos um alelo B1 (--/B1), comparado ao grupo com colelitíase (38%; P=0,0001).

A análise de regressão logística mostrou a [probabilidade](#) de desenvolver colelitíase considerando presença ou ausência de níveis alterados de perfil bioquímico e as variantes genéticas analisadas. Nesse caso, foi gerada a seguinte fórmula: [logit Y = -0,306806 +0,608607 CT pré -0,710268 VLDLc pré +0,702017 APOE], indicando aumento de chance para desenvolver colelitíase na presença de níveis elevados de CT (pré-operatório) e alelo *APOE*4*, em níveis reduzidos de VLDLc no pré-operatório mostrou proteção.

Tabela 8: Frequência de perfil bioquímico alterado distribuído de acordo com os genótipos do polimorfismo CETP-*Taq I*-B em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase no período pré e pós-operatório acima de oito meses.

Perfil Bioquímico (mg/dL)	Com Colelitíase (N=114)				Sem Colelitíase (N=106)				*P					
	Genotipagem CETP- <i>Taq I</i> B				Genotipagem CETP- <i>Taq I</i> B				axb	axe	bxf	cxd	exf	gxh
	Pré		Pós		Pré ^(c)		Pós ^(d)							
	<i>B2/B2</i> ^(a) (N=10)	<i>-/B1</i> ^(b) (N=87)	<i>B2/B2</i> ^(c) (N=13)	<i>-/B1</i> ^(d) (N=99)	<i>B2/B2</i> ^(e) (N=10)	<i>-/B1</i> ^(f) (N=96)	<i>B2/B2</i> ^(g) (N=10)	<i>-/B1</i> ^(h) (N=96)						
CT>200														
N	4	38	3	11	2	37	1	13	1,000	0,628	0,578	0,207	0,318	1,000
%	40	44	23	11	20	38	10	13						
LDLc ≥130														
N	3	25	2	6	2	28	2	8	1,000	1,000	0,948	0,232	0,098	0,238
%	30	29	15	6	20	29	20	8						
HDLc**														
N	5	33	4	38	7	65	4	45	0,506	0,649	0,0001	0,763	1,000	0,749
%	50	38	31	38	70	68	40	47						
VLDLc ≥30														
N	3	31	2	9	4	46	1	4	1,000	1,000	0,125	0,614	0,745	0,396
%	30	36	15	9	40	48	10	4						
TG ≥150														
N	3	31	2	6	4	45	1	4	1,000	1,000	0,164	0,232	0,749	0,396
%	30	36	15	6	40	47	10	4						
Glicemia ≥100														
N	4	37	1	6	2	43	1	6	1,000	0,628	0,873	0,589	0,184	0,510
%	40	42	8	6	20	45	10	6						

Teste Fisher ou χ^2 ; CT= colesterol total, HDLc= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDLc= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDLc= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG= triglicérides; N= número de indivíduos; *P= nível de significância $P<0,05$; **<50 – feminino e <40 masculino; CETP=proteína de transferência de éster de colesterol.

Antecedentes pessoais e perfil antropométrico

A idade dos pacientes com e sem colelitíase foi semelhante ($46,6 \pm 11,2$ anos e $40,6 \pm 9,7$ anos, respectivamente; $P > 0,05$). O sexo feminino prevaleceu em ambos os grupos ($G1=82\%$; $G2=80\%$; $P > 0,05$; Tabela 9).

O valor de IMC no pré-operatório, em $G1$ ($50,2 \pm 12,1 \text{ kg/m}^2$) e $G2$ ($45,2 \pm 17,7 \text{ kg/m}^2$; $P=0,058$) caracterizou obesidade grau III ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), enquanto no pós-operatório, a redução significativa ($P < 0,0001$) dos valores de IMC em ambos os grupos ($G1 = 33,6 \pm 10,2 \text{ kg/m}^2$; $G2 = 31,3 \pm 8,4 \text{ kg/m}^2$; $P=0,318$), identificou IMC correspondente a obesidade grau I (30 a $34,9 \text{ kg/m}^2$) (Tabela 9). O mesmo ocorreu para circunferência abdominal, com redução significativa de valores em ambos os sexos, em $G1$ e $G2$, quando comparados os valores entre pré e pós-operatório ($P < 0,0001$; Tabela 9).

Em relação às co-morbidades, incluindo hipertensão arterial (HA) e diabetes melito (DM), notou-se no pós-operatório, considerando ambos os grupos, $81,3\%$ dos indivíduos com níveis pressóricos controlados, e $97,8\%$ daqueles com DM apresentaram redução dos níveis glicêmicos ($P < 0,0001$, para ambos; Tabela 9), sem uso de medicamentos após cirurgia bariátrica, independente da presença de colelitíase.

Tabela 9: Antecedentes pessoais e perfil antropométrico no pré e pós-operatório em pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica, com ou sem colelitíase em acompanhamento acima de oito meses.

Variáveis	Com Colelitíase N=114 (G1)				*P(axb)	Sem Colelitíase N=106 (G2)				*P(cxd)
	Pré ^(a)		Pós ^(b)			Pré ^(c)		Pós ^(d)		
<i>Perfil</i>	N	%	N	%		N	%	N	%	
Antropométrico										
Masculino	20	17,5	-	-	-	21	20	-	-	-
Feminino	94	82,5	-	-	-	85	80	-	-	0,796
Idade (M/DP)	46,6	11,2	-	-	-	40,6	9,7	-	-	>0,05
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
IMC ($\geq 30\text{kg/m}^2$)	50,2	12,1	33,6	10,2	<0,0001	47,9	14,2	31,3	8,4	<0,0001
CA - Feminino	129,5	16,8	100,5	14,8	<0,0001	136,9	15,7	103,3	15,6	<0,0001
CA - Masculino	147,6	16,8	118,7	17,7	<0,0001	141,1	15,3	114,5	13,2	<0,0001
Antecedentes										
Pessoais	N	%	N	%		N	%	N	%	
HAS	47	41	9	8	<0,0001	60	57	11	10	<0,0001
Diabetes melito	15	13	0	0	<0,0001	30	28	1	0,9	<0,0001
	Pré-operatório Total (N=220)		Pós-operatório Total (N=220)		**P					
	N	%	N	N						
Com HAS	107	49,0	20	9,0	<0,0001					
Sem HAS	113	51,0	87	81,3						
Com DM	45	20,0	1	0,4	<0,0001					
Sem DM	175	80,0	44	97,8						

*Teste t; P= Nível de significância <0,05. **Análise realizada em toda a amostra, independente da presença de colelitíase (pré e pós operatório) com Teste Fisher ou χ^2 . CA= Cintura Abdominal; IMC= Índice de Massa Corporal;; N= número de indivíduos; M=Média; DP= Desvio Padrão; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica; DM= Diabete Melito.

5. Discussão

No presente estudo os polimorfismos apoE-Hha I e CETP-Taq IB não mostram associação com colelitíase, embora a presença do alelo *APOE*4* e níveis elevados de CT no pré-operatório parecem aumentar a chance de desenvolvimento da doença no pós-operatório tardio de cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade mórbida. Adicionalmente, no grupo com colelitíase, no período pré-operatório, genótipos --/*APOE*4* para apo E e --/B1 para CETP relacionam-se com valores elevados de LDLc e HDLc, respectivamente. No grupo sem colelitíase o alelo B1 também tem relação com aumento dos níveis de HDLc, mas apenas no pós-operatório.

Os resultados ora apresentados para variantes de apo E corroboram estudos em casuísticas finlandesa e japonesa, com distribuição semelhante dos alelos e genótipos para apo E entre indivíduos com e sem colelitíase.^(82,102) Por outro lado, em casuística israelense com colelitíase no pós-operatório de cirurgia bariátrica prevaleceu o genótipo *APOE*3/4* (28,6%), comparado a *APOE*3/3* (3,3%)⁽⁸¹⁾, versus 20% e 12,5%, respectivamente, no presente estudo. Casuísticas espanhola e holandesa também mostraram associação de *APOE*4* com presença de colelitíase.^(79,119) Nesse caso, com freqüência do alelo *APOE*4*, 2 a 7 vezes maior em pacientes com colelitíase comparado à indivíduos sem a doença, indicando o polimorfismo apoE-Hha I como fator de risco para formação de cálculos biliares.^(79,119) Desse modo, há sugestão de

que indivíduos com genótipos *APOE**_/4, submetidos à cirurgia bariátrica, podem se beneficiar com colecistectomia profilática ou terapia com ácido biliar oral. Isso evitaria segundo tempo cirúrgico ou custos com medicamentos devido à presença de colelitíase.⁽⁸¹⁾

Destacaram-se nos indivíduos com obesidade mórbida, ora estudados, valores médios para perfil lipídico no limite de referência, já no pré-operatório, corroborando outros estudos,^(19,29) exceto para VLDLc e TG, com níveis discretamente aumentados nesse período, apenas no grupo sem colelitíase. Por outro lado, valores recomendados de HDLc e VLDLc foram observados preferencialmente no grupo com colelitíase (48%; 70%, respectivamente), comparado com os indivíduos sem a doença (30%; 53%, respectivamente), enquanto outros estudos associam baixas concentrações de HDLc e colelitíase^(19,107) Embora com perfil lipídico já no limite de referência, neste estudo os referidos valores mostraram-se ainda melhores no pós-operatório tardio, com alterações semelhantes em ambos os grupos, exceto para VLDLc, com discreta redução dos valores nos indivíduos sem colelitíase, comparado àqueles com a doença.

Esses resultados corroboram um estudo em população mexicana,⁽¹²⁰⁾ sugerindo que a colelitíase não se associa necessariamente com níveis plasmáticos elevados de colesterol. Por outro lado, esses resultados diferem de outro estudo em casuística brasileira que apresenta níveis elevados de CT, LDLc e TG associados com colelitíase pós gastroplastia tipo y-de Roux, assim como outros estudos experimentais.^(121,122) Além disso, há referência de níveis elevados de CT, além de aumento do índice CT/HDLc, utilizado também para determinar risco de doenças cardiovasculares, em pacientes que

desenvolveram colelitíase após cirurgia bariátrica, em relação àqueles sem cálculos.⁽²⁸⁾ Outros estudos apresentaram níveis alterados de LDLc e VLDLc associados ao desenvolvimento de colelitíase,^(28,123) frações relevantes na concentração do colesterol na bile⁽²⁸⁾. Adicionalmente, níveis elevados de TG são relatados em indivíduos com colelitíase,^(29,124) ou formação de cálculos durante a perda de peso,^(25,28,36,78) embora outros autores não encontraram essa associação.^(123,125, 126) No presente estudo, valores alterados de TG foram observados no período pré-operatório, preferencialmente no grupo sem colelitíase, mas ambos os grupos apresentaram valores reduzidos de TG no pós-operatório.

Nesse contexto, alguns tópicos devem ser considerados. A investigação de colelitíase antes da cirurgia bariátrica parece indicada pela maioria dos cirurgiões. No entanto, ainda é necessário esclarecer qual o tipo de exame mais adequado. A ultrassonografia, método clinicamente usado para diagnosticar doenças biliares, tem suas limitações. Todavia, atualmente, esse exame é o mais aplicado para diagnosticar cálculos na vesícula, considerando as dificuldades e limitações na obtenção de amostras de bile para análise, visando diagnóstico de cálculo na vesícula mais fidedigno⁽¹²⁷⁾.

Além disso, o fator tempo também é relevante, considerando que à medida que o peso estabiliza, diminuem os cálculos na vesícula e alguns desaparecem.^(81,128) Por outro lado, estudo em casuística holandesa mostrou predisposição à reincidência de cálculos biliares após litotripsia, em indivíduos portadores do genótipo *APOE**3/4. Entretanto, os cálculos não surgiram antes de 44 meses.⁽¹²⁸⁾ Nesse caso, o fator tempo parece relevante.

No presente estudo incluíram-se apenas aqueles pacientes com seguimento acima de oito meses. O tempo maior de seguimento talvez refletisse no aumento da casuística com colelitíase, principalmente na presença do alelo *APO*E4*. Desse modo, tendo em vista a possibilidade de redução ou desaparecimento de cálculos biliares, com a estabilização da perda de peso,^(81,119) não seria indicado colecistectomia para indivíduos sem *APOE*4*, embora, ainda, permanecessem propensos à formação de cálculos, mas sem estimativa do tempo.⁽⁸¹⁾

Alterações no metabolismo de lipídios podem aumentar a quantidade de cálculos biliares, afetando as propriedades da bile em vários níveis. Wattchow et al.⁽³¹⁾ foram os primeiros a relacionar ocorrência de colelitíase após gastroplastias em Y de Roux. Posteriormente, vários estudos comprovaram esta relação, com prevalência de 28% a 71%, de acordo com o tempo de surgimento da doença.^(26,33-35) Constata-se em indivíduos com obesidade mórbida freqüência maior de colelitíase, de três a quatro vezes, que na população geral⁽²⁶⁾, com valores entre 21,6% e 45% na obesidade grau III.⁽²⁶⁻²⁸⁾ A propósito, Dittrick et al.⁽¹⁶⁾ observaram alta freqüência de colelitíase (79%) na obesidade mórbida, comparando doenças da vesícula biliar de indivíduos com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e colecistectomia profilática, em relação à vesícula biliar de doadores de órgãos (28%).

Destacam-se, nesse caso, fatores como aumento da captação de lipoproteínas pelo fígado que eleva o fluxo de colesterol secretado pela bile. Nesse contexto, o nível de esterol nos hepatócitos regula a captação de LDL e síntese de colesterol *de novo*, sendo que o fluxo elevado de LDL nos hepatócitos pode reduzir a síntese de ácidos biliares a partir do colesterol

endógeno.⁽¹²⁹⁾ Entretanto, o colesterol biliar é originado principalmente de colesterol livre da HDL.⁽⁸⁷⁾ Interessantemente, neste estudo, pacientes com colelitíase tinham já no pré-operatório valores séricos de HDLc significativamente aumentados, comparado àqueles sem colelitíase, mantendo-se elevados no pós-operatório. Por outro lado, no grupo sem a doença houve acréscimo significativo nos níveis de HDLc, equiparando-se ao grupo com colelitíase. Variações nos níveis de HDLc podem refletir mudanças secundárias no seu metabolismo e, conseqüentemente, alteração de ácidos biliares e cálculos biliares na perda de peso acelerada.^(19,87) Desse modo, torna-se necessário esclarecer a relação entre níveis séricos de HDLc e a formação de cálculos biliares no pós-operatório de cirurgia bariátrica na obesidade mórbida.

É notável a complexidade envolvendo mecanismos bioquímicos e genéticos no metabolismo lipídico e, conseqüentemente, nos processos relacionados, incluindo a síntese, composição e o efeito de ácidos biliares. Neste estudo, a própria gastroplastia com reconstrução em Y de Roux, com desvio da secreção duodenal, em que ocorre diminuição na liberação de colecistoquinina pós-prandial, com conseqüente redução da motilidade vesicular e estase biliar,⁽¹⁹⁾ poderia explicar, em parte, o desenvolvimento de colelitíase.

É possível, ainda, que durante a perda de peso ocorra redução dos níveis de lipídios biliares. Em alguns indivíduos, esse decréscimo é proporcional e a saturação de colesterol mantém-se inalterada. Contudo, em outros, há diminuição da secreção de sais biliares, em relação ao colesterol, resultando na bile hipersaturada. Esse excesso de colesterol comparado aos sais biliares e fosfolipídios é atribuído à mobilização periférica do colesterol.⁽²⁴⁾ Isso foi

comprovado na análise da bile em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica para perda de peso. Nesse caso, pacientes que desenvolveram colelitíase apresentaram aumento da saturação de colesterol na bile, em relação ao grupo sem cálculos biliares. ⁽²⁴⁾

Por outro lado, detectaram-se em casuística holandesa cálculos biliares com e sem colesterol, com padrão similar de lipoproteínas plasmáticas. ⁽¹⁰⁷⁾ Nesse caso, é possível que lipídios sejam transferidos da mucosa da vesícula biliar por lipoproteínas, de modo análogo ao processo na mucosa intestinal, sugerindo associação desse processo com a colelitíase, ⁽¹⁰⁷⁾ sendo que fatores genéticos predisponentes poderiam contribuir para o agravamento da doença.

Neste estudo, a distribuição de variantes para apo E não diferenciou os grupos com e sem colelitíase. No entanto, a análise de regressão logística mostrou o alelo *APOE*4*, além de níveis aumentados de CT no pré-operatório, conferindo maior chance para colelitíase após cirurgia bariátrica. Destaca-se que o acréscimo de CT pode refletir os valores elevados de HDLc e LDLc observados no período pré-operatório particularmente no grupo com colelitíase. Esses indivíduos apresentaram no pré-operatório, maior freqüência de valores alterados de LDLc e genótipos *APOE*_/4*, comparado a *APOE*3/3*. Estes resultados corroboram àqueles observados em casuística espanhola, com prevalência do alelo *APOE*4* no grupo com colelitíase e LDLc elevado. ⁽⁷⁹⁾

Notavelmente, o metabolismo lipídico tem influência de variantes genéticas, ^(102,130) que refletem na homeostase do colesterol no fígado e, conseqüentemente, na suscetibilidade para desenvolvimento de colelitíase. ⁽¹⁰⁸⁾ Nesse contexto, a apo E, estimula a ativação da lipase lipoprotéica, e tem efeito também sobre outras enzimas envolvidas no metabolismo lipídico, como

lipase hepática, e lecitina: colesterol aciltransferase,^(131,132) além da função como ligante na interação de lipoproteínas com receptores celulares específicos responsáveis pela sua captação.^(133,134) Portanto, é determinante no metabolismo de lipoproteínas, modulando o fluxo do colesterol para os hepatócitos e a síntese de colesterol hepático e biliar,^(42,70) o que pode refletir na formação de cálculos de colesterol biliar.

A associação entre colesterol na vesícula biliar e apo E foi sugerida primeiramente em estudo finlandês, mesmo diante da frequência semelhante de *APOE*4* em pacientes com ou sem colelitíase⁽¹⁰²⁾, como também mostrado no presente estudo. Nesse caso, destacou-se a *APOE*4* e sua relação com o aumento de colesterol contido nos cálculos biliares e a formação de cristais de colesterol na vesícula biliar,⁽¹⁰²⁾ cuja análise inviável neste estudo, tornou-se uma limitação no seu delineamento.

Reconhecidamente, as diferenças estruturais entre as isoformas da apo E determinam sua afinidade pelos receptores hepáticos. Isso interfere na remoção de TG plasmático e na conversão de VLDL a LDL,^(135,136) tendo em vista que remanescentes de quilomícrons e VLDL têm apo E como ligante aos receptores hepáticos.^(137, 138) Nesse caso, portadores de *APOE*4* apresentam metabolismo mais rápido dessas partículas lipoprotéicas, considerando sua maior afinidade pelo receptor LDL, com rápida entrega de colesterol e triglicérides para o fígado, comparado àqueles com apo E2 ou apo E3.^(139,140)

Nos hepatócitos o colesterol tem diferentes destinos, incluindo incorporação nas membranas, conversão em éster de colesterol ou ácidos biliares ou, ainda, secreção direta para a bile.⁽¹⁴¹⁾ Nesse contexto, o aumento da captação hepática do colesterol absorvido do intestino e a maior secreção

de colesterol biliar, na presença de apo E4 poderiam predispor a formação de cálculos na bile.⁽⁷⁹⁾ Isso decorre da saturação dos receptores hepáticos, com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos elevados de LDLc, que se tornam exacerbados à medida em que maior concentração de remanescentes de VLDL são convertidos em LDL.⁽¹⁴²⁾ A propósito, no presente estudo, o grupo sem colelitíase mostrou para o genótipo *APOE3/3* redução significativa nos níveis de LDLc nos pós-operatório, o que não ocorreu na presença de *APOE*4*.

Estudos avaliando secreção de lipídios biliares e formação de cálculo biliares em modelos animais apoE-*Knockout*, submetidos a dieta rica em colesterol, mostraram aumento na secreção de colesterol biliar e formação de cristais lipídicos.⁽¹³⁵⁾ Nesse caso, confirma-se a expressão de apo E como importante fator regulatório para secreção biliar, assim como formação de cálculo biliar em modelos animais com dieta hipercolesterolêmica.⁽¹⁴³⁾ Desse modo, a dieta alimentar, embora não avaliada no presente estudo, deve ser também considerada.

A propósito, a apo E estimula a ação da lipase lipoprotéica ⁽¹⁴⁴⁾ e pode influenciar também o aumento dos níveis de HDLc e redução dos níveis de TG, sendo que o alelo *APOE*4* associa-se a catabolismo mais rápido de lipoproteínas ricas em TG, representadas por quilomícrons e VLDL.^(139,140) Nesse caso, há evidência da transferência de componentes da superfície dessas partículas para HDL durante a hidrólise de TG pela lipase lipoprotéica.

A lipólise de lipoproteínas ricas em TG gera um excesso dos componentes de sua superfície representados por proteínas, colesterol livre e fosfolipídios, que podem contribuir para a formação de novas partículas de HDL na circulação⁽¹³⁸⁾. No entanto, neste estudo, o alelo *APOE*4* mostrou relação

com decréscimo nos níveis de HDLc no grupo sem colelitíase, comparado ao genótipo *APOE3/3*, tanto no pré como pós-operatório. No grupo com colelitíase os níveis séricos de HDLc mostraram-se significativamente mais elevados que naquele sem a doença, mas sem relação com as variantes da apo E, sugerindo que outras variáveis podem influenciar os níveis séricos de HDLc.

Reconhecidamente, também a apo E endógena hepática tem efeito no catabolismo de lipoproteínas como LDL e HDL. Nesse caso, o modelo secreção-captura da apo E propõe que o complexo hepático apo E-proteoglicano direciona lipoproteínas ricas em TG para o receptor LRP⁽¹⁴⁵⁾. Além disso, esse complexo aumenta a remoção/degradação endocítica lisossômica de LDL e HDL,⁽¹⁴⁶⁾ disponibilizando colesterol para os hepatócitos, cujo excesso pode refletir na formação de cálculos biliares. Nesse contexto, é possível que níveis aumentados de HDLc, contribuam para o desenvolvimento de colelitíase no pós-operatório de indivíduos com obesidade mórbida submetidos a cirurgia bariátrica. Desse modo, o perfil da casuística, incluindo a variação do peso e o tempo relacionado, além de outros fatores genéticos e ambientais, pode refletir em respostas distintas quanto ao metabolismo de lipídios, o que deve ser investigado.

Ainda, nas células hepáticas a apo E, além de ambos os receptores, pode se ligar também ao sítio de ligação de lipoproteína (LBS = *lipoprotein binding site*)⁽¹⁴⁷⁾, que media, no entanto, a remoção seletiva de éster de colesterol, portanto, sem a internalização completa da lipoproteína. A propósito, o LBS apresenta características em comum com o receptor *scavenger* classe B tipo I (SR-BI), identificado em roedores e em humanos como membro da família do receptor CD36 e LIMPII-*analogous-1* (CLA-1).⁽¹⁴⁸⁾

Nesse contexto, a apo E parece ser um elemento de destaque também na remoção hepática de HDLc, via SR-BI. Esse receptor é expresso no fígado e tecidos esteroideogênicos, sendo reconhecido como mediador na remoção seletiva de éster de colesterol da HDL pelas células,⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾ como também de colesterol livre, e facilitar a secreção de colesterol na bile⁽¹⁵²⁾. Desse modo, a super expressão de SR-BI resulta em níveis reduzidos de éster de colesterol de HDL e acréscimo no conteúdo de colesterol biliar, tendo em vista o aumento de sua remoção no fígado^(153,154). Por outro lado, camundongos transgênicos com expressão atenuada de SR-BI, devido mutação no gene alvo (SR-BIatt), mostram níveis aumentados de HDL como resultado do decréscimo de sua remoção seletiva no fígado⁽¹⁵¹⁾. Assim, o receptor SR-BI, pela sua influência nos níveis de HDL, poderia participar também de mecanismos relacionados com o desenvolvimento de colelitíase, o que deve ser investigado em estudos prospectivos.

Este estudo avaliou também variantes de CETP, cujo efeito no catabolismo de HDL⁽⁸⁷⁾ é determinante nos níveis plasmáticos de HDLc na população geral.^(92,98) Os dados ora apresentados mostram variações nos níveis de HDLc, além de CT, LDLc, VLDLc e TG relacionadas com o polimorfismo CETP-Taq IB. Nesse caso, a presença do alelo B1 influenciou na redução dos níveis de CT, LDLc, VLDLc e TG no pós-operatório em ambos os grupos, além de glicemia também naquele sem colelitíase, enquanto portadores do genótipo B2B2 mostraram valores semelhantes entre os períodos pré e pós-operatório.

A presença do alelo B1 (--/B1) relacionou-se, ainda, com níveis séricos elevados de HDLc nos grupos com e sem colelitíase, em dois momentos

distintos. Isso ocorreu no pós-operatório de pacientes sem colelitíase, comparado ao seu pré-operatório. Além disso, aqueles com colelitíase, mostraram valores elevados de HDLc no pré-operatório, quando comparado ao grupo sem colelitíase no mesmo período. No entanto, em população normal, é o genótipo B2B2 que se associa a altos níveis de HDLc e atividade reduzida de CETP.^(155,156) De fato, no presente estudo, acréscimo de HDLc foi observado no pós-operatório do grupo com colelitíase, preferencialmente em portadores do genótipo B2B2 (16,4%), quando comparado a genótipos --/B1(4,9%), enquanto aqueles sem colelitíase mostraram aumento de 21% para HDLc, em ambos os genótipos.

Reconhecidamente, variantes genéticas de CETP influenciam nos níveis de HDLc,^(114,157) cuja redução associa-se a risco e progressão para colelitíase e câncer de vesícula biliar relacionados a obesidade e alteração no metabolismo de HDL.⁽¹¹⁴⁾ No presente estudo, embora o grupo com colelitíase não apresentasse redução nos níveis de HDLc no pós-operatório, notou-se nos homozigotos para B1 acréscimo discreto nos níveis de HDLc (6%), enquanto no grupo sem colelitíase o aumento foi de 25,7%. Além disso, o grupo com colelitíase manteve no pós-operatório valores de HDLc semelhantes àqueles do pré-operatório. Ressalta-se que ambos os grupos tinham a mesma faixa etária e prevalência do sexo feminino.

Embora a atividade plasmática de CETP seja o maior regulador da concentração de HDLc no plasma,⁽¹⁵⁶⁾ o polimorfismo para CETP associa-se às diferenças nos níveis plasmáticos de HDLc,⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾ sujeitas também a outros fatores genéticos e ambientais. Nesse contexto, destaca-se a influência do polimorfismo da apo E na resposta de CETP plasmático, interferindo na

distribuição das subclasses de HDL no plasma⁽¹⁶⁰⁾. Nesse caso, o genótipo da apo E e a alteração plasmática de CETP parecem explicar 40% da variação observada nos níveis de HDLc⁽¹⁶⁰⁾. Desse modo, no presente estudo, embora a combinação entre os polimorfismos apoE-*Hha* I e CETP-*Taq* IB mostrou semelhança na distribuição entre os grupos, é possível que sua relação com o perfil lipídico identifique subgrupos, o que deve ser avaliado em casuística mais numerosa.

A relação entre colelitíase, obesidade e perda de peso está bem estabelecida em diversos estudos.^(87,130,159) Porém, ainda são escassos os estudos que procuram determinar os fatores preditivos diretamente relacionados ao desenvolvimento de cálculos de colesterol em pacientes submetidos à perda de peso, principalmente em relação a fatores genéticos e ambientais relacionados a metabolismo e síntese de lipídios.

Referências Bibliográficas

1. Fandiño J, Benchimol AK, Coutinho WF, Appolinário JC. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. Rev Psiq RG Sul 2004;26.
2. World Health Organization. Site consultado em 24/12/2010 (<http://who.int>).
3. [Garrett JR](#), [McNolty LA](#). Bariatric surgery and the social character of the obesity epidemic. [Am J Bioeth](#) 2010;10:20-2.
4. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery world wide 2003. Obes Surg 2004;14:1157-64.

5. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 28;373:1083-96.
6. Moura EC, Claro RM. Estimates of obesity trends in Brazil, 2006-2009. *Int J Public Health*. 2012;57(1):127-33.
7. Geloneze B, Mancini MC, Coutinho W. Obesity: knowledge, care, and commitment, but not yet cure. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53/2.
8. Mohan S, Tan J, Gorantla S, Ahmed L, Park CM. Early Improvement in Albuminuria in Non-diabetic Patients after Roux-en-Y Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2012;22(3):375-80.
9. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157-69.
10. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012 Feb;36(2):286-94.
11. Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care* 2005;28:475-80.
12. Malherbe V, Badaoui A, Huybrecht H, De Ronde T, Michel L, Rosière A, et al. Management of common bile duct stone late after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for obesity. *Acta Chir Belg* 2009;109(6):820-3.
13. Bessesen DH. Update on Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2027–2034.
14. Baxter J. The place of bariatric surgery in the new decade. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010;71(6):304-5.

15. Santos LM, de Oliveira IV, Peters LR, Conde WL. Trends in morbid obesity and in bariatric surgeries covered by the Brazilian public health system. *Obes Surg* 2010;20(7):943-8.
16. Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:238-42.
17. Consenso Latino Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:21-67.
18. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS) *Obes Surg* 1998;8:487-99
19. Desbeaux A, Hec F, Andrieux S, Fayard A, Bresson R, Pruvot MH, Mulliez E. et al. Risk of biliary complications in bariatric surgery. *J Visc Surg* 2010;147(4):e217-20.
20. Sari R, Balci MK, Coban E, Karayalcin U. Sonographic evaluation of gallbladder volume and ejection fraction in obese women without gallstones. *J Clin Ultrasound* 2003;31:352-7.
21. Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci* 2004 ;49(1):9-16.
22. O'Brien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138:908-12.
23. Torres OMJ, Barbosa ES, Pantoja PB, Diniz MCS, Silva JRS, Czezko NG. Prevalência ultra-sonográfica de litíase biliar em pacientes ambulatoriais. *Rev Col Bras Cir* 2005;32:47-9.

24. Zapata R, Severín C, Manríquez M, Valdivieso V. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss. *Dig Dis Sci* 2000;45:421-8.
25. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029-35.
26. Schiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JH, Brewer WH, Moore EW. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:153-8.
27. Sreenarasimhaiah J. Prevention or Surgical Treatment of Gallstones in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery for Obesity. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:99-104.
28. Taha MIA, Freitas Jr. WR, Puglia CR, Lacombe A, Malheiros CA. Fatores preditivos de colelitíase em obesos mórbidos após gastroplastia em y de Roux. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(6): 430-4.
29. Smelt AHM. Triglycerides and gallstone formation. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1625–1631.
30. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willet WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-8.
31. Wattchow DA, Hall JC, Whiting MJ, Bradley B, Iannos J, Watts JM. Prevalence and treatment of gallstones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J* 1983;286:763.
32. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985;149:551-7.

33. Schmidt JH, Hocking MP, Rout WR, Woodward ER. The case for prophylactic cholecystectomy concomitant with gastric restriction for morbid obesity. *Am Surg* 1988; 54:269-72.
34. Surgeman HJ, Brewer WH, Shiffman ML. A Multicenter, placebo controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstones formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995;169:91-7.
35. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102:50-6.
36. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(12):1347-52.
37. Gebhard LR, Prigge WF, Ansel HJ. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544-8.
38. Mason EE, Renquist KE. Gallbladder management in obesity surgery. *Obes Surg.* 2002;12:222-9.
39. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss. A randomized double-blind placebo: controlled trial. *Ann Surg.* 2003;238:697-02.
40. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
41. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* 1999; 63 (4): 301-310.

42. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240(4852):622-30.
43. Dergunov AD, Rosseneu M. The significance of apolipoprotein E structure to the metabolism of plasma triglyceride-rich lipoprotein. *J Biol Chem* 1994; 375: 485-495.
44. Poledne R, Hubáček JA, Staněk V, Aschermann M, Matoušková J, Veselka J, Widimský P, et al. Why we are not able to find the coronary heart disease gene - apoE as an example. *Folia Biol (Praha)* 2010;56(5):218-22.
45. Brown MS, Goldstein JL. Are receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis? *Science* 1986; 232: 34-47.
46. Beisegel U, Webwr W, Iherke G, Stanley KK. The LDL receptor-related protein. LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 1989; 341: 162-164.
47. Baptista R, Rebelo M, Decq-Mota J, Dias P, Monteiro P, Providência LA, Silva JM. Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy. *Lipids in Health and Disease* 2011;10:48.
48. Hixson JE. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1237-44.
49. Tiret L, de Knijff P, Menzel HJ, Ehnholm C, Nicaud V, Havekes LM. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. *European*

Atherosclerosis Research Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14(10):1617-24.

50. Stengård JH, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF. Genotypes with the apolipoprotein epsilon4 allele are predictors of coronary heart disease mortality in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Hum Genet* 1996;97(5):677-84.
51. Otta MI, Cavalli SA, Hirata RDC, Lottenberg S, Quintao E, Hirata MH (1996). Apolipoprotein E genotype frequencies in hypercholesterolemic and diabetic individuals. *Clin Chem* 1996;42(supl):S297.
52. Cavalli SA, Otta MI, Hirata RDC, Nguyen NY, Hirata MH. Apolipoprotein E genotyping in Brazilian normolipidemic individuals. *Clin Chem* 1996;42(supl):S298.
53. McCarron MO, Weir CJ, Muir KW, Hoffmann KL, Graffagnino C, Nicoll JA, et al. Effect of apolipoprotein E genotype on in-hospital mortality following intracerebral haemorrhage. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (2): 106-109.
54. Kim JS, Han SR, Chung SW, Kim BS, Lee KS, Kim YI, et al. The apolipoprotein E epsilon4 haplotype is an important predictor for recurrence in ischemic cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* 2003;206(1): 31-37.
55. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (2): 195-204.

56. Liberopoulos E, Siamopoulos K, Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43 (2): 223-233.
57. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697-699.
58. Roses AD. The role of apolipoprotein E – 4 in Alzheimer's disease. *Am Acad Neur* 1994; 6: 124-1 – 124-16.
59. Souza DR, Nakachima L, Biagioni RB, Nakazone MA, Pinhel MA, Trindade DM, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(2):189-97.
60. Harris FM, Tesseur I, Brecht WJ, Xu Q, Mullendorff K, Chang S, et al. Astroglial regulation of apolipoprotein E expression in neuronal cells: Implications for Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2004; 279 (5): 3862-3868.
61. Takao M, Amano T. Vascular factor of Alzheimer disease. *Nippon Rinsho* 2004; 62 Suppl: 56-60.
62. Pinhel MA, Nakazone MA, Cação JC, Piteri RC, Dantas RT, A Tognola W, Souza DR et al. Glutathione S-transferase variants increase susceptibility for late-onset Alzheimer's disease: association study and relationship with apolipoprotein E epsilon4 allele. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:439,445.
63. Smith M, Van der Kooji-Meijis E, Frants RR, Havekes L, Klasen EC. Apolipoprotein gene cluster on chromosome 19. Definite localization of the APOC2 gene and the polymorphic Hha I site associated with type III hyperlipoproteinemia. *Hum Genet* 1988; 78: 90-93.

64. Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of lipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* 1977; 269: 604-607.
65. Utermann G, Steinmetz A, Weber W. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum Genet* 1982; 60: 344-351.
66. Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *Am J Hum Genet* 1981; 33: 11-34.
67. Ruiz J, Kouivaskaia D, Migliorini M, Robinson S, Saenko EL, Gorlatova N, Li D, et al. The apoE isoform binding properties of the VLDL receptor reveal marked differences from LRP and the LDL receptor. *J Lipid Res* 2005;46(8):1721-31.
68. Hixson JP, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J L Res.* 1990;31: 545-548.
69. Goedert M, Strittmatter WJ, Roses AD. Risky apolipoprotein in brain. *Nature* 1994; 372: 45-46.
70. Kolovou GD, Daskalova DCh, Hatzivassiliou M, Yiannakouris N, Pilatis ND, Elisaf M, et al. The epsilon 2 and 4 alleles of apolipoprotein E and ischemic vascular events in the Greek population--implications for the interpretation of similar studies. *Angiology* 2003; 54 (1): 51-58.
71. Tsunoda K, Harihara S, Dashnyam B, Semjidmaa D, Yamaguchi Y, Tanabe Y, Sakai N, Sato A, Sato K. Apolipoprotein E and H polymorphisms in Mongolian Buryat: allele frequencies and relationship with plasma lipid levels. *Hum Biol* 2002;74(5):659-71.

72. Wu LH, Wu JT, Hopkins P. Apolipoprotein E: laboratory determinations and clinical significance. In: Rifai N, Warnick GH, Dominiczak MH. Handbook of lipoprotein testing. Washington: AACCC Press; 1997;598.
73. Waterworth DM, Ricketts SL, Song K, Chen L, Zhao JH, Ripatti S, Aulchenko YS, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(11):2264-76.
74. Addante F, Sancarlo D, Copetti M. Effect of obesity, serum lipoproteins, and apolipoprotein e genotypes on mortality in hospitalized elderly patients. *Rejuvenation Res* 2011;14(2):111-8.
75. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507-37.
76. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir S. An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology* 1983;84:242-6.
77. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970;283:1358-64.
78. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-9.
79. Bertomeu A, Ros E, Zambo D, Vela M, Perez-Ayuso RM, Targarona E, et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones *gastroenterology* 1996;111:1603-1610.
80. Fisher CA, Narayanaswami V, Ryan RO. The lipid-associated conformation of the low density lipoprotein receptor binding domain of human apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2000;275(43):33601-6.

81. Abu Abeid S, Szold A, Gavert N. Apolipoprotein-E genotype and the risk of developing cholelithiasis following bariatric surgery: a clue to prevention of routine prophylactic cholecystectomy. *Obes Surg* 2002;12:354-7.
82. Hasegawa K, Terada S, Kubota K, Itakura H, Imamura H, Ohnishi S, et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1605-9.
83. Boland LL, Folsom AR, Boerwinkle E. Apolipoprotein E genotype and gallbladder disease risk in a large population-based cohort. *Ann Epidemiol* 2006;16:763-9.
84. Grigor'eva IN, Nikitenko TM, Shakhtshneider EV, Kulikov IV, Voevoda MI, et al. APOE gene polymorphism and lithogenicity of the bile in the women with cholelithiasis. *Eksp Klin Gastroenterol* 2009;(8):56-60.
85. van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP, Stoelwinder B, Schmidt YM, Willekens FL. Bile concentration is a key factor for nucleation of cholesterol crystals and cholesterol saturation index in gallbladder bile of gallstone patients. *Hepatology* 1990;11:1-6.
86. Groen AK, Stout JP, Drapers JA, Hoek FJ, Grijm R, Tytgat GN. Cholesterol nucleation-influencing activity in T-tube bile. *Hepatology* 1988;8:347-52.
87. Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res* 2010;51(8):2405-12.

88. Yamada T, Kawata M, Arai H, Fukasawa M, Inoue K, Sato T. Astroglial localization of cholesteryl ester transfer protein in normal and Alzheimer's disease brain tissues. *Acta Neuropathol* 1995;90(6):633-6.
89. Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer β -amyloid precursor protein depends on lipids rafts. *The Journal Cell Biology* 2003; 160:113-123.
90. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC, Liu H III, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 1994;126:88-94.
91. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen Malhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BJM* 2001;322:1447-1451.
92. Junyent M, Lee YC, Smith CE, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Straka RJ, et al. The effect of a novel intergenic polymorphism (rs11774572) on HDL-cholesterol concentrations depends on TaqIB polymorphism in the cholesterol ester transfer protein gene. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):34-40.
93. Puglielli L, Konopka G, Pack-Chung E, Ingano LA, Berezovska O, Hyman BT, Chang TY, Tanzi RE, Kovasc DM. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the geration of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol* 2001;3:908-912.
94. Kerkx AH, Tank MW, Kastelein JJ, Molhuizen HO, Jukema JW, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA. Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C \rightarrow A polymorphism and a novel promoter variant are

independently associated with CETP concentration. *Hum Mol Genet* 2003;12:111-123.

95. Knoblauch H, Bauerfeind A, Krahenbuhl C, Daury A, Rohde K, Bejanin S, Essioux L, Schuster H, Luft FC, Reich JG. Common haplotypes in five genes influence genetic variance of LDL and HDL cholesterol in the general population. *Hum Mol Genet* 2002;11:1477-1485.
96. Zhu H, Gopalraj RK, Kelly JF, Bennett BA, Estus S. Lack of genetic association of cholesteryl ester transfer protein polymorphism late onset Alzheimer's disease. *Neuros Lett* 2005;381:36-41.
97. Cuchel M, Wolfe ML, deLemos AS, Rader DJ. The frequency of the cholesteryl ester transfer protein-Taql B2 allele is lower in African Americans than in Caucasians. *Atherosclerosis* 2002;163:169-174.
98. Sorli JV, Corella D, Frances F, Ramirez JB, Gonzalez JI, Guillen M, et al. The effect of the APOE polymorphism on HDLC concentrations depends on the cholesterol ester transfer protein gene variation in a Southern European population. *Clin Chim Acta* 2006;366:196-203.
99. Corella D, Saiz C, Guillen M, Portoles O, Mulet F, Gonzalez JI, et al. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis* 2000;152:367-76.
100. Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. Increased plasma cholesteryl ester transfer activity in obese children. *Atherosclerosis* 1997;129: 53–58.
101. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Association between HDL-cholesterol and the Taq1B polymorphism in the cholesterol ester transfer protein gene in obese women. *Atherosclerosis* 2002; 162:419–424.

102. Juvonen T, Kervinen K, Kairaluoma MI. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology* 1993;104:1806-13.
103. Zhang M, Xiao L, Lin Q. Polymorphism at cholesteryl ester transfer protein gene loci in patients with gallstone. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999;30:68-71.
104. Figge A, Matern S, Lammert F. Molecular genetics of cholesterol cholelithiasis: identification of human and murine gallstone genes *Z Gastroenterol* 2002;40:425-32.
105. Petitti DB, Friedman CD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;23:1396-1398.
106. Scragg, RKR, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case control study. *Br Med J* 1984;289:521-525.
107. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990;99: 843-849.
108. Dixit M, Choudhuri G, Mittal B. Association of lipoprotein receptor, receptor-associated protein, and metabolizing enzyme gene polymorphisms with gallstone disease: A case-control study. *Hepatology Research* 2006; 36: 61-69.
109. Tenkanen H, Koshinen P, Kontula K. Polymorphisms of the gene encoding cholesterol ester transfer protein and serum lipoprotein levels in subjects with and without coronary heart disease. *Hum Genet* 1991;87:574-8.
110. Boekholdt SM, Thompson JF. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res* 2003;44:1080-93.

111. [Pena SD](#), [Bastos-Rodrigues L](#), [Pimenta JR](#), [Bydlowski SP](#). DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. [Braz J Med Biol Res](#). 2009;42(10):870-6.
112. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Site consultado em 24/12/2010 - (<http://www.sbcbm.org.br>).
113. Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Machado MO, Hirata RD. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem* 1998;44:1748-50.
114. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Brusckhe AV, Lie KI, Kastelein JJ. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 86-93.
115. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007;88: Supl.I.
116. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: Diagnóstico, Classificação e Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. SBD 2006.
117. Organização Mundial de Saúde. I Consenso Latino Americano em Obesidade. Rio de Janeiro, Brasil, 1998.
118. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005;84 (supl.I): 8
119. Portincasa P, van Erpecum KJ, van De Meeberg PC, Dallinga-Thie GM, de Bruin TW, van Berge-Henegouwen GP. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of

- recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology* 1996;24:580-7.
120. Méndez-Sánchez N, Tanimoto MA, Cobos E, Roldán-Valadez E, Uribe M. Cholesterolosis Is Not Associated With High Cholesterol Levels in Patients With and Without Gallstone Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1997;25(3):518-521.
 121. Hayes KC, Khosla P, Pronczuk A. Diet-induced type IV-like hyperlipidemia and increased body weight are associated with cholesterol gallstones in hamsters. *Lipids* 1991;26(9):729–35.
 122. Zhao JC, Xiao LJ, Zhu H. Changes of lipid metabolism in plasma, liver and bile during cholesterol gallstone formation in rabbit model. *World J Gastroenterol* 1998;4(4):337–9.
 123. Halldestam EK & Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *British Journal of Surgery* 2009;96:1315–1322.
 124. Brasca AP, Pezzotto SM, Berli D, Villavicencio R, Fay O, Gianguzzo MP et al. Epidemiology of gallstone disease in Argentina: prevalences in the general population and European descendants. *Dig Dis Sci* 2000;45: 2392–2398.
 125. Borch K, Jonsson KA, Zdolsek JM, Halldestam I, Kullman E. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population sample. Relations to occupation, childbirth, health status, life style, medications, and blood lipids. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1219–1225.
 126. Halldestam EK & Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *British Journal of Surgery* 2009;96:1315–1322.

127. Ko CW, Beresford SA, Alderman B. Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(1):18–23.
128. Venneman NG, vanBerge-Henegouwen GP, Portincasa P, Stolk MF, Vos A, Plaisier PW, van Erpecum KJ et al. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001;35(1):10-6.
129. Xiao C, Watanabe T, Zhang Y, Trigatti B, Szeto L, Connelly PW, et al. Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: a mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Circ Res* 2008;103(2):159-66.
130. Báez S, Yasuo Tsuchiya, Alfonso Calvo. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. *World J Gastroenterol* 2010;21:372-378.
131. Thuren T, Sisson P, Waite M. Activation of hepatic lipase catalyzed phosphatidylcholine hydrolysis by apolipoprotein E. *Biochim Biophys Acta* 1991;1083(2):217-20.
132. Thuren T, Weisgraber KH, Sisson P, Waite M. Role of apolipoprotein E in hepatic lipase catalyzed hydrolysis of phospholipids in high-density lipoproteins. *Biochemistry* 1992;31(8):2332-8.
133. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8(1):1-21.
134. Dergunov AD, Rosseneu M. The significance of apolipoprotein E structure to the metabolism of plasma triglyceride-rich lipoproteins. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994;375(8):485-95.
135. Siest G, Schlenck A, Starck M, Vincent-Viry M, Schiele F, Visvikis S. Apolipoprotein E: laboratory determinations and clinical interest. In: Rifai N,

- Warnick GR, Dominiczak MH, editores. Handbook of lipoprotein testing. 2nd ed.. Washington: AACCC Press 2000;p.401-40.
136. Ehnholm C, Mahley RW, Chappell DA, Weisgraber KH, Ludwig E, Witztum JL. Role of apolipoprotein E in the lipolytic conversion of beta-very low density lipoproteins to low density lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81(17):5566-70.
 137. Herz J. The LDL-receptor related protein: portrait of a multifunctional receptor. Curr Opin Lipidol 1993;4:107-13.
 138. Havel RJ. Determination and clinical significance of triglyceride-rich lipoprotein remnants. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, editors. Handbook of lipoprotein testing. 2nd ed. Washington: AACCC Press 2000; p.565-80.
 139. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Atherosclerosis 1988;8:1-21.
 140. Mamotte CD, Sturm M, Foo JI, van Bockxmeer FM, Taylor RR. Comparison of the LDL-receptor binding of VLDL and LDL from apoE4 and apoE3 homozygotes. Am J Physiol 1999;276(3):E553-7.
 141. Dietschy JM, Woollett LA, Spady DK. The interaction of dietary cholesterol and specific fatty acids in the regulation of LDL receptor activity and plasma LDL-cholesterol concentrations. Ann N Y Acad Sci 1993;676:11-26.
 142. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E J Clin Invest 1987;80:1571-5.
 143. Amigo L, Quiñones V, Mardones P, Zanlungo S, Miquel JF, Nervi F, Rigotti A. Impaired biliary cholesterol secretion and decreased gallstone formation in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-cholesterol diet. Gastroenterology 2000;118:772-9.

144. Björkegren J, Hamsten A, Milne RW, Karpe F. Alterations of VLDL composition during alimentary lipemia. *J Lipid Res* 1997;38(2):301-14.
145. Ji ZS, Fazio S, Lee YL, Mahley RW. Secretion-capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 1994;269(4):2764-72.
146. Ji ZS, Dichek HL, Miranda RD, Mahley RW. Heparan sulfate proteoglycans participate in hepatic lipase and apolipoprotein E-mediated binding and uptake of plasma lipoproteins, including high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1997;272(50):31285-92.
147. Brisette L, Roach PD, Noël SP. The effects of liposome-reconstituted apolipoproteins on the binding of rat intermediate density lipoproteins to rat liver membranes. *J Biol Chem* 1986;261(25):11631-8.
148. Murao K, Terpstra V, Green SR, Kondratenko N, Steinberg D, Quehenberger O. Characterization of CLA-1, a human homologue of rodent scavenger receptor BI, as a receptor for high density lipoprotein and apoptotic thymocytes. *J Biol Chem* 1997;272(28):17551-7.
149. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271(5248):518-20.
150. Temel RE, Trigatti B, DeMattos RB, Azhar S, Krieger M, Williams DL. Scavenger receptor class B, type I (SR-BI) is the major route for the delivery of high density lipoprotein cholesterol to the steroidogenic

pathway in cultured mouse adrenocortical cells. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(25):13600-5.

151. Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, Rayburn H, Herz J, Krieger M. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(23):12610-5.
152. Ji Y, Wang N, Ramakrishnan R, Sehayek E, Huszar D, Breslow JL, et al. Hepatic scavenger receptor BI promotes rapid clearance of high density lipoprotein free cholesterol and its transport into bile. J Biol Chem 1999;274(47):33398-402.
153. Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, Iqbal SN, Edelman ER, Krieger M. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. Nature 1997;387(6631):414-7.
154. Sehayek E, Ono JG, Shefer S, Nguyen LB, Wang N, Batta AK, et al. Biliary cholesterol excretion: a novel mechanism that regulates dietary cholesterol absorption. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(17):10194-9.
155. Ordovas JM. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): should we be measuring them? Clin Chem Lab Med 2000;38(10):945-9.
156. Schaefer EJ, Asztalos BF. Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol, Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein, and Heart Disease Risk Reduction. Am J Cardiol 2007;100[suppl]:25N–31N.

157. Huang Y, Wu Y, Liu R, Fan P, Zhang J, Wang F, Luo X, Liu Y, Liu B, Bai H. Differential effect of ATP binding cassette transporter A1 R219K and cholesteryl ester transfer protein Taq1B genotypes on HDL-C levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects. *Acta Cardiol* 2011;66(2):231-7.
158. van Acker BAC, Botma GJ, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA, Dallinga-Thie G, Sijbrands EJG, et al. High HDL cholesterol does not protect against coronary artery disease when associated with combined cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene variants. *Atherosclerosis* 2008; 200:161–167.
159. Kashani Farid MA, Azizi F, Hedayati M, Daneshpour MS, Shamshiri AR, Siassi F. Association between CETP Taq1B and LIPC -514C/T polymorphisms with the serum lipid levels in a group of Tehran's population: a cross sectional study. *Lipids in Health and Disease* 2010;9:96(1-19).

Martin LJ, Connelly PW, Nanchoo D, Wood N, Zhang ZJ, Maguire G, et al. Cholesteryl ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 1993;34(3):43

TERMO DE ESCLARECIMENTO LIVRE E PÓS-ESCLARECIDO

1) Dados de identificação do paciente

Nome:.....

.....

Documento de Identidade:.....

Sexo:.....

Data de Nascimento:...../...../.....

Prontuário:.....

Endereço:.....

.....

Bairro:.....Cidade:.....Estado:.....

.....

CEP:.....Telefone:

(.....).....

2) Dados sobre a pesquisa científica:

Título do projeto: **“Apolipoproteína E como Fator de Risco para Colelitíase Após Cirurgia Bariátrica na Obesidade Mórbida”**

Pesquisador: Profa Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Endereço: Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416

Telefone para contato: (17) 3201 5864

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa intitulada: “Apolipoproteína E como Fator de Risco para Colelitíase Após Cirurgia Bariátrica na Obesidade Mórbida”. Este projeto é coordenado pela Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza. Sua participação consiste em doar uma amostra de sangue para realização de exames bioquímicos de rotina da mesma forma que ocorre nos exames pedidos no ambulatório. Você será atendido no ambulatório de Cirurgia da FUNFARME e fará um exame genético. Os riscos são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, uma mancha arroxeadada que desaparece em poucos dias. No caso de anormalidades nos exames você será comunicado e orientado para tratamento, se necessário. Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado, nem a origem das informações que você fornecer. Durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário, entrar em contato pelo telefone (17) 3201-5864, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Você não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201-5700 (ramal 5813), com o Prof. Antônio Carlos Pires

Data:...../...../.....

Pesquisador responsável

Assinatura do paciente

Artigo Publicado: Obes Surg. 2012 Jan 21. [Epub ahead of print]

Effect of Genetic Variants Related to Lipid Metabolism as Risk Factors for Cholelithiasis After Bariatric Surgery in Brazilian Population.

Pinheiro-Júnior S, Pinhel MA, Nakazone MA, Pinheiro A, Amorim GF, Florim GM, Mazeti CM, Gregório ML, Moschetta MG, Brito GB, Brienze SL, Nonino CB, Brandão AC, Souza DR.