

# Princípios em Farmácia 2



**Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)**

**Atena**  
Editora  
Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)

# Princípios em Farmácia 2

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Rafael Sandrini Filho  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

#### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
P957	Princípios em farmácia 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha, Maria Vitória Laurindo. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Princípios em Farmácia; v. 2)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-509-9 DOI 10.22533/at.ed.099190208  1. Farmácia. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Laurindo, Maria Vitória. IV. Série.  CDD 615
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A obra “Princípios da Farmácia 2” consiste de uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 9 capítulos, a qual apresenta contribuições originais para a pesquisa clínica na área da farmácia, além de perfil de consumo de medicamento e padrões de produção.

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos é um processo que se inicia com a pesquisa básica de um novo composto, passando em seguida para os ensaios pré-clínicos, os ensaios clínicos e finalizados com o registro do medicamento. É um processo longo, burocrático contínuo e interligado que envolve diversos profissionais, perpassando desde a utilização, prevenção de reações adversas, a aspectos regulatórios e epidemiológicos.

Desta forma, com o intuito de colaborar com os dados já existentes na literatura, este volume traz atualizações sobre o desenvolvimento, padrões de produção e utilização de medicamentos, bem como perfis epidemiológicos atualizando e capacitando futuros profissionais da área, assim esta obra é dedicada tanto à população de forma geral, quanto aos profissionais e estudantes da área da saúde. Dessa forma, os artigos apresentados neste volume abordam: a Diversidade nas alterações da hemoglobina associada às hemoglobinopatias; aspectos gerais e imunológicos das doenças inflamatórias pulmonares e o uso da *Punica granatum* L. como produto natural anti-inflamatório; estudo preliminar do efeito fotoquimioprotetor de *Campomanesi aguaviroba* frente à radiação uvb; influência da proteína ligadora do retinol 4 (rbp4) no desenvolvimento de resistência insulínica em obesos; magnésio como condutor do calcio: prevenção e tratamento de osteoporose e infarto agudo do miocárdio; padrão de consumo do metilfenidato em uma instituição de ensino superior; utilização do *brief medication questionnaire* na avaliação da adesão de pacientes iniciantes em terapia antirretroviral, dentre outros temas pertinentes na atualidade.

Sendo assim, almejamos que este livro possa colaborar com informações relevantes aos estudantes e profissionais de saúde que se interessarem por pesquisa original em farmácia, nos campos de desenvolvimento de medicamentos, testes farmacocômicos, exploração de doenças, testes e perfis epidemiológicos colaborando e instigando-os a conhecer o desenvolvimento de novas drogas e impacto social e econômico do seu uso pela sociedade.

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ASPECTOS GERAIS E IMUNOLÓGICOS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS PULMONARES E O USO DA <i>Punica granatum</i> L. COMO PRODUTO NATURAL ANTI-INFLAMATÓRIO	
Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro Lídio Gonçalves Lima Neto	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902081</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>10</b>
ESTUDO PRELIMINAR DO EFEITO FOTOQUIMIOPROTETOR DE <i>Campomanesia guaviroba</i> FRENTE À RADIAÇÃO UVB	
Lilian dos Anjos Oliveira Ferreira Camila Cristina Iwanaga Rúbia Casagrande Celso Vataru Nakamura Maria da Conceição Torrado Truiti	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902082</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>21</b>
INFLUÊNCIA DA PROTEÍNA LIGADORA DO RETINOL 4 (RBP4) NO DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM OBESOS	
Eduardo Ottobelli Chielle Eliandra Mirlei Rossi Eliane Maria de Carli	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902083</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>31</b>
CONTEXTO HISTÓRICO, ASPECTOS REGULATÓRIOS E SITUAÇÃO ATUAL DO SETOR FARMOQUÍMICO NO BRASIL	
Aline Silva Ferreira Williana Tôrres Vilela Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa Adriana Eun He Koo Yun Alessandra Cristina Silva Barros Natália Millena da Silva Thâmara Carollyne de Luna Rocha Débora Dolores Souza da Silva Nascimento Ilka do Nascimento Gomes Barbosa Rosali Maria Ferreira da Silva Pedro José Rolim Neto Mônica Felts de La Roca Soares	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902084</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>43</b>
MAGNÉSIO COMO CONDUTOR DO CÁLCIO: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.	
Bianca Roberta Silva Laure Daniela Rodrigues Chaves Mara Christina Hott	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902085</b>	

<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>54</b>
PADRÃO DE CONSUMO DO METILFENIDATO EM UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR	
Álvaro Paulo Silva Souza	
Alexsander Augusto da Silveira	
Adibe Georges Khouri	
Sandra Oliveira Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902086</b>	
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>67</b>
UTILIZAÇÃO DO <i>BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE</i> NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES INICIANTE EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	
Patrícia de Oliveira França	
Igor Magalhães Sales	
Mateus Fregona Pezzin	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902087</b>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>79</b>
PERFIL DOS PACIENTES DIABÉTICOS CADASTRADOS NO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL NO MUNICÍPIO DE TEÓFILO OTONI- MG	
Ellen Colen de Carvalho	
Wilke Salomão de Carvalho	
Luciano Evangelista Moreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902088</b>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES</b> .....	<b>92</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO</b> .....	<b>93</b>

## INFLUÊNCIA DA PROTEÍNA LIGADORA DO RETINOL 4 (RBP4) NO DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM OBESOS

### **Eduardo Ottobelli Chielle**

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

### **Eliandra Mirlei Rossi**

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

### **Eliane Maria de Carli**

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

**RESUMO:** Na obesidade ocorre uma inflamação crônica de baixo grau onde os macrófagos desempenham um papel importante na manutenção desta inflamação por produzirem substâncias pré-inflamatórias e inflamatórias como a Proteína Transportadora de Retinol (RBP4), que funciona como gatilho para a inflamação do tecido adiposo, aliando-se a comorbidades da obesidade. Este estudo avaliou a concentração sérica de RBP4 e biomarcadores de Resistência Insulínica (RI) em pacientes adultos jovens, com peso normal, sobrepeso e obesos. Foi conduzido um estudo transversal que envolveu 149 indivíduos: 54 saudáveis (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 obesos (41 mulheres e 27 homens). As medidas

antropométricas e as concentrações de RBP4, insulina, HbA<sub>1c</sub> e glicose foram determinadas, além dos cálculos de HOMA e de Sensibilidade Insulínica (SI). Pacientes obesos e com sobrepeso mostraram níveis significativos maiores de glicose, HbA<sub>1c</sub>, insulina e HOMA ( $p > 0.0001$ ), diminuição da SI ( $p > 0.0001$ ), quando comparados com o grupo de peso normal. Observou-se um aumento de RBP4 proporcional ao aumento do IMC, sendo que o grupo obeso apresentou níveis significativamente superiores ( $p < 0.05$ ). Este estudo sugere que a RBP4 pode ter um papel chave no desenvolvimento da inflamação e RI em obesos jovens, pois pode promover perturbações significativas no metabolismo da insulina e pode contribuir para o desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade. Este parâmetro pode representar uma esperança na identificação de novos marcadores inflamatórios e de RI que auxiliem no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com sobrepeso e obesos.

**PALAVRAS-CHAVE:** RBP4. Obesidade. Glicose. Resistência Insulínica.

### INFLUENCE OF RETINOL 4 BINDING PROTEIN (RBP4) IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN OBESITY

**ABSTRACT:** Obesity is a chronic inflammation

of low where macrophages play an important role in maintenance of this inflammation by producing pre-inflammatory and inflammatory substances such as protein Retinol carrier (RBP4), which acts as a trigger for inflammation of the adipose tissue and combined with obesity comorbidities. This study evaluated the serum RBP4 and biomarker Resistência Insulin (RI) in young adult patients with normal weight, overweight and obese. A cross sectional study was conducted involving 149 subjects: 54 healthy subjects (32 women and 22 men), 27 overweight (17 women and 10 men) and 68 obese (41 women and 27 men). The anthropometric measures and the concentrations of RBP4, insulin, HbA1c and glucose were determined and calculating HOMA and insulin sensitivity (SI). Overweight and obese patients showed higher significant levels of glucose, HbA1c, insulin, and HOMA ( $p < 0.0001$ ), decrease ( $p > 0.0001$ ) when compared with the normal weight group. There was a proportional increase in RBP4 with increased BMI, and the overweight group had significantly higher levels ( $p < 0.05$ ). This study suggests that RBP4 may play a key role in the development of inflammation and IR in obese young people, it can cause significant disturbances in insulin metabolism and may contribute to the development of comorbidities related to obesity. This parameter can represent a hope to identify new inflammatory markers and IR to assist in the diagnosis and monitoring of patients with overweight and obese.

**KEYWORDS:** RBP4. Obesity, Glucose. Insulin Resistance.

## 1 | INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se pelo acúmulo de tecido gorduroso regionalizado ou generalizado, acompanhado de um processo inflamatório crônico e de baixo grau<sup>1</sup>. Anualmente a quantidade de pessoas obesas aumenta cerca de 1% entre os adultos a cada ano. Este aumento está fortemente ligado ao consumo alimentar e ao sedentarismo. Seus determinantes são de natureza genética, nutricional, demográfica, socioeconômica, epidemiológica e cultural, além de questões ambientais, o que torna a obesidade uma doença multifatorial<sup>2</sup>.

A sociedade brasileira vivenciou uma peculiar e rápida transição nutricional passando de um país que apresentava altas taxas de desnutrição, na década de 70, para um país com mais da metade da população adulta com excesso de peso. Segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2014, o Brasil é o quinto país do mundo com 52,5% da população adulta com excesso de peso, no entanto o levantamento realizado pelo IBGE em 2015 mostrou um índice que beira os 60%<sup>3</sup>.

A obesidade e o excesso de peso induzem o desenvolvimento de inúmeras comorbidades, dentre elas a Resistência Insulínica (RI) que se apresenta como um mecanismo de ajuste fisiológico, o qual age de forma a aumentar o ganho de peso, influenciando os metabolismos de glicose e lipídios<sup>4</sup>.

Diversos marcadores estão sendo pesquisados para avaliar a RI especialmente

em pacientes obesos, como por exemplo, a Proteína Transportadora de Retinol 4 (RBP4). Esta proteína é produzida pelo fígado e macrófagos e tem a capacidade de aumentar a RI em músculos e a gliconeogênese hepática, podendo ser um mediador central da RI na obesidade e demonstrando uma forte relação com o desenvolvimento de *Diabete mellitus 2* (DM2)<sup>5</sup>.

Estudos recentes demonstraram que os níveis de RBP4 estão aumentados em humanos e modelos animais obesos e com RI. Além disso, a administração de RBP4 em ratos normais promoveu o surgimento de RI<sup>6</sup>. Muitos estudos mostram uma forte correlação entre níveis séricos aumentados de RBP4 com a gravidade da RI e obesidade e com componentes da síndrome metabólica, incluindo a hipertensão<sup>7</sup>, dislipidemia<sup>8</sup>, relação cintura/quadril<sup>8</sup>, doenças cardiovasculares<sup>9</sup>, e quantidade de gordura intra-abdominal<sup>10</sup>, no entanto, outros não demonstram essas correlações<sup>11,12</sup>.

Cho et al., (2006)<sup>13</sup> ao investigar a relação entre concentração plasmática da RBP4 e vários parâmetros metabólicos em humanos, encontraram que a RBP4 esteve aumentada em indivíduos com intolerância à glicose e DM2, quando comparado com indivíduos com tolerância normal de glicose. Além disto, observaram associação entre níveis aumentados de RBP4 e a circunferência da cintura e RI.

Outros estudos também demonstram uma associação entre maior circunferência da cintura e relação cintura-quadril com aumento de níveis plasmático de RBP4 e marcadores de inflamação sistêmica, evidenciando que esta proteína é um biomarcadores importante a ser explorado em pacientes com excesso de peso<sup>14</sup>. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a concentração sérica de RBP4 em pacientes adultos jovens obesos, com sobrepeso e de peso normal, correlacionando as concentrações deste biomarcador com índices de RI na população estudada.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 População do estudo

Este estudo caracterizou-se por ser um estudo transversal. Os participantes foram recrutados de março a agosto de 2015, no laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade do Oeste de Santa Catarina em São Miguel do Oeste - SC. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC - N° 219.091) e todos os participantes forneceram consentimento por escrito.

Os voluntários foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, de 2000, com base no índice de Massa Corporal (IMC) e pela Circunferência abdominal (CA). Voluntários de peso normal (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e pela obesidade central, definida como um CA  $\geq 102$  cm para homens e  $\geq 88$  cm para as mulheres.

A amostra foi composta por 149 indivíduos pareados por sexo, idade e IMC sendo 54 indivíduos com peso normal (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 jovens obesos (41 mulheres e 27 homens), todos com idade entre 19 e 30 anos. Os participantes não eram fumantes e não estavam tomando qualquer medicação. Foram selecionados todos os pacientes obesos, com sobrepeso e não-obesos, sem doenças prévias, como DM2, doenças coronárias, neoplasias, outras doenças ou disfunções que poderiam influenciar a distribuição no genótipo obeso e dos biomarcadores.

## 2.2 Análise antropométrica

Todas as medidas foram realizadas no Laboratório de Antropometria na UNOESC. A altura (cm) foi medida com precisão de 0,1 cm, utilizando um estadiômetro de parede (Charter, modelo HM-210D). Peso (kg) foi medido com precisão de 0,1 kg utilizando uma balança eletrônica calibrada (Toledo, modelo 2124). IMC foi calculado como  $\text{Peso}/(\text{altura})^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Circunferência abdominal (CA) e circunferência do pescoço (CP) foram medidas em centímetros com uma fita flexível com precisão de 0,1 cm. Para CA a fita foi aplicada acima da crista ilíaca com o abdômen relaxado e os braços ao lado do corpo e os pés juntos. Para a CP o participante permaneceu na mesma posição e a fita foi colocada sobre a metade da garganta sobre o osso hióide. Durante as medições antropométricas, todos os participantes estavam descalços e vestidos com roupas leves. O percentual de gordura e peso de gordura foram determinados por bioimpedância (Biodinâmica Modelo 450). A análise antropométrica foi realizada de acordo com métodos estabelecidos na literatura<sup>15</sup>.

## 2.3 Análises laboratoriais

As amostras de sangue com EDTA e soro foram obtidas dos participantes após um jejum de 10 horas. A glicose sérica foi medida enzimaticamente por metodologia GOD-Trinder, utilizando kit de ensaio comercial (LabtestDiagnostics®-Brasil), conforme recomendações do fabricante, em equipamento BIOPLUS 2000 (BIOPLUS® SP-Brasil). A insulina sérica foi determinada por imunoenensaio eletroquimioluminescente usando um analisador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics®-Suíça). Índice de resistência à insulina foi calculado pelo modelo de avaliação da Homeostasis Model Assessment of Insulin resistance (HOMA-IR) sendo  $(\text{insulina de jejum mIU/L}) \times (\text{glicose de jejum mg/dL})/22.5$  e a avaliação de Sensibilidade à Insulina (SI) pelo índice de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Hemoglobina glicada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) foi medida a partir de amostras de sangue total com EDTA por HPLC em equipamento Tosoh 2.2 Plus A1C, Tosoh Corporation, Tokyo-Japan e expressa em %.

A concentração de RBP4 foi medida em duplicata, em amostras de soro, usando um ensaio imunoenzimático (ELISA), de acordo com o fabricante (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA), em Luminex 100 IS Analyser System (LuminexCorp, Austin, TX, EUA). A RBP4 mostrou uma sensibilidade de 0,78 ng / mL, a precisão de

76-113 %, a precisão inter-ensaio foi de 3,8 % e intra - ensaio de 4,8 % e a gama da curva 0,14-100 ng/mL.

## 2.4 Análise Estatística

Os dados foram analisados com auxílio do software Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, EUA). Os dados estão expressos em média  $\pm$  DP ou mediana (intervalo interquartil). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para examinar a distribuição das variáveis. As comparações dos dados entre os grupos foram realizadas utilizando-se ANOVA seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação de Dunn. Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos.

## 3 | RESULTADOS

Conforme pode ser observado na Tabela 1, o peso, IMC, porcentagem de gordura corporal e o peso em gordura encontraram-se significativamente elevados no grupo de sobrepeso e obeso quando comparado ao grupo de peso normal ( $p > 0.0001$ ). Não houve diferenças significativas na altura e idade entre os grupos estudados. Foi observado um aumento significativo da glicose, HbA<sub>1c</sub>, insulina, HOMA no grupo obeso e sobrepeso quando comparado com o de peso normal ( $p > 0.0001$ ), bem como, uma diminuição significativa da SI ( $p > 0.0001$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1-** Características basais dos participantes do estudo.

	Grupos		
	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso
N	54	27	58
Masculino/Feminino	22/32	10/17	27/41
Idade (anos)	21.0(19.8-24.0)	24.0(21.0-26.0)	25.0(22.0-27.0)
Peso (kg)	60.1 $\pm$ 9.4	77.2 $\pm$ 7.0 <sup>†</sup>	97.7 16.0 <sup>†*</sup>
Altura (cm)	167.8 $\pm$ 7.3	167.0 $\pm$ 8.3	166.8 $\pm$ 10.5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.9(19.3-22.6)	28.1(26.5-28.7) <sup>†</sup>	34.1(32.4-37.5) <sup>†*</sup>
CP (cm)	36 $\pm$ 4.3	36 $\pm$ 3.3	38.8 $\pm$ 3.5 <sup>†*</sup>
CA (cm)	72.3 $\pm$ 6.8	87.7 $\pm$ 6.3 <sup>†</sup>	104.2 $\pm$ 13.7 <sup>†*</sup>
Gordura Corporal (%)	25.3(18.9-28.9)	33.3(27.4-36.8) <sup>†</sup>	38.7(34.8-41.6) <sup>†*</sup>
Peso em Gordura (kg)	14.9(12.7-17.9)	24.2(21.0-28.3) <sup>†</sup>	36.1 (31.1-40.7)

Os dados estão expressos em média  $\pm$  SD ou mediana (intervalo interquartil). Os dados foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação múltipla de Dunn .IMC: Índice de Massa Corporal; CP: Circunferência do Pescoço; CA: Circunferência Abdominal. <sup>†</sup> $p < 0,0001$  comparado ao grupo com peso normal; <sup>\*</sup> $p < 0,0001$  comparado ao grupo com sobrepeso.

Em relação à concentração sérica de RBP4, encontrou-se um aumento

progressivo desta proteína de acordo com o aumento do IMC. Os resultados mostraram um significativo aumento de RBP4 no grupo obeso, quando comparado com o grupo de peso normal ( $p < 0.05$ ), não houve diferença significativa entre os demais grupos, como demonstra a Figura 1.

**Tabela 2-** Características bioquímicas relacionadas à resistência insulínica.

	Grupos		
	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso
Glicose (mg/dL)	79,6±6,7	83,4±7,2	87,1 ±10,8*
HbA <sub>1c</sub> (%)	4,9±0,3	5,1±0,3	5,3 ±0,4*‡
Insulina (µUI/mL)	9,5(6,8-11,5)	11,0(8,6-14,2)	13,8 (10,3-20,0)*‡
Índice HOMA-IR	1,8 (1,3-2,3)	2,2 (1,6-3,0)	3,1(2,0-4,4) *‡
Sensibilidade à insulina	0,35 (0,34-0,37)	0,34 (0,32-0,36)	0,32 (0,30-0,35) *‡

Os dados estão expressos em média ± SD ou mediana (intervalo interquartil). Os dados foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação múltipla de Dunn. \* $p < 0,0001$  comparado ao Grupo de Peso Normal; ‡ $p < 0,0001$  comparado ao Grupo de Sobrepeso.

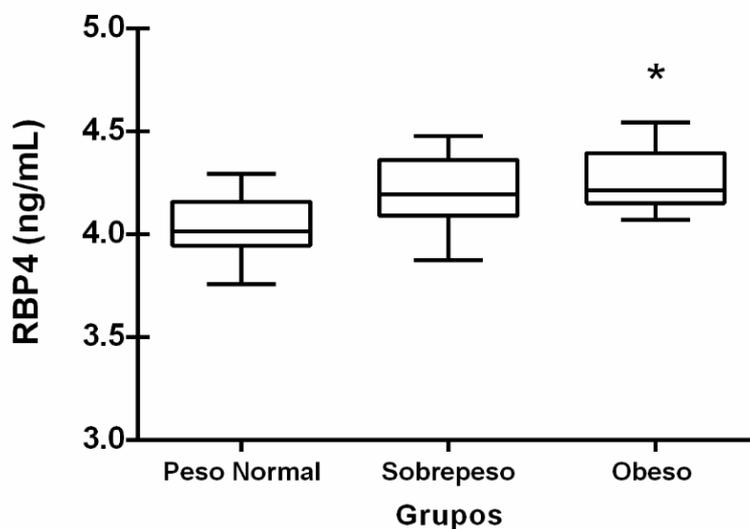


Figura 1 – Concentrações séricas de RBP4 nos grupos estudados. Os dados estão expressos em média ± SD e foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey. \* $p < 0,05$  comparado ao Grupo de Peso Normal.

## 4 | DISCUSSÃO

A RBP4 é uma adipocina secretada no tecido adiposo e fígado, pertence à família da lipocalina e é o transportador específico para o retinol (vitamina A) na corrente circulatória. Seu papel como mediador da RI foi reconhecido através da sua interferência no transportador da glicose (GLUT-4) e diminuição da sensibilidade à

insulina em tecidos alvo. Trata-se de uma adiponectina com o papel de aumentar a RI em músculos e a gliconeogênese hepática e pode ser o mediador central da RI induzida pela obesidade<sup>16</sup>. Desse modo, este estudo buscou avaliar as concentrações séricas de RBP4 em pacientes adultos jovens obesos e com sobrepeso, comparando estes resultados com um grupo controle de peso normal e correlacionou a concentração deste biomarcador com dosagens séricas e cálculos relacionados ao desenvolvimento da RI.

Os resultados encontrados no presente estudo mostram níveis de RBP4 significativamente elevados no grupo obeso quando comparado ao grupo de peso normal (Figura 1), assim como os parâmetros bioquímicos relacionados a RI (Tabela 2) o que nos leva a refletir sobre a interferência de citocinas produzidas pela gordura corporal em especial a da região abdominal, bem como, pelos macrófagos infiltrados neste tecido, como por exemplo a RBP4, podem interferir na ação insulínica.

Recentemente foi identificado que o macrófago é um local de expressão de RBP4<sup>17</sup>, sendo considerado desta maneira uma substância pré-inflamatória com interferência importante na ação da insulina. Níveis elevados de RBP4 contribuem para aumentar a RI, através da alteração do transportador GLUT-4, da inibição da sinalização da insulina ao nível do tecido muscular e do aumento da liberação de glicose pelo fígado<sup>16</sup>, bem como, pela inibição de receptores IRS1 a nível do tecido adiposo<sup>18</sup>. De fato, os dados deste estudo corroboram com esta hipótese uma vez que os pacientes obesos apresentaram as maiores concentrações de RBP4 e mostraram concomitantemente as maiores concentrações de glicose e de marcadores de RI (Figura 1, Tabela 2). Os níveis aumentados desta proteína estão correlacionados com a insulino-resistência em pessoas obesas, com intolerância á glicose e com DM2, mas também em indivíduos não obesos, não diabéticos, mas com história familiar de DM2<sup>19</sup>. Em doentes submetidos à cirurgia bariátrica, verificou-se uma redução acentuada dos níveis de RBP4, o que se correlacionou com a redução de gordura visceral<sup>20</sup>.

Um estudo que investigou a associação entre os níveis da RBP4 sérico e a RI observou que os valores da RBP4 eram maiores entre os obesos. Esta proteína esteve positivamente correlacionada com índices de adiposidade, índice de tolerância a glicose e perfil lipídico<sup>16</sup>. A concentração de RBP4 associou-se de forma positiva e significativa com tradicionais fatores de risco cardiovascular e/ou componentes da síndrome metabólica. Têm sugerido que a gordura visceral esta relacionada com a produção de RBP4. Homens não obesos com alto teor de gordura visceral tiveram maiores valores de glicose, insulina de jejum, HOMA e RBP4 quando comparados com voluntários com baixa quantidade de gordura visceral<sup>21</sup>. Obesos com baixo teor de gordura visceral tiveram menores níveis de RBP4 e conseqüentemente menor número de fatores associados com a síndrome metabólica<sup>21,22</sup>.

Pesquisadores têm sugerido uma ligação entre níveis séricos de RBP4 com obesidade e DM2<sup>23</sup>. A RBP4 representa um regulador central da SI, em modelos

animais. A sobre-expressão dos genes do RBP4 ou injeções de RBP4 recombinante induziram rapidamente RI em animais, enquanto que modelos animais knockout para RBP4 aumentaram a SI<sup>24</sup>. Ainda postula-se que o RBP4 pode elevar as concentrações de lípidos, especialmente triglicerídios, que pode ser mediada através do seu efeito sobre o metabolismo dos ácidos graxos hepáticos e a regulação da expressão de genes envolvidos no metabolismo dos lipídios<sup>25</sup>, infelizmente uma limitação de nosso estudo é não possuir os valores do lípidios em especial triglicerídeos impedindo uma observação e correlação detalhada neste ponto. No entanto, nossos dados corroboram com os de outros autores que têm discernido sobre a correlação entre os níveis aumentados de RBP4 com as medidas de adiposidade, fatores inflamatórios e percentual de gordura corporal<sup>26</sup>, este estudo observou um aumento progressivo de RBP4 proporcional ao aumento do IMC, peso e porcentagem de gordura corporal.

A condição de obesidade e síndrome metabólica são acompanhadas por inflamação crônica de baixa grau, a qual é caracterizada por um aumento da expressão de citocinas inflamatórias e infiltração de células imunes em adipócitos<sup>27</sup>. A resposta inflamatória promove a ativação de fatores de transcrição e citocinas pró-inflamatórias, as quais podem levar a uma resposta inflamatória persistente associada com uma inibição da sinalização da insulina e um alto risco de eventos cardiovasculares<sup>28</sup>.

Os resultados aqui apresentados postulam que a determinação de RBP4 na circulação pode ser um indicador importante de RI e de aumento de gordura abdominal em adulto jovens e obesos, e que no futuro a determinação dos níveis séricos de RBP4 pode tornar-se uma ferramenta simples, rápida e eficiente para prever fatores de riscos metabólicos relacionados a RI e DM2, além dos cardiovasculares, orientando o diagnóstico, tratamento e monitoramento desta população

## 5 | CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que pacientes obesos apresentaram concentrações de RBP4 significativamente maiores quando comparados com pacientes de peso normal, além disso, sugere-se que esta citocina secretada pelos adipócitos, fígado e macrófagos, poderia interferir em mecanismos regulatórios da glicemia e insulina contribuindo para o desenvolvimento de RI, especialmente em pacientes obesos em decorrência do maior estoque de gordura visceral. Estes dados estão em concordância com outros dados já apresentados na literatura, sugerindo que a dosagem deste biomarcador apresenta uma relevância clínica importante e torna-se uma esperança promissora na avaliação e monitoramento de pacientes com aumento de gordura corporal, especialmente para monitorar o desenvolvimento de RI e síndrome metabólica e desta maneira prevenir futuros problemas cardio-metabólicos em pacientes com aumento do peso corporal.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Oeste de Santa Catarina (UNOESC), SC, Brasil, pelo apoio neste estudo através do FAPE – Fundo de Apoio à Pesquisa (edital Nº 20). Além disso, agradecemos a todos os voluntários que participaram deste estudo.

## REFERÊNCIAS

- Fisberg, M. **Obesidade na Infância e adolescência**. In: XI Congresso Ciências do Desporto e Educação Física dos países de língua portuguesa, Suplemento n.5, set. São Paulo. Rev. Bras. Educ. Fís. Esp v.20, p.163-64, 2006.
- Ministério da Saúde, disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/08/obesidade-atinge-mais-da-metade-da-populacao-brasileira-aponta-estudo>>, acesso em: 08 de março, 2016.
- ABESO- Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica, disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>>. Acesso em: 01 set. 2015
- Greenberg, A. S.; McDaniel, M. L. **Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes**. European Journal of Clinical Investigation. 2002, Vol. 32. p. 24-34.
- Newcomer ME & Ong DE. **Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin**. Biochimica et Biophysica Acta. 2000. 1482 57–64.
- Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, Aryal P, Kiernan UA, Phillips DA, Maruyama H, Kraus BJ, Usheva A, Davis RJ, Smith U, Kahn BB: **Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism**. Mol Cell Biol 2012, 32:2010–2019.
- Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, Weiss H, Patsch JR, Ebenbichler CF: **Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss**. Obesity (Silver Spring) 2008, 16:2439–2444.
- Ng TW, Watts GF, Barrett PH, Rye KA, Chan DC: **Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels**. Diabetes Care 2007, 30:2945–2950.
- Sun Q, Kiernan UA, Shi L, Phillips DA, Kahn BB, Hu FB, Manson JE, Albert CM, Rexrode KM: **Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the nurses' health study**. Circulation 2013, 127:1938–1947.
- Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS: **Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes**. Diabetes Care 2006, 29:2457–2461.
- Chavez AO, Coletta DK, Kamath S, Cromack DT, Monroy A, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D: **Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose tolerance but not with whole body or hepatic insulin resistance in Mexican Americans**. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009, 296:E758–E764.
- Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M: **RBP4—a controversial adipokine**. Eur J Endocrinol 2011, 165:703–711.

CHO, Y, M, et al. **Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, 2006, v.29, p. 2457-2461.

Hermisdorff HH, Zulet MA, Puchau B & Martinez JA. **Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults.** *Inflammation*. 2010, 34 161–170.

FERNÁNDEZ, J. R.; REDDEN, D. T.; PETROBELLI, A.; ALLISON, D. B. 2004. **Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american, children and adolescents.** *The Journal of Pediatrics*, v. 145, p. 439-444.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al. **Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006. 90: 1253-1261.

Broch M, Ramírez R, Auguet MT, et al. **Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4).** *Physiol Res*. 2010, 59(2): 299-303.

Ost A, Danielsson A, Lidén M, et al. **Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes.** *FASEB J*. 2007, 21(13): 3696-704.

Trayhurn P, Wood I **Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.** *British Journal of Nutrition*. 2004, 92: 347–355.

Tschoner A, Sturm W, Engl J, et al. **Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss.** *Obesity (Silver Spring)*. 2008, 16(11): 2439-44.

Lee, C.D, Lee, W.J.Im, J.A. **Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents.** *Metabolism Clinical and Experimental*. v.56. p. 327-331, 2007.

NEWS. MED. BR, 2007. **Níveis séricos da proteína BBP4 estão elevados em pessoas com predomínio de gordura intra-abdominal.** Disponível em: < <http://www.news.med.br>

M. Boyraz, F. Cekmez, A. Karaoğlu, P. Cinaz, M. Durak, A. Bideci. **Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children.** *Biomark Med*, 7 (2013), pp. 423–428.

Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB: **Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes.** *Nature* 2005, 436:356–362.

Xia M, Liu Y, Guo H, Wang D, Wang Y, Ling W: **Retinol binding protein 4 stimulates hepatic sterol regulatory element-binding protein 1 and increases lipogenesis through the peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1β-dependent pathway.** *Hepatology* 2013, 58:564–575.

K.B. Scribner, D.P. Odom, M.M. McGrane. **Nuclear receptor binding to the retinoic acid response elements of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in vivo: effects of vitamin A deficiency.** *J Nutr Biochem*, 18 (2006), pp. 206–214.

J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa, A. Molina, J.M. Gomez, C. Gutierrez, I. Simon, J. Soler, C. Richart. **Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity.** *Obes Res*, 12 (2004), pp. 962–971.

Romeo GR, Lee J, Shoelson SE: **Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32:1771-1776.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Adesão 67, 74, 75, 77, 78, 90, 91

Antirretroviral 68, 77

Avaliação 13, 14, 15, 42, 66, 71, 77, 90

### B

Brasil 1, 22, 24, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 55, 61, 63, 65, 66, 68, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 91

Brief Medication Questionnaire 67, 68, 69, 77

### C

Consumo 65, 66

### D

Diabetes 29, 30, 77, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 89, 90

### E

Ensino superior 83

Estudos 18, 23, 42, 65, 80

### F

Farmacêutico 92

Farmácia 2, 5, 1, 43, 79, 81, 82, 83, 88, 89, 90, 92

### H

HIV 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 77, 78

### I

Infarto Agudo 53

Influença 19, 89

Insulina 24

### M

Magnésio 43, 44, 45, 53

Metilfenidato 54, 60, 66

Miocárdio 53

## **O**

Obesos 27

Osteoporose 53

## **P**

Pacientes 21, 77

Perfil 83

Pesquisa e Desenvolvimento 41

## **R**

Resistência 21, 22

## **S**

Saúde Pública 42, 77, 78, 91

## **T**

Terapia 67, 68, 77

Tratamento 78, 90, 91

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-509-9



9 788572 475099