

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

MARIA EDUARDA NUNES MARQUES

PERFIL METABOLÔMICO E LIPIDÔMICO DO SORO DE
INDIVÍDUOS COM E SEM OBESIDADE: CONTRIBUIÇÕES PARA A
COMPREENSÃO DO EIXO OBESIDADE-CÂNCER

UBERLÂNDIA

2026

MARIA EDUARDA NUNES MARQUES

PERFIL METABOLÔMICO E LIPIDÔMICO DO SORO DE
INDIVÍDUOS COM E SEM OBESIDADE: CONTRIBUIÇÕES PARA A
COMPREENSÃO DO EIXO OBESIDADE-CÂNCER

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Biologia Celular e
Estrutural Aplicadas (PPGBC), vinculado ao
Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM)
da Universidade Federal de Uberlândia
(UFU), como requisito parcial à obtenção do
título de mestre em Biologia Celular e
Estrutural Aplicadas

Área de Concentração: Biologia Celular

Orientadora: Profa. Dra. Renata Graciele
Zanon

Linha de Pesquisa: Mecanismos de Reparo e
Plasticidade Tecidual

UBERLÂNDIA

2026

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M357
2026 Marques, Maria Eduarda Nunes, 1999-
PERFIL METABOLÔMICO E LIPIDÔMICO DO SORO DE INDIVÍDUOS
COM E SEM OBESIDADE: CONTRIBUIÇÕES PARA A COMPREENSÃO
DO EIXO OBESIDADE-CÂNCER [recurso eletrônico] / Maria Eduarda
Nunes Marques. - 2026.

Orientadora: Renata Graciele Zanon.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas.
Modo de acesso: Internet.
DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2026.102>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Citologia. I. Zanon, Renata Graciele, 1980-, (Orient.). II.
Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Biologia
Celular e Estrutural Aplicadas. III. Título.

CDU: 576.3

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Biologia Celular e Estrutural Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico , número 01/2026, do PPGBC				
Data:	09 de Fevereiro de 2026	Hora de início:	08:00	Hora de encerramento:	10:22
Matrícula do Discente:	12512BCE001				
Nome do Discente:	Maria Eduarda Nunes Marques				
Título do Trabalho:	Perfil metabolômico e lipidômico do soro de indivíduos com e sem obesidade: contribuições para a compreensão do eixo obesidade-câncer				
Área de concentração:	Biologia Celular				
Linha de pesquisa:	Plasticidade Celular				
Projeto de Pesquisa de vinculação:					

Reuniu-se, por Videoconferência, a **Banca Examinadora** designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas/PPGBC, assim composta: Professoras Doutoras: **Francielle Borges Rosa de Moura** - UFCAT; **Tamiris Sabrina Rodrigues** - UFU; e **Renata Graciele Zanon** orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Renata Graciele Zanon , apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à discente **Maria Eduarda Nunes Marques** a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir a senhora presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, às examinadoras, que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando a candidata:

Aprovada

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e lavrada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Tamiris Sabrina Rodrigues, Professor(a) do Magistério Superior**, em 09/02/2026, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Graciele Zanon, Presidente**, em 09/02/2026, às 12:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francielle Borges Rosa de Moura, Usuário Externo**, em 09/02/2026, às 12:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **7042343** e o código CRC **B4EEE4FD**.

Dedico este trabalho aos meus pais, Elsimar e Ivanilde, por terem sido abrigo, incentivo e amor em cada etapa do caminho. O privilégio de hoje ter como maior desafio o estudo daquilo que um dia foi apenas um sonho não nasceu em mim sozinha: foi cuidadosamente construído por vocês, com esforço silencioso, confiança e afeto. É um privilégio que carrega o nome e as mãos de vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha família, Elsimar, Ivanilde, Eva Tacyanne, Lucca e Crislaine, por serem base, abrigo e força em todos os momentos. Obrigada por acreditarem em mim mesmo quando meus sonhos pareciam abstratos, por apoiarem caminhos que nem sempre compreendiam por completo, mas que nunca deixaram de respeitar. Obrigada pelo cuidado emocional, pela paciência diante das ausências, pelas mãos estendidas nos dias difíceis e pelo amor constante que me permitiu crescer como pesquisadora e, sobretudo, como pessoa. Nada disso teria sido possível sem vocês. Essa conquista é nossa, construída juntos, dia após dia.

À minha orientadora, Dra. Renata Graciele Zanon, minha mais profunda gratidão. Palavras realmente não alcançam a dimensão da sua importância nessa trajetória. Obrigada pela confiança, pela oportunidade e pela orientação que foi muito além da ciência. Em um ambiente em que tantos estudantes se perdem, adoecem ou desistem, você fez da pós-graduação um espaço seguro, humano e inspirador. Obrigada por transformar desafios em aprendizado, por enxergar potencial quando eu mesma duvidei e por seguir me guiando com generosidade, mesmo quando a vida lhe exigia tanto. Sua presença tornou esse caminho possível e significativo.

À Gabs e ao Erick, por serem porto seguro quando o cansaço falava mais alto, por não soltarem minha mão nos momentos em que eu mais quis desistir e por trazerem leveza e riso a uma trajetória marcada por desafios. À Natalia e à Fernanda, obrigada por compartilharem saberes, conquistas, fragilidades e afeto. Dividir esse caminho com vocês tornou tudo mais humano, mais bonito e mais suportável.

Ao Laboratório de Nanobiotecnologia da UFU, pelo espaço, pela estrutura e pela equipe, Hebréia e Mário, que tornaram possível a realização das ômicas desse trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular Estrutural (PPGBC) e ao Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), por oferecerem um ambiente de formação comprometido com a ciência, com as pessoas e com a sociedade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo suporte financeiro que tornou possível a dedicação a este trabalho, em um país onde permanecer na ciência é, muitas vezes, um ato de resistência (APQ-01483-22).

E, acima de tudo, aos voluntários que participaram desta pesquisa. A universidade pública, a ciência e o conhecimento só existem porque a sociedade confia, participa e se

doa. Cada dado aqui apresentado carrega histórias, generosidade e compromisso coletivo. Sem vocês, não há pesquisa; sem a sociedade, não há universidade; sem esse vínculo, a ciência perde seu sentido mais profundo.

RESUMO

A obesidade é uma condição multifatorial associada a alterações metabólicas sistêmicas e reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de diferentes tipos de câncer. Considerando a heterogeneidade metabólica da obesidade e a distinção proposta entre obesidade metabolicamente saudável e obesidade associada a comorbidades, o presente estudo teve como objetivo avaliar e comparar os perfis metabolômico e lipidômico no soro de indivíduos sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, investigando se as alterações observadas se relacionam a vias metabólicas e moléculas associadas à carcinogênese. A população estudada foi caracterizada quanto a variáveis demográficas e antropométricas, incluindo idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). As análises metabolômica e lipidômica foram realizadas por espectrometria de massas, com aplicação de abordagens multivariadas (PCA e PLS-DA) e univariadas para identificação de metabólitos e lipídeos diferencialmente expressos entre os grupos. Adicionalmente, foram investigadas associações entre a abundância dessas moléculas e o IMC, bem como o impacto do sexo biológico e dos diferentes graus de obesidade (I e II) sobre os perfis analisados. Os resultados demonstraram que indivíduos com obesidade apresentam alterações consistentes em metabólitos e lipídeos relacionados principalmente à inflamação, estresse oxidativo e remodelação lipídica, incluindo compostos positivamente correlacionados com o IMC. Não foi identificado um perfil metabolômico ou lipidômico exclusivo da obesidade associada a comorbidades, sugerindo que as alterações refletem um padrão metabólico compartilhado ao longo da progressão da obesidade. Em conjunto, os achados reforçam a relevância do metabolismo lipídico e oxidativo no eixo obesidade–câncer e contribuem para a compreensão dos mecanismos metabólicos associados ao risco tumoral em indivíduos com obesidade.

Palavras-chave: Carcinogênese; Índice de massa corporal; Estresse oxidativo; Inflamação; Metabolismo energético.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial condition associated with systemic metabolic alterations and is recognized as a risk factor for the development of different types of cancer. Considering the metabolic heterogeneity of obesity and the proposed distinction between metabolically healthy obesity and obesity associated with comorbidities, the present study aimed to evaluate and compare the metabolomic and lipidomic profiles in the serum of individuals without obesity, with obesity, and with obesity associated with comorbidities, investigating whether the observed alterations are related to metabolic pathways and molecules associated with carcinogenesis. The study population was characterized according to demographic and anthropometric variables, including age, sex, and body mass index (BMI). Metabolomic and lipidomic analyses were performed by mass spectrometry, using multivariate (PCA and PLS-DA) and univariate approaches to identify metabolites and lipids differentially expressed among the groups. Additionally, associations between the abundance of these molecules and BMI were investigated, as well as the impact of biological sex and different degrees of obesity on the analyzed profiles. The results demonstrated that individuals with obesity exhibit consistent alterations in metabolites and lipids mainly related to inflammation, oxidative stress, and lipid remodeling, including compounds positively correlated with BMI. No exclusive metabolomic or lipidomic profile was identified for obesity associated with comorbidities, suggesting that the observed alterations reflect a shared metabolic pattern throughout the progression of obesity. Taken together, these findings reinforce the relevance of lipid and oxidative metabolism in the obesity–cancer axis and contribute to a better understanding of the metabolic mechanisms associated with tumor risk in obese individuals.

Keywords: Carcinogenesis; Body mass index; Oxidative stress; Inflammation; Energy metabolism

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cânceres associados ao sobrepeso e a obesidade	19
Figura 2 - Esquema metodológico aplicado ao longo estudo para obtenção dos dados.	28
Figura 3 - Esquema Geral Processamento de Dados.	31
Figura 4 - Percentagens de superclasses de metabólitos no soro sanguíneo dos grupos estudados.	33
Figura 5 - Gráfico dos resultados da Análise de Componentes Principais	34
Figura 6 - Análise PLS-DA baseada no perfil lipidômico dos grupos.	35
Figura 7 - Metabólitos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos (a) e as superclasses predominantes (b).	36
Figura 8 - Análises de diferentes níveis de metabólitos.	38
Figura 9 - Percentagens de superclasses de lípidos no soro sanguíneo dos grupos estudados	43
Figura 10 - Gráfico dos resultados da Análise de Componentes Principais.....	44
Figura 11 - Análise PLS-DA baseada no perfil lipidômico dos grupos	45
Figura 12 - Lipídeos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos (a) e as superclasses predominantes (b).	46
Figura 13 - Análises de diferentes níveis de metabólitos.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Classificação da obesidade segunda a OMS	17
Tabela II - Caracterização da população estudada	32
Tabela III - Metabólitos diferencialmente expressos entre os grupos	39
Tabela IV - Correlação IMC e abundância dos metabólitos	41
Tabela V - Lipídeos diferencialmente expressos entre os grupos	48
Tabela VI - Correlação IMC e abundância dos lipídeos	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. Obesidade	17
2.2. Obesidade e câncer	18
2.3. Abordagens ômicas como ferramentas para estudar associações entre câncer e obesidade.....	21
3. OBJETIVOS.....	24
3.1. Objetivo geral.....	24
3.2. Objetivos específicos.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1. Recrutamento dos voluntários.....	25
4.2. Metabolômica.....	25
4.3. Lipidômica.....	26
4.4. Processamento de dados.....	29
5. RESULTADOS	32
5.1. Caracterização da população	32
5.2. Metabolômica.....	33
<i>5.2.1.A superclasse lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos representaram a maior proporção em todos os grupos.....</i>	<i>33</i>
<i>5.2.2.Os metabólitos que mais contribuíram para a discriminação pertencem majoritariamente à superclasse de lipídeos</i>	<i>34</i>
<i>5.2.3.Onze metabólitos apresentaram diferenças significativas entre os grupos ...</i>	<i>37</i>
<i>5.2.4.Sete metabólitos apresentaram correlações significativas com o IMC</i>	<i>40</i>
<i>5.2.5.Análises Intragrupos</i>	<i>42</i>
5.3. Lipidômica.....	42
<i>5.3.1.A superclasse lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos representaram a maior proporção em todos os grupos.....</i>	<i>42</i>

5.3.2. Os lipídeos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos pertencem majoritariamente à superclasse de lipídeos	43
5.3.3. Oito lipídeos apresentaram diferenças significativas entre os grupos	46
5.3.4. Seis lipídeos apresentaram correlações com o IMC.....	49
5.3.5. Análises Intragrupos	50
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÃO	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
9. ANEXOS	71
9.1. Autorização CEP/UFU	71
9.2. Termo de Consentimento	76

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade tem se consolidado como um dos mais relevantes problemas de saúde pública global, acompanhada por um aumento contínuo de sua prevalência (Lin & Li, 2021). Além de seu impacto direto sobre a saúde cardiovascular e sobre alterações metabólicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e resistência à insulina. A obesidade é atualmente reconhecida como um importante fator de risco modificável para o desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer, consolidando-se como um dos principais desafios a serem enfrentados socialmente (Lauby-Secretan et al., 2016; Iyengar et al., 2016).

Evidências epidemiológicas indicam que o excesso de adiposidade está associado ao aumento da incidência e da mortalidade por neoplasias malignas, incluindo cânceres do trato gastrointestinal, mama, endométrio, fígado e rim, entre outros (Lauby-Secretan et al., 2016). Contudo, a relação entre obesidade e câncer apresenta considerável variabilidade. O risco de desenvolvimento tumoral difere entre indivíduos com IMC elevado, indicando que a obesidade não configura um estado metabólico uniforme, mas sim um espectro de fenótipos biológicos distintos (Blüher, 2019; Primeau et al., 2011).

Nesse contexto, o conceito de obesidade metabolicamente saudável ganhou destaque ao descrever indivíduos com obesidade que não apresentam, ao menos inicialmente, comorbidades metabólicas clássicas, como resistência à insulina, dislipidemia ou hipertensão arterial (Blüher, 2020; Ahmed & Mohammed, 2025). Entretanto, evidências recentes indicam que esse fenótipo pode ser transitório e que a ausência de comorbidades clínicas não necessariamente reflete um estado metabólico benigno, especialmente no que se refere ao risco de câncer (Caleyachetty et al., 2017; Mahamat et al., 2024). Assim, a estratificação de indivíduos com obesidade com e sem comorbidades emerge como uma estratégia relevante para compreender a heterogeneidade metabólica da obesidade e suas implicações na carcinogênese.

Do ponto de vista mecanístico, a obesidade promove alterações sistêmicas profundas, incluindo inflamação crônica de baixo grau, alterações na capacidade de armazenamento de lipídeos pelo tecido adiposo, aumento da secreção de citocinas inflamatórias, resistência insulínica, estresse oxidativo e remodelação do metabolismo lipídico, processos intimamente relacionados às marcas do câncer descritas por Hanahan e Weinberg (2000). No entanto, grande parte dos estudos existentes baseia-se em medidas antropométricas simplificadas ou na investigação isolada de mediadores inflamatórios e

hormonais, o que limita a compreensão integrada das vias metabólicas envolvidas no eixo obesidade–câncer.

Nesse cenário, abordagens ômicas, como a metabolômica e a lipidômica, têm se destacado como ferramentas poderosas para obter alterações metabólicas globais e revelar assinaturas moleculares associadas a diferentes estados fisiopatológicos (Fiehn, 2002; Patti et al., 2012; Lydic & Goo, 2018). A integração dessas abordagens permite identificar metabólitos e lipídeos bioativos que refletem tanto exposições ambientais quanto processos endógenos relacionados ao metabolismo energético, à inflamação e à tumorigênese (Quehenberger et al., 2010; Meikle & Summers, 2017).

Diante dessas considerações, o presente estudo propõe a análise integrada dos perfis metabolômico e lipidômico em soros de indivíduos sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia), objetivando investigar se diferentes estados metabólicos da obesidade apresentam assinaturas moleculares distintas, potencialmente relacionadas a vias implicadas na tumorigênese. Ao adotar essa abordagem comparativa, busca-se contribuir para o entendimento dos mecanismos metabólicos que sustentam o eixo obesidade–câncer, considerando a heterogeneidade biológica da obesidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Obesidade

A prevalência da obesidade tem aumentado de forma acelerada nas últimas décadas, o que configura um importante problema de saúde pública global. De acordo com o *Atlas Mundial da Obesidade 2025*, da Federação Mundial da Obesidade, estima-se que, até 2030, cerca de 1,1 bilhão de adultos viverão com obesidade (*World Obesity Federation*, 2025). No Brasil, dados divulgados em 2024 pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), do Ministério da Saúde, indicam que 34,66% da população apresenta algum grau de obesidade.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define sobrepeso e obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal capaz de prejudicar a saúde (OMS, 2025). O Índice de Massa Corporal (IMC) é a métrica mais utilizada para estimar a massa corporal total e é obtido ao dividir o peso corporal (kg) pelo quadrado da altura em metros (m^2). Segundo a OMS, indivíduos com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 são considerados eutróficos; enquanto valores de $IMC \geq 25 kg/m^2$ indicam sobrepeso; e $\geq 30 kg/m^2$ classificam obesidade. Essa, por sua vez, é subdividida em: grau I (30-34,9 kg/m^2), grau II (35-39,9 kg/m^2), e grau III ($\geq 40 kg/m^2$) (Tabela I) (OMS, 2025). Embora seja útil para avaliar adiposidade em grande escala, essas métricas não refletem a complexidade celular, metabólica e inflamatória que caracteriza a obesidade.

Tabela I - Classificação da obesidade segundo a OMS

Classificação	IMC (KG/ M²)
Abaixo do Peso	< 18,5
Eutrófico	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 - 29,9
Obesidade	$\geq 30,0$
Grau I	30 - 34,9
Grau II	35 - 39,9
Grau III	$\geq 40,0$

Apesar da definição relativamente simples, a obesidade é uma doença crônica, multifatorial e neurocomportamental originada pelo desequilíbrio energético, decorrente de uma ingestão calórica superior ao gasto energético (Izquierdo-Torres et al. 2022). A

interação entre estilo de vida, hábitos alimentares, baixos níveis de exercício físico, fatores genéticos e epigenéticos, contribui para a complexidade da obesidade. Pesquisas que englobaram 57 estudos prospectivos evidenciaram que IMCs na faixa de 30-35 kg/m² estão ligados a uma diminuição de 2 a 4 anos na expectativa média de vida, enquanto aqueles entre 40-45 kg/m² podem reduzir em 8 a 10 anos, um efeito semelhante ao do consumo de tabaco (Prospective Studies Collaboration et al., 2009). Esses dados são corroborados por pesquisas recentes, que reforçam a obesidade como um dos determinantes de mortalidade precoce (Bansal, Jin, 2023; Ullah & Tamanna, 2025).

Embora constitua uma condição por si só, a obesidade também agrava e predispõe os indivíduos a uma ampla gama de doenças, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doença renal crônica, distúrbios musculoesqueléticos, infecções e diversos tipos de cânceres (Safei *et al.*, 2021; Blüher, 2019; Heymsfield et al., 2017). Dentre essas doenças, o câncer se destaca por sua magnitude e impacto global, justificando uma análise específica de sua relação com a obesidade.

2.2. Obesidade e câncer

O câncer foi a segunda principal causa de morte no mundo no ano de 2023 (GBD 2023 Cancer Collaborations, 2025) e uma parcela substancial da carga global de câncer é atribuível a fatores de riscos conhecidos, como predisposição genética, exposição à radiação ionizante, uso de tabaco, infecções, dieta não saudável, consumo de álcool, sedentarismo e outras exposições ambientais. Somando-se à esses fatores, a obesidade também se coloca como um fator de risco estabelecido para várias doenças malignas (Lauby-Secretan et al., 2016).

Segundo a OMS, o câncer refere-se a um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento celular desordenado, com capacidade de invadir tecidos vizinhos e disseminação a órgãos distantes, fenômeno conhecido como metástase (OMS, 2025). Dados divulgados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), vinculada à OMS, indicam que, em 2022, foram registrados 20 milhões de novos casos de câncer, dos quais 9,7 milhões resultaram em óbito. As projeções para 2050 apontam um aumento de 77% na incidência da doença, com o total de novos casos superando 35 milhões (IARC, 2024).

Evidências robustas, corroboradas pela IARC, indicam que o excesso de peso é responsável por cerca de 4-8% de casos de câncer no mundo e está associado ao

desenvolvimento de pelo menos 13 tipos distintos de câncer (**Figura 1**). Esses englobam o câncer de esôfago (adenocarcinoma), estômago (carcinoma), pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino (cólon e reto), rins, mamas, ovário, endométrio, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo (Lauby-Secretan et al., 2016). Além de aumentar o risco de desenvolvimento de câncer, a obesidade também está relacionada a piora de prognóstico. Uma revisão sistemática com meta-análise, analisou 203 estudos e mais de 6,3 milhões de pacientes, e demonstrou que indivíduos com obesidade apresentam risco 14% maior de mortalidade global, 17% maior de mortalidade específica por câncer e 13% maior risco de recidiva tumoral (Petrelli et al., 2021).

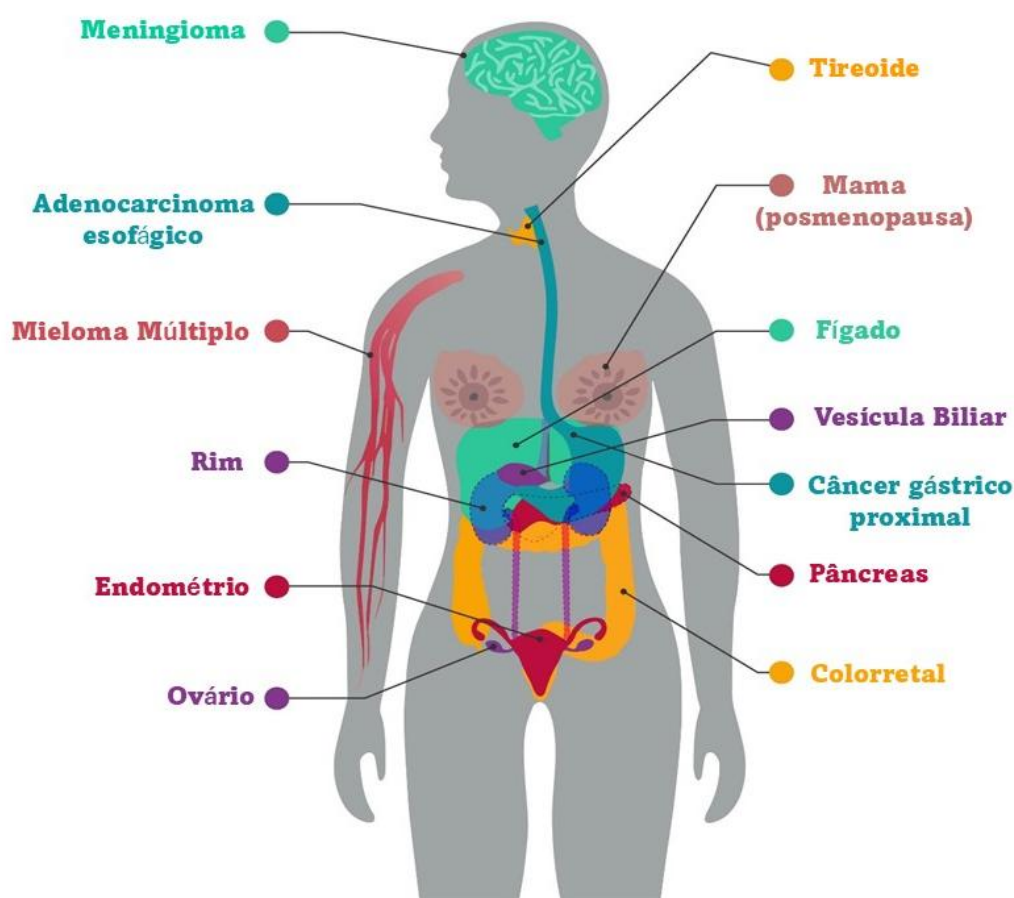


Figura 1 - Cânceres associados ao sobrepeso e a obesidade

Fonte: Adaptado - Instituto Nacional do Câncer (NIC - NIH), 2025
<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=11876>

A relação entre obesidade e câncer é multifacetada e decorre de uma rede complexa de mudanças moleculares e fisiológicas interconectadas, ainda pouco compreendidas. Para compreender a diversidade genotípica e fenotípica dos diversos tipos de cânceres,

Hanahan e Weinberg (2000) propuseram as Marcas do Câncer (do inglês, *Hallmarks of cancer*) que englobam características cruciais adquiridas pelas células durante o processo de transformação maligna. Atualmente, são descritas quatorze marcas, entre as quais dez têm sido diretamente relacionadas à obesidade: potencial replicativo infinito, evasão de supressores tumorais, resistência à morte celular, sinalização proliferativa sustentada, angiogênese, capacidade de invasão e metástase, reprogramação do metabolismo energético, evasão do sistema imune, inflamação pró-tumoral e instabilidade genômica (Harris et al., 2022).

Dentre essas marcas associadas à obesidade, diversos mecanismos celulares e metabólicos contribuem diretamente para a promoção tumoral. De forma integrada, o excesso de gordura corporal propicia o desenvolvimento e sustentação de um microambiente inflamatório e o tecido adiposo, funcionando como um órgão visceral, começa a liberar adipocinas, proteínas sinalizadoras que regulam processos metabólicos e inflamatórios, de maneira não controlada, aumentando a infiltração de células imunes e resistência insulínica, entre outros fatores (Iyengar et al., 2016; Clemente-Suarez et al. 2023; Giudetti, 2023; Deng et al., 2016).

Adicionalmente, alterações no metabolismo de lipídeos aumentam ácidos graxos livres e alteram o equilíbrio do colesterol, o que auxilia na proliferação, sobrevivência e metástase de células cancerosas. Hormônios como leptina e adiponectina alterados na obesidade controlam processos importantes, como multiplicação, morte celular programada, angiogênese e defesa imune. Além disso, o excesso de gordura promove hipóxia, estresse no metabolismo, mudanças na matriz extracelular e acelera o crescimento de tumores (Pasquarelli-do-Nascimento et al., 2022; Doerstling, O'Flanagan, Hursting, 2017; Li & Xu, 2022).

Os dois maiores estudos sobre IMC e o risco de múltiplos tipos de câncer compreendem um estudo de 2014, com 5 milhões de adultos do Reino Unido, e um estudo de 2024, com 4,1 milhões de indivíduos na Suécia, com registro de cerca de 200.000 e mais de 330.000 casos incidentes de câncer durante o acompanhamento, respectivamente (Bhaskaran et al., 2014; Sun et al., 2024). Apesar de potentes em termos populacionais os estudos dependem quase apenas de medidas antropométricas simples, como IMC.

Em estudos experimentais, muitos trabalhos se concentram na explicação de mecanismos específicos ou de moléculas particulares, como os que analisam o papel do estresse oxidativo, adipocinas ou citocinas inflamatórias (Wlodarczyk & Nowicka, 2019; Kim-Hyeok, Lee, 2024). Essa abordagem segmentada reflete tanto a complexidade

inerente das interações entre obesidade e câncer, quanto a dificuldade de utilizar metodologias integrativas que consigam capturar vários níveis biológicos ao mesmo tempo.

2.3. Abordagens ômicas como ferramentas para estudar associações entre câncer e obesidade

Nas últimas décadas, os experimentos que utilizam abordagens ômicas têm ganhado destaque na literatura científica. Sua importância reside na capacidade de integrar informações em diferentes níveis biológicos e na possibilidade de obter uma visão global e integrada, revelando como moléculas, vias e interações colaboram para sustentar a dinâmica celular e metabólica (Misra et al., 2019).

A metabolômica é o estudo sistêmico dos metabólitos gerados durante processos biológicos em células, tecidos e organismos (Lydic, & Goo, 2018). Esses são classificados como moléculas de baixa massa molar (<1000 Da), e os níveis desses metabólitos nos sistemas biológicos refletem a resposta final às alterações decorrentes de fatores genéticos, ambientais, patológicos ou de intervenções terapêuticas (Fiehn, 2002).

Dentro dessa área, duas principais abordagens se destacam: metabolômica alvo (do inglês, *targeted metabolomics*) e metabolômica global (do inglês, *untargeted metabolomics*). A análise alvo é, em geral, guiada por hipóteses e não pela criação delas. Nessa abordagem, o pesquisador analisa um conjunto previamente definido de metabólitos, de forma a confirmar ou refutar mudanças específicas. Por outro lado, a metabolômica global procura estudar o maior número possível de metabólitos da amostra, sem seleção anterior (Belinato et al., 2019). Devido a isso, essa abordagem é frequentemente usada como estratégia para comparar amostras em diferentes estados biológicos, exposições, condições clínicas, o que auxilia na descoberta de vias metabólicas alteradas e na criação de novas hipóteses (Patti, Yanes, Siuzdak, 2012).

A lipidômica, por sua vez, é um subcampo da metabolômica que se concentra no estudo dos lipídeos, suas estruturas, funções e interações (Lydic & Goo, 2018).

Os lipídeos possuem uma estrutura única e propriedades biológicas variadas, estando envolvidos no metabolismo energético, composição de biomembranas, sinalização celular, dentre outras atividades (Van-Meer, 2005).

Diante disso, as pesquisas na área oncológica têm recorrido às ômicas para identificar biomarcadores ou assinaturas metabólicas capazes de contribuir para o diagnóstico, prognóstico e tratamento dos cânceres. Como exemplo, Larkin e

colaboradores (2022) conseguiram distinguir indivíduos com câncer daqueles sem a doença, em um estudo de coorte misto com sintomas inespecíficos, por meio de análises metabolômicas. De forma semelhante, Shi et al. (2023) identificaram diferentes perfis metabólicos entre crianças com meduloblastoma e outras formas de tumores intracranianos, o que fornece uma base para a identificação de marcadores de diagnóstico precoce e novas estratégias terapêuticas.

De modo adicional, células cancerígenas apresentam alterações específicas no metabolismo lipídico. Alterações em vias relacionadas a ácidos graxos, ácido palmítico, linoleico, acilcarnitinas e colesterol já foram identificadas em diferentes tipos de câncer, o que contribui para a sustentação do microambiente tumoral (Chen et al., 2009; Adams et al., 2009; Mihali et al., 2010; Ha et al., 2012). De maneira equivalente, as ômicas têm sido aplicadas para compreender a complexidade metabólica da obesidade.

Zhong e colaboradores (2023) demonstraram que fenótipos metabolômicos associados ao maior IMC aumentam o risco de desfechos de doenças cardiovasculares e oculares e que, ainda, grupos que apresentavam metabólitos relacionados à obesidade tinham um risco maior de mortalidade e morbidade do que aqueles com metabólitos de saúde normais. Corroborando esses achados, Kliemann et al. (2021) identificaram em seus estudos que a obesidade está associada a uma assinatura metabólica distinta, o que compreende alterações nos níveis de aminoácidos e lipídeos específicos, e que está positivamente relacionada ao câncer colorretal e ao câncer de endométrio.

Apesar desses avanços, os mecanismos que conectam o eixo obesidade-câncer ainda não são totalmente compreendidos. Estudos antropométricos e experimentais apresentam algumas limitações importantes, que incluem o ajuste limitado para potenciais vieses, como tabagismo, infecções recentes, histórico familiar de câncer, diferentes níveis de atividade física entre os participantes, e a dependência de dados autorreferidos de peso e altura, o que pode mascarar o real valor do IMC, levando a uma classificação equivocada. Além disso, a integração simultânea de metabolômica e lipidômica permanece pouco explorada, apesar do potencial para revelar mecanismos biológicos mais amplos.

Trabalhos desenvolvidos previamente pelo nosso grupo analisaram perfis metabolômicos e lipidômicos de indivíduos eutróficos e com obesidade, incluindo estratificações adicionais por sexo e grau de obesidade, o que permitiu identificar alterações relevantes associadas ao excesso de gordura corporal e que possuem relação com câncer (Marques et al., 2025). Entretanto, a população com obesidade foi avaliada

como um grupo único, sem distinção entre indivíduos com ou sem comorbidades metabólicas, variável que pode modificar significativamente o risco e os mecanismos biológicos relacionados ao câncer.

Nos últimos anos, surgiu o conceito de obesidade metabolicamente saudável, que descreve indivíduos que são classificados como obesos devido ao $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, mas que não exibem comorbidades associadas como hipertensão, dislipidemia ou resistência insulínica (Ahmed & Mohammed, 2025). Pesquisas apontam que mais de 30% de indivíduos com obesidade se encaixam nessa categoria (Wani et al., 2024). Uma revisão sistemática e meta-análise conduzidas por pesquisadores da IARC demonstraram que indivíduos classificados como metabolicamente não saudáveis com sobrepeso ou obesidade possuem maior risco de desenvolver qualquer tipo de câncer, e um risco muito mais alto de desenvolver câncer relacionado à obesidade, quando comparados com indivíduos eutróficos metabolicamente saudáveis (Mahamat et al., 2024).

Esses achados reforçam a importância de integrar medidas de adiposidade com indicadores de disfunção metabólica para identificar indivíduos com maior risco de câncer. Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo contribuir com novos *insights* sobre o eixo obesidade-câncer ao analisar três grupos: sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades, integrando análises metabólica e lipidômica global para capturar a heterogeneidade metabólica da obesidade e sua possível relação com o processo de tumorigênese.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar e comparar os perfis metabolômico e lipidômico no soro de indivíduos sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades, investigando se as alterações observadas apresentam relação com vias metabólicas e moléculas associadas ao câncer.

3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a população estudada quanto às variáveis demográficas e antropométricas, incluindo idade, sexo e IMC;
- Avaliar diferenças globais no perfil lipidômico e metabolômico entre indivíduos sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia), utilizando análises multivariadas e univariadas;
- Investigar a associação entre a abundância dos lipídeos/metabólitos diferencialmente expressos e o índice de massa corporal;
- Avaliar se o sexo biológico impacta os perfis metabolômico e lipidômico dentro da população estudada;
- Explorar se os diferentes graus de obesidade (Grau I e Grau II) nos grupos com obesidade influenciam os perfis metabolômicos e lipidômicos investigados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Recrutamento dos voluntários

As amostras de soro dos voluntários com e sem obesidade foram obtidas por meio do Ambulatório de Endocrinologia e Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (**Autorização CEP-UFU Anexo 9.1**) durante o período de 2021 a 2022. Foram utilizadas as amostras de 36 voluntários, sendo 12 sem obesidade (NO), 12 voluntários com obesidade (OB) e 12 voluntários com obesidade associada a comorbidades (OBC) tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.

Os critérios de inclusão para voluntários com obesidade (OB e OBC) foram: indivíduos com obesidade tipo I e II (IMC entre 30-39,9 kg/m²), pessoas que não realizavam mais de 150 minutos de atividade física por semana, valor de referência adotado pela OMS para estabelecimento do quadro de sedentarismo, indivíduo que não tivesse histórico de câncer na família (parente de primeiro grau). Os critérios de inclusão para o grupo sem obesidade foram: participantes sem obesidade (IMC entre 18,5kg/m² e 24,9kg/m²) que não realizavam mais de 150 minutos de atividade física por semana, sem histórico de câncer na família (parente de primeiro grau) e que não possuíam doenças crônicas metabólicas associadas (diabetes mellitus, hipertensão arterial e hipercolesterolemia) e nem faziam uso de substâncias como tabaco.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: menores de 18 anos com diagnóstico prévio de câncer, episódios de infecções recentes, doenças inflamatórias crônicas, doenças neurodegenerativas, uso de anti-inflamatórios, portadores de síndromes genéticas, uso de tabaco, alterações cognitivas e indivíduos pós-bariátrica. As medidas de IMC foram acessadas por meio da pesagem de cada indivíduo e medição de sua altura.

O Termo de Consentimento (**Anexo 9.2**) foi obtido de todos os participantes antes do início de sua participação no estudo. De cada participante, previamente em jejum, foram coletados 12 mL de sangue em tubos com gel separador, sendo as amostras centrifugadas a 3.400 rpm por 15 minutos. O soro foi aliquotado em microtubos de 1,5 e 2 mL e armazenado a -80 °C.

4.2. Metabolômica

A análise metabolômica foi realizada em amostras de soro de cada voluntário seguindo a metodologia descrita por Marques, M. E. et al. (2025). Dessa forma, para a

extração de metabólitos, 1.000 µL de metanol (J.T. Baker®, Avantor Performance Materials, S.A., México) foram adicionados a 100 µL de soro e homogeneizados em vórtice. O material foi centrifugado por 15 minutos a 13.000 g, e o sobrenadante foi transferido para outro microtubo e submetido a um concentrador a vácuo por 60 minutos (GeneVac™ miVac Duo Concentrator, Fisher Scientific®). O material foi ressuspensionado em 400 µL de metanol e filtrado através de um filtro de 0,22 µm.

A análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (HPLC-MS) foi realizada em um sistema HPLC (modelo Agilent Infinity 1260) acoplado a um espectrômetro de massa Q-TOF de alta resolução (modelo Agilent® 6520 B) com fonte de ionização por eletropulverização (ESI). Os parâmetros cromatográficos foram os seguintes: Coluna Agilent Poroshell C18, diâmetro interno de 2,1 mm, comprimento de 5 cm, partículas de 2,7 µm, com a fase móvel composta por água acidificada com ácido fórmico (0,1% v/v) (A) e metanol (B), usando o gradiente: 2% B (0 min), 98% B (0-6 min), 98% B (6-12 min), a uma temperatura do forno da coluna de 35 °C. Os parâmetros de ionização foram: pressão do nebulizador a 25 psi, gás de secagem a 8 L/min a uma temperatura de 220 °C e tensão capilar de 4,5 kV. Para a fragmentação, a fórmula $((\text{Slope}) \cdot (m/z) / 100 + \text{Offset})$ foi usada para selecionar a energia de colisão, com os valores adotados de inclinação 3 e desvio 5. As amostras foram adquiridas em modo positivo, com os dados armazenados nos modos centróide e perfil (m/z 55 - 1500). O volume de injeção foi de 4 µL.

O processamento dos dados foi realizado utilizando o software *MassHunter Qualitative* v. 10.0, onde os dados brutos foram submetidos a um método de extração automática utilizando a ferramenta “Find by Auto MS/MS” para extrair os espectros de massa dos compostos (**Figura 2**). Os metabólitos foram identificados utilizando a base de dados METLIN 2019 (incluída no software *Agilent Mass Profiler Professional*) considerando valores MS em alta resolução com um erro <10 ppm e uma pontuação total de 90%. Os dados foram exportados com uma extensão CEF.

O software *Agilent Mass Profiler Professional* v. B.13.1.1 foi usado para filtrar e analisar os compostos moleculares extraídos. Os filtros usados foram abundância absoluta mínima igual a 5.000 contagens e todas as cargas permitidas. Os parâmetros de análise foram uma tolerância de tempo de retenção de 0,15 min; e uma janela de massa de 15 ppm + 2 mDa.

4.3. Lipidômica

Para compreender as alterações no perfil lipidômico dos pacientes que ocorrem devido à obesidade, foi realizada uma avaliação dos lipídeos sintetizados diferencialmente entre as diferentes condições. Conforme descrito por Marques, M. E. et al. (2025), foram coletadas alíquotas de 100 μL de soro de cada voluntário, às quais foram adicionados 200 μL de diclorometano e 100 μL de metanol (da Silva Júnior et al., 2025). O material foi homogeneizado, mantido à temperatura ambiente por 30 minutos e centrifugado por 10 minutos a 13.000xg. A fase orgânica foi coletada, transferida para um novo tubo e submetida a um concentrador a vácuo por 60 minutos a 40 °C (GeneVac™ miVac Duo Concentrator, Fisher Scientific®). As amostras foram ressuspendidas em 50 μL de diclorometano e transferidas para frascos.

A análise foi realizada em um instrumento Agilent Technologies modelo 7890B acoplado a um detector de massa (MSD 5977B) com injetor automático. A coluna utilizada foi a coluna cromatográfica capilar DB-5HT (30 m x 250 μm x 0,25 μm), modo de ionização por impacto eletrônico (EI), fonte de íons de 70 eV, com bomba de alto vácuo e analisador quadrupolo. As condições cromatográficas utilizadas foram temperatura do injetor de 290°C; hélio de alta pureza a uma vazão constante de 1,2 mL min⁻¹ como gás transportador; injeções de 6 μL . A temperatura inicial de 80 °C aumentou para 300 °C a uma taxa de 6 °C/min e foi mantida por 12 min. A temperatura foi alterada para 350 °C a 25 °C/min, totalizando 50,67 min de análise.

Para compreender as alterações no perfil lipidômico, foram utilizadas as seguintes condições de espectrometria de massa: as temperaturas da fonte quad MS e MS foram de 150 °C e 280 °C, respectivamente. O modo de aquisição ocorreu na faixa de m/z 50–550, com um limite de contagem de 150 e um atraso do solvente de 4 minutos.

O software *Agilent MassHunter Unknowns Analysis* foi usado para processar os cromatogramas. O método usado foi a deconvolução de picos, com uma janela de extração entre m/z 0,3 e m/z 0,7 e um limite de 25%, com uma pesquisa na biblioteca NIST17 e uma pontuação de identificação acima de 75% para extrair os espectros de massa e conversão para extensão.

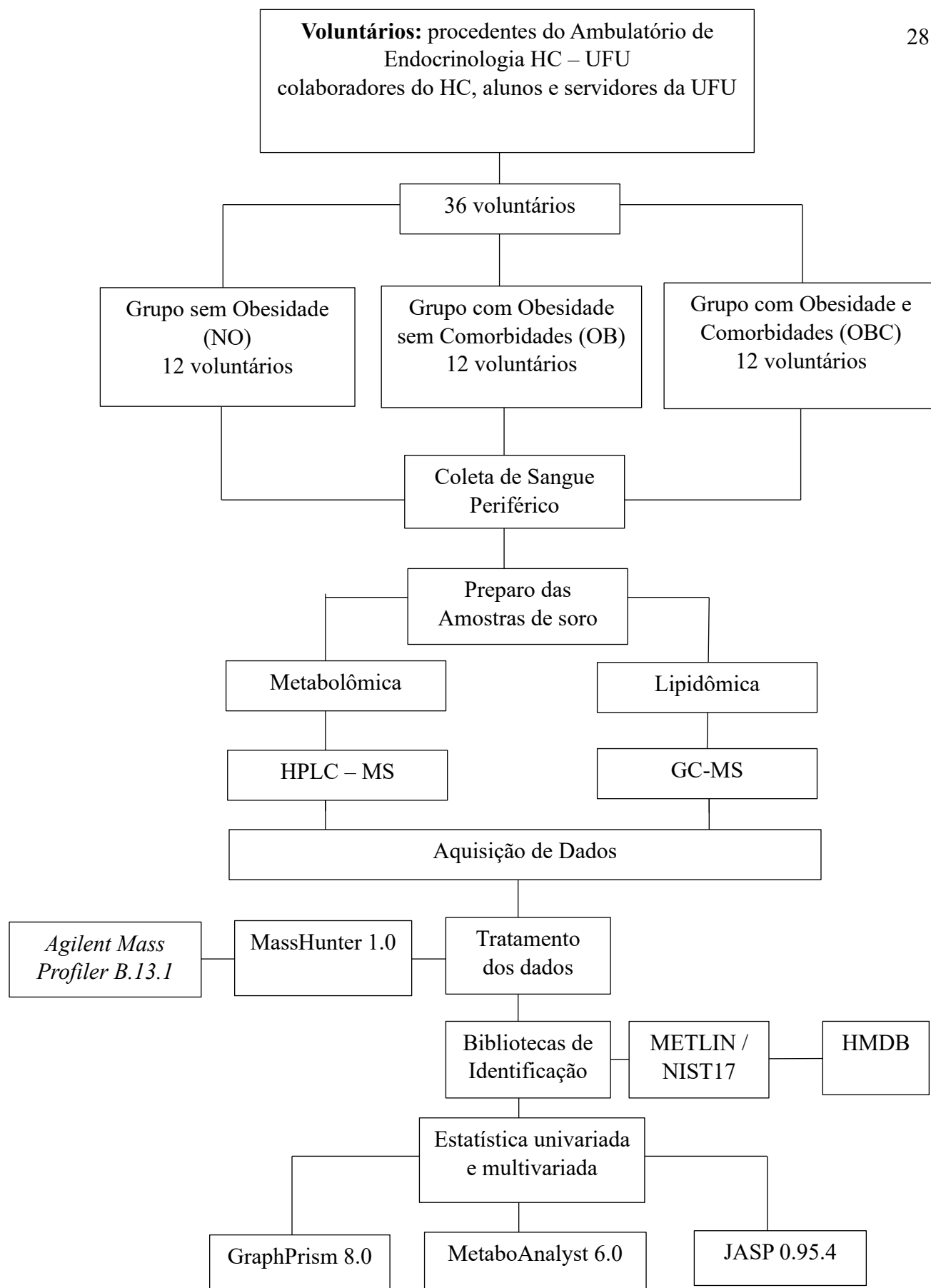


Figura 2 - Esquema metodológico aplicado ao longo estudo para obtenção dos dados

4.4. Processamento de dados

A etapa de anotação e classificação dos lipídeos foi realizada utilizando as plataformas MetaboAnalyst 6.0 e LIPID MAPS Structure Database, com o objetivo de obter informações estruturais, categorização por classe lipídica e associação aos respectivos identificadores HMDB (*Human Metabolome Database*). Para os metabólitos/lipídeos identificados nessas bibliotecas, foi realizada análise de frequência de superclasses entre os grupos NO, OB, OBC.

Para garantir maior consistência estatística e reduzir o impacto de valores ausentes, foi aplicado um filtro de presença mínima de 75% em pelo menos um dos grupos experimentais. Análises multivariadas são tradicionalmente utilizadas para tratar dados ômicos, dessa forma, foram aplicados métodos não supervisionados, como análise de componentes principais (PCA) e, métodos supervisionados, como análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA). O desempenho do modelo PLS-DA foi considerado adequado com base nos valores de R^2 , Q^2 e acurácia, de acordo com critérios previamente estabelecidos para estudos metabolômicos e lipidômicos, que reconhecem Q^2 superiores a 0,3 como aceitáveis em dados biológicos complexos, especialmente em estudos com tamanho amostral limitado, desde que confirmados por testes de permutação (Tribi et al., 2015; Szymanska et al., 2012; Westerhuis et al., 2008).

Para análises univariadas, foi aplicado primeiramente o teste de Shapiro-Wilk para averiguar normalidade de dados. Todos os dados apresentaram distribuição não paramétrica e assim, foi realizado o teste de *Kruskal–Wallis* para avaliar diferenças globais entre os três grupos. Para a identificação das diferenças específicas entre os grupos, foi aplicado o pós-teste Dunn e os valores de significância obtidos foram ajustados pelo método de *False Discovery Rate* (FDR) Benjamini & Hochberg, com o objetivo de controlar o número de falsos positivos de múltiplas comparações inerentes à análise metabolômica/lipidômica (Alka et al., 2022). Como critério adicional de relevância biológica, utilizou-se um limiar de *fold change* ≥ 2 ou $\leq 0,5$, correspondendo a variações de pelo menos duas vezes entre os grupos comparados, de modo a selecionar apenas as alterações de maior magnitude entre os grupos avaliados. O FC foi calculado como a razão entre as médias de abundância dos grupos comparados (grupo OB-OBC/grupo NO; grupo OBC/grupo OB) e expresso em escala $\log_2$.

Além da comparação global entre os três grupos principais (eutróficos, obesos e obesos com comorbidades), foram conduzidas análises estratificadas para investigar se o sexo biológico ou o grau de obesidade influenciavam o perfil lipídico/metabolômico

encontrado dentro de cada grupo. No grupo OB, foram realizados dois conjuntos de comparações: (1) feminino *versus* masculino; e (2) obesidade grau I *versus* obesidade grau II. No grupo OBC, foram aplicadas as mesmas comparações. Para o grupo NO, foi avaliada apenas a diferença entre os sexos. O teste de Mann–Whitney U foi aplicado nas análises estratificadas dentro dos grupos (**Figura 3**).

A correlação entre o IMC e os metabólitos/lipídeos diferencialmente significativos foi avaliada por meio do coeficiente de Spearman. A força das correlações foi interpretada de acordo com os critérios propostos por Cohen (1988) e Mukaka (2012), considerando valores de ρ entre 0,10–0,29 como fracos, 0,30–0,49 como moderados e $\geq 0,50$ como fortes.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares JASP 0.95.4, GraphPad Prism 8.0 e o *RStudio*, que permitiram a execução dos testes, ajustes de múltiplas comparações, cálculo de *fold change* (FC) e visualização gráfica dos resultados.

Além disso, a identificação de compostos químicos estatisticamente significativos foi confirmada considerando espectros MS de alta resolução com um erro < 10 ppm, bem como espectros MS/MS para comparar o perfil de fragmentação. Foram utilizadas as bases de dados HMDB, PubChem e Metabolomics Workbench, juntamente com artigos da literatura relevantes.

As variáveis descritivas contínuas, tais como idade e índice de massa corporal (IMC), foram representadas por média $\pm$ desvio padrão. O nível de significância estatística foi estabelecido em 95% ($\alpha = 0,05$), sendo valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significantes, enquanto valores $0,05 \leq p < 0,10$ foram interpretados como indicativos de tendência (#).

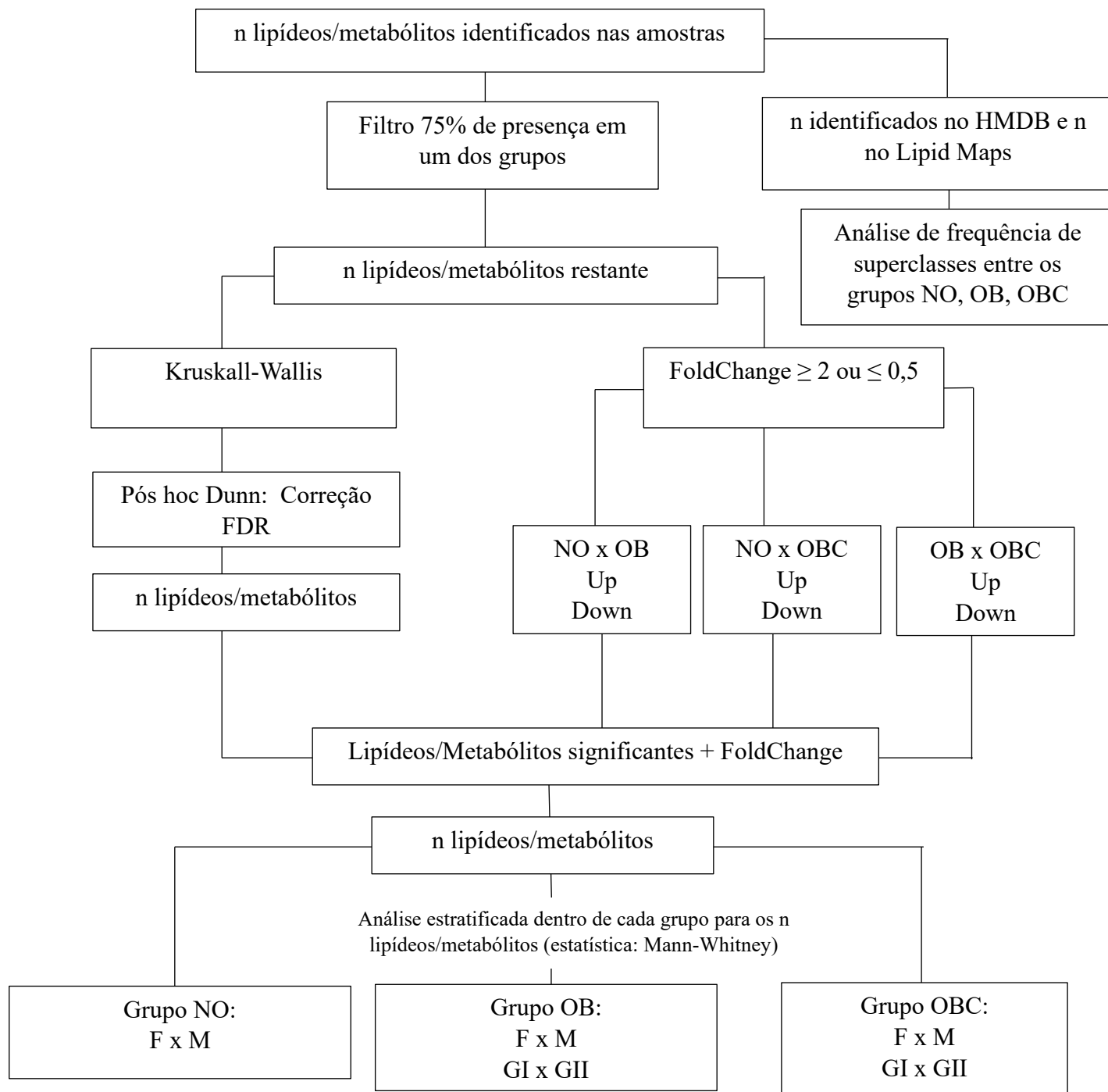


Figura 3 - Esquema Geral Processamento de Dados. NO: sem obesidade; OB: obesidade; OBC: obesidade associada a comorbidade. F: sexo feminino. M: sexo masculino. GI: grau de obesidade I. GII: grau de obesidade II.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da população

A população estudada foi composta por 36 indivíduos, distribuídos igualmente entre os grupos sem obesidade (NO), obesidade (OB) e obesidade com comorbidades (OBC), com 12 participantes em cada grupo. A média de idade foi de $35,50 \pm 6,34$ anos no grupo NO, $40,83 \pm 12,58$ anos no grupo OB e $43,75 \pm 9,04$ anos no grupo OBC. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na idade entre os grupos NO, OB e OBC (ANOVA, $p = 0,1215$).

A distribuição por sexo foi equilibrada nos grupos NO e OB, ambos com 50% de indivíduos do sexo masculino e 50% do sexo feminino. No grupo OBC, observou-se uma maior proporção de mulheres (58,3%) em relação aos homens (41,7%). O IMC médio no grupo NO foi de $22,73 \pm 1,64$ kg/m², no grupo OB foi de $34,81 \pm 3,58$ kg/m² e $34,61 \pm 2,91$ kg/m² no OBC. Entre os indivíduos com obesidade, 41,7% do grupo OB e 50% do grupo OBC foram classificados como obesidade grau I, enquanto 58,3% do grupo OB e 50% do grupo OBC apresentaram obesidade grau II.

A hipertensão arterial foi a doença mais prevalente nos indivíduos do grupo OBC, com todos os participantes apresentando a doença (100%). Enquanto 50% apresentaram diabetes mellitus e 41,7% hipercolesterolemia. Nenhuma outra comorbidade foi relatada pelos participantes.

Tabela II - Caracterização da população estudada

CARACTERÍSTICA	NO	OB	OBC
Idade	$35,50 \pm 6,34$	$40,83 \pm 12,58$	$43,75 \pm 9,04$
Sexo – Masculino n (%)	6 (50%)	6 (50%)	5 (41,7%)
Sexo – Feminino n (%)	6 (50%)	6 (50%)	7 (58,3%)
IMC (kg/m ²)	$22,73 \pm 1,64$	$34,81 \pm 3,58$	$34,61 \pm 2,91$
Obesidade Grau I, n (%)	-	5 (41,7%)	6 (50%)
Obesidade Grau II, n (%)	-	7 (58,3%)	6 (50%)
Hipertensão Arterial, n (%)	-	-	12 (100%)
Diabetes mellitus, n (%)	-	-	6 (50%)
Hipercolesterolemia, n (%)	-	-	5 (41,7%)

5.2. Metabolômica

5.2.1. A superclasse lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos representaram a maior proporção em todos os grupos

O ensaio metabolômico detectou 468 metabólitos expressos no soro dos participantes, identificados no banco de dados METLIN. Desses 468, apenas 187 (39,95%) foram classificados em diferentes classes de compostos usando o banco de dados HMDB. Gráficos de pizza foram construídos com a distribuição de frequência referenciando a superclasse desses metabólitos identificados (Figura 4). A análise das proporções de lipídeos por superclasse mostrou que a superclasse de lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos foi a mais abundante em todos os grupos, representando aproximadamente 39,9% nos indivíduos do grupo sem obesidade (NO), 38,2% nos indivíduos com obesidade (OB) e 38,2% nos indivíduos com obesidade e comorbidade (OBC). As superclasses ácidos orgânicos e derivados e compostos organoheterocíclicos apresentaram frequências menores e variações discretas entre os grupos, com valores de 9,8% e 13,3% no grupo NO, 13,6% e 15,5% no grupo OB, e 12,2% e 11,4% no grupo OBC, respectivamente.

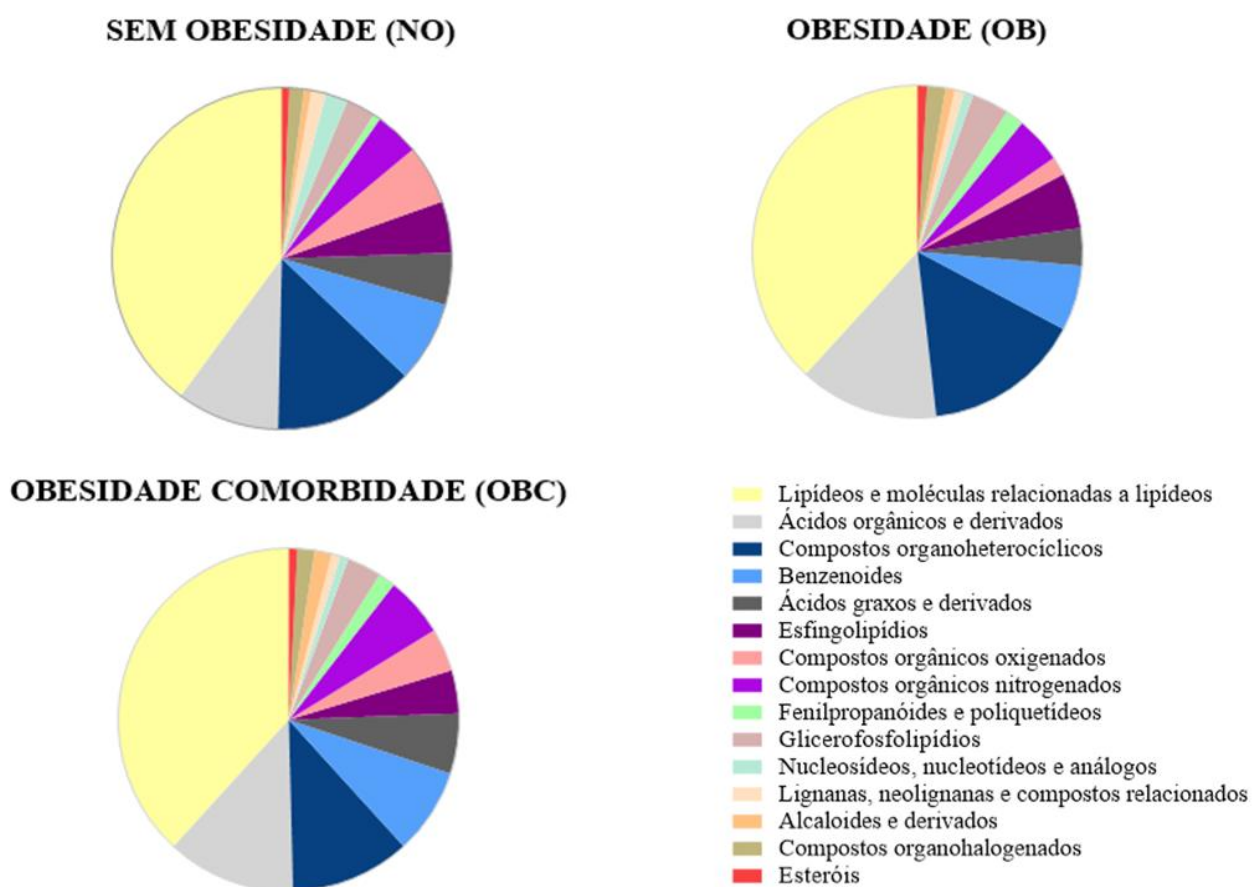


Figura 4 - Percentagens de superclasses de metabólitos no soro sanguíneo dos grupos estudados.

5.2.2. Os metabólitos que mais contribuíram para a discriminação nos modelos multivariados entre os grupos pertencem majoritariamente à superclasse de lipídeos

O filtro de presença mínima de 75% em pelo menos um dos grupos resultou na seleção de 62 metabólitos. As análises multivariadas e univariadas subsequentes foram realizadas considerando esse conjunto de lipídeos.

A análise de PCA foi empregada como abordagem não supervisionada para avaliar a variabilidade global dos dados metabolômicos e identificar possíveis padrões de agrupamento entre os grupos experimentais. Os componentes principais 1 e 2 explicaram cerca de 30,2% da variância total dos dados. Os *scores plot* do PCA não evidenciaram separação clara entre os grupos, sendo observada ampla sobreposição entre os indivíduos (Figura 5).

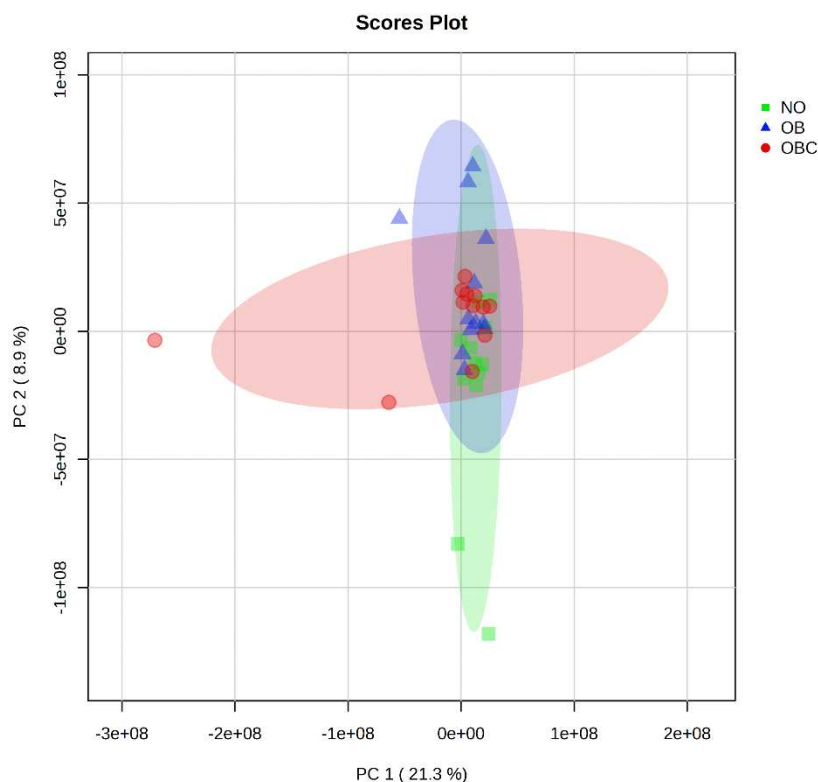


Figura 5 - Gráfico dos resultados da Análise de Componentes Principais (PCA). Plotagem dos escores discriminando os perfis metabólicos em amostras de soro entre indivíduos sem obesidade (elipse verde), com obesidade (elipse azul) e obesidade com comorbidades (elipse vermelha).

Em seguida, foi realizada a análise supervisionada por PLS-DA com o objetivo de investigar a capacidade de discriminação entre os grupos a partir da informação de classe. Os *scores plot* do PLS-DA indicou uma tendência de separação parcial entre os grupos

(Figura 6a). Entretanto, a avaliação do desempenho do modelo, verificada por validação cruzada, demonstrou valores de $R^2 = 0,68$, $Q^2 = 0,39$ e acurácia de 0,41, indicando capacidade preditiva limitada (Figura 6b). Adicionalmente, o teste de permutação ($n=1000$) não evidenciou desempenho superior ao esperado ao acaso ($p = 0,8$), não sustentando a significância estatística do modelo (Figura 6c).

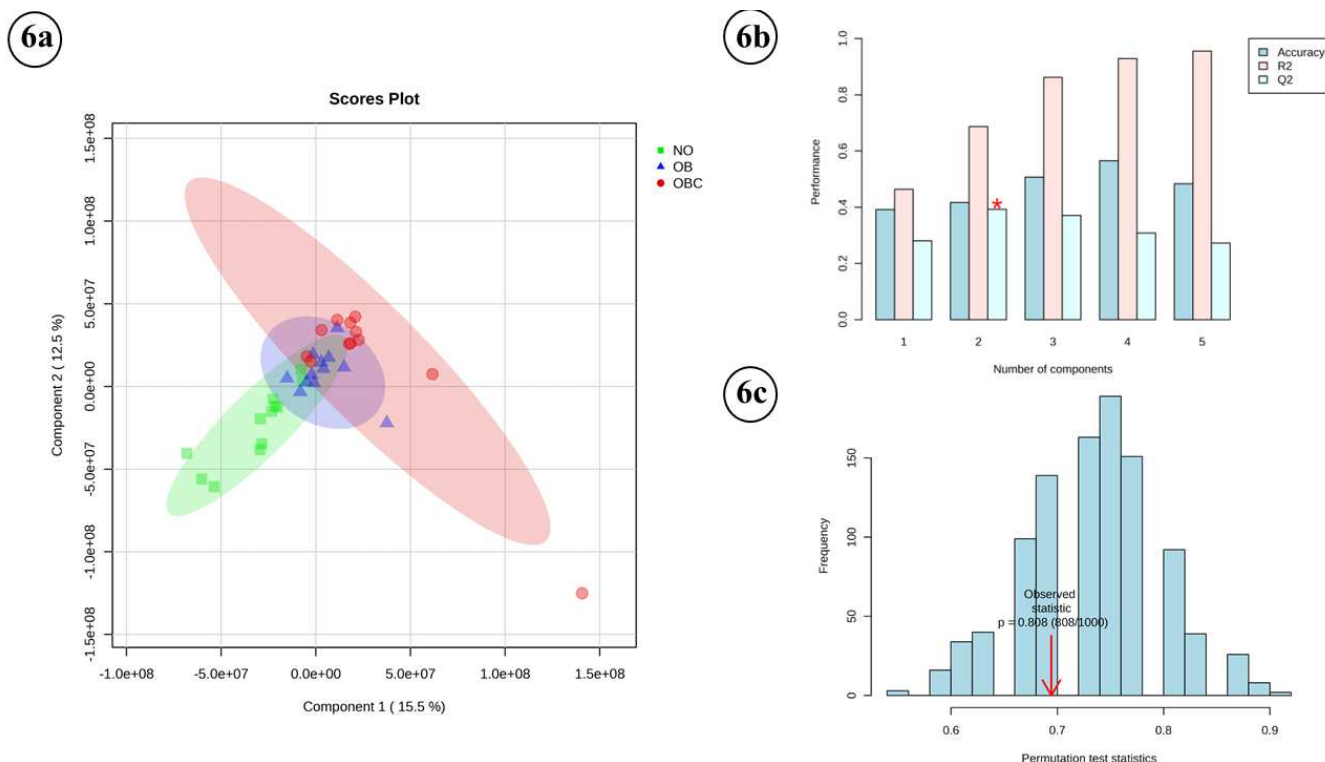


Figura 6 - Análise PLS-DA baseada no perfil lipidômico dos grupos. (a) PLS-DA Scores Plot: Distribuição dos indivíduos nos componentes principais (Component 1 e Component 2), mostrando separação entre não obesos (NO, verde), obesos (OB, azul) e obesos com comorbidades (OBC, vermelho). (b) Avaliação do modelo PLS-DA: Comparação de desempenho em função do número de componentes, considerando Acurácia (Accuracy), R^2 e Q^2 . O asterisco indica o melhor número de componentes selecionado para o modelo. (c) Teste de permutação: Distribuição das estatísticas de permutação para avaliar a significância do modelo. A linha vermelha indica a estatística observada ($p = 0,8$), sugerindo que o modelo não tem desempenho significativo em relação ao acaso.

A análise de importância das variáveis no modelo, baseada no vetor dos escores VIP (importância da variável na projeção), identificou as variáveis que mais contribuíram para a construção do modelo. Os 15 metabólitos com maiores valores de VIP foram considerados como os principais contribuintes para a variância observada no modelo supervisionado (Figura 7a). Considerando a ausência de validação estatística do PLS-DA, os resultados de VIP score foram utilizados de forma descritiva, com posterior integração às análises univariadas. Os metabólitos identificados pertencem majoritariamente à

superclasse de lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos, ácidos orgânicos e derivados e compostos orgânicos oxigenados (7b).

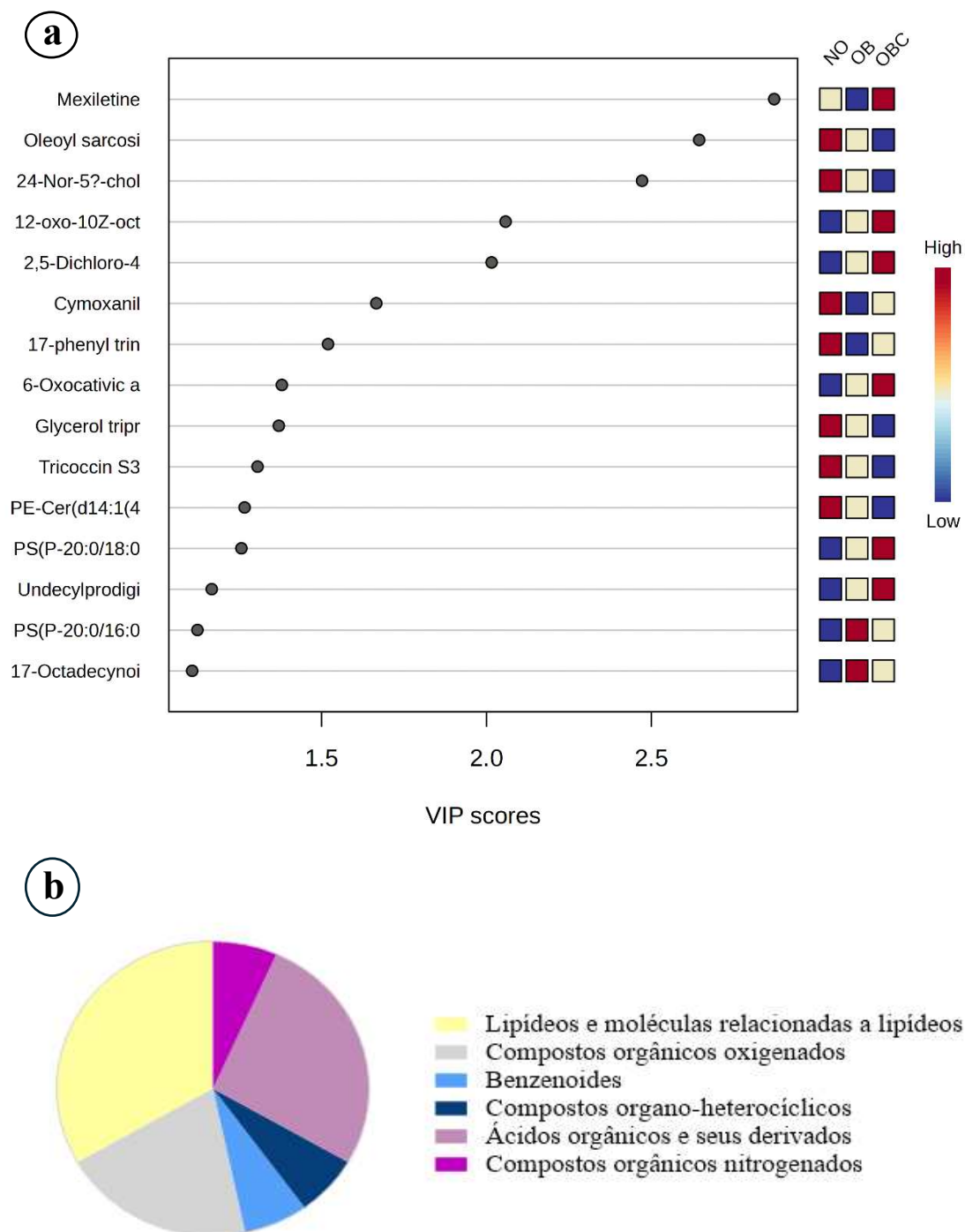
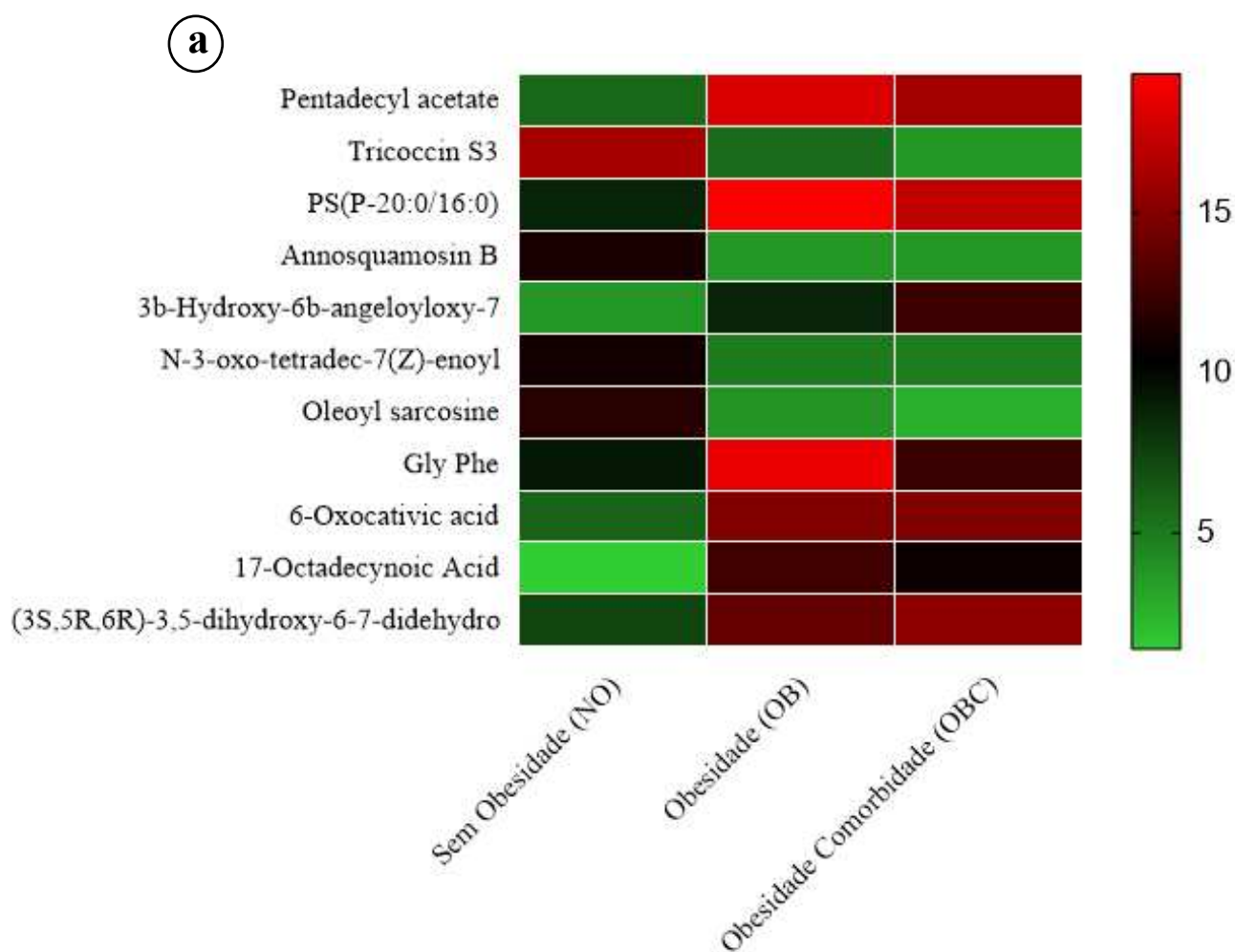


Figura 7 - Metabólitos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos (a) e as superclasses predominantes (b).

5.2.3. Onze metabólitos apresentaram diferenças significativas entre os grupos

Um total de onze metabólitos apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Kruskall Wallis – Dunn + FDR). A Figura 8 mostra o *heatmap* dos metabólitos aumentados e diminuídos em cada grupo. A letra (a) representa a média para cada grupo: sem obesidade, obesidade e obesidade comorbidades; a letra (b) representa os valores individuais para cada lipídeo de todos os participantes em cada grupo.



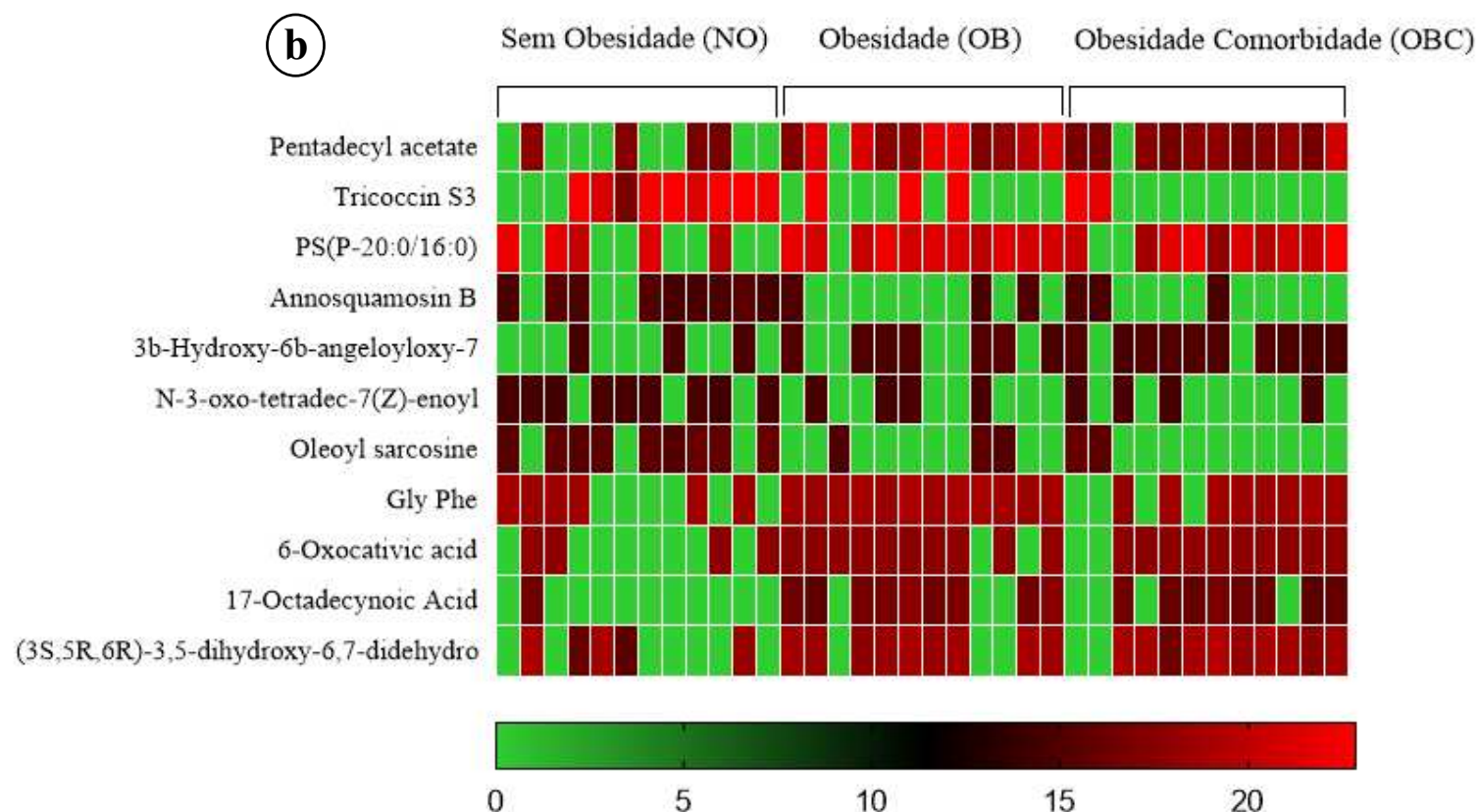


Figura 8 - Análises de diferentes níveis de metabólitos.(a) Heatmap do valor médio dos metabólitos diferencialmente expressos nos grupos NO, OB e OBC. (b) Heatmap dos valores individuais dos metabólitos diferencialmente expressos nos grupos.

Um conjunto de metabólitos apresentou maior abundância no grupo NO, com redução nos grupos com obesidade, incluindo *Annosquamosin B*, *Tricoccin S3* e *Oleoyl sarcosine*, com esse padrão observado tanto na comparação NO vs OB quanto NO vs OBC. O metabólito *N-3-oxo-tetradec-7(Z)-enoyl-L-homoserine lactone* também apresentou redução nos grupos obesos, embora com tendência estatística nas comparações NO vs OB e NO vs OBC ($q = 0,06$). Em contraste, diversos metabólitos apresentaram redução no grupo NO, indicando maior abundância associada à obesidade. Entre eles, destacam-se *Pentadecyl acetate* e *3 β -Hydroxy-6 β -angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8 β -olide*, cujas diferenças foram observadas nas comparações envolvendo o grupo NO. O dipeptídeo *Gly Phe* apresentou alteração apenas na comparação NO vs OB. Adicionalmente, *PS(P-20:0/16:0)* e *6-Oxocativic acid* exibiram tendência de aumento no grupo OB ($q = 0,06$). O metabólito *17-Octadecynoic Acid* apresentou aumento em ambos os grupos com obesidade, com tendência estatística na comparação NO vs OBC ($q = 0,0533$). Por fim, *(3S,5R,6R)-3,5-dihydroxy-6,7-didehydro-*

5,6-dihydro-12'-apo- β -caroten-12'-al apresentou tendência de diferença apenas entre os grupos OB e OBC ($q = 0,0521$).

Na comparação direta entre os grupos OB e OBC não foram observadas alterações metabólicas relevantes. Embora alguns compostos tenham apresentado diferenças estatísticas ou tendência, essas variações não foram acompanhadas por mudanças biologicamente expressivas. O *Pentadecyl acetate*, por exemplo, apresentou tendência estatística nessa comparação ($q = 0,0656$), porém com baixo valor de FC, indicando variação de pequena magnitude. De forma semelhante, o dipeptídeo *Gly Phe* apresentou diferença estatística entre OB e OBC ($q = 0,0384$), mas não apresentou FC relevante, reforçando que, apesar da significância estatística, essas alterações não refletem mudanças substanciais na abundância dos metabólitos entre os grupos com obesidade.

Tabela III - Metabólitos diferencialmente expressos entre os grupos

METABÓLITO	Comparação	p-value	q-value (FDR)	log2FC	Direção
Pentadecyl acetate	NO X OB	0.0001	0.0002 ***	1,65462	↓ NO
	NO X OBC	0.0305	0.0457 *	1,48702	↓ NO
	OB X OBC	0.0656	0.0656 #	-0,1676	-
Tricoccin S3	NO X OB	0.0218	0.0328 *	-1,5297	↑ NO
	NO X OBC	0.0046	0.0138 *	-2,1346	↑ NO
	OB X OBC	0.5891	0.5891	-0,6049	-
PS(P-20:0/16:0)	NO X OB	0.0231	0.0693 #	1,14274	↓ NO
	NO X OBC	0.1798	0.2696	0,96798	-
	OB X OBC	0.3523	0.3523	-0,1748	-
Annosquamosin B	NO X OB	0,0184	0.0275 *	-1,5916	↑ NO
	NO X OBC	0,0145	0.0275 *	-1,5947	↑ NO
	OB X OBC	0,9310	0.9310	-0,0031	-
3b-Hydroxy-6b-angeloyloxy-7(11)-cremophilen-12,8b-olide	NO X OB	0,0219	0.0329 *	1,25136	↓ NO
	NO X OBC	0,0044	0.0131 *	1,75316	↓ NO
	OB X OBC	0,5770	0.5770	0,5018	-
N-3-oxo-tetradec-7(Z)-enoyl-L-Homoserine lactone	NO X OB	0,0463	0.0695 #	-1,167	↑ NO
	NO X OBC	0,0359	0.0695 #	-1,1699	↑ NO
	OB X OBC	0,9165	0.9165	-0,0028	-

METABÓLITO	Comparação	p-value	q-value (FDR)	log2FC	Direção
Oleoyl sarcosine	NO X OB	0,0067	0.0100 *	-1,617	↑ NO
	NO X OBC	0,0060	0.0100 *	-2,1524	↑ NO
	OB X OBC	0,9736	0.9736	-0,5353	-
Gly Phe	NO X OB	0,0160	0.0384 *	1,00333	↓ NO
	NO X OBC	0,8601	0.8601	0,40518	-
	OB X OBC	0,0256	0.0384 *	-0,5981	-
6-Oxocativic acid	NO X OB	0,0270	0.0601 #	1,32208	↓ NO
	NO X OBC	0,0400	0.0601 #	1,32161	↓ NO
	OB X OBC	0,8745	0.8745	-0,0005	-
17-Octadecynoic Acid	NO X OB	0,0004	0.0013 **	3,1996	↓ NO
	NO X OBC	0,0355	0.0533 #	2,97425	↓ NO
	OB X OBC	0,1560	0.1560	-0,2253	-
(3S,5R,6R)-3,5-dihydroxy-6,7-didehydro	NO X OB	0,1189	0.1783	0,92438	-
	NO X OBC	0,0173	0.0521 #	1,07272	↓ NO
	OB X OBC	0,4126	0.4126	0,14834	-

Metabólitos diferencialmente abundantes entre os grupos sem obesidade (NO), obesidade (OB) e obesidade com comorbidades (OBC). São apresentadas as comparações pareadas com valores de p (Kruskall + Dunn), q (FDR) e fold change em log2. As setas indicam aumento (↑) ou redução (↓) da abundância lipídica no grupo comparado em relação ao grupo controle ou com obesidade quando comparado OB x OBC. Comparações destacadas em negrito indicam diferenças estatisticamente significativas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$; $0,05 \leq ^{\#}p < 0,10$ (tendência).

5.2.4. Sete metabólitos apresentaram correlações significativas com o IMC

A análise de correlação de Spearman revelou associações significativas entre o IMC e metabólitos específicos identificados na análise metabolômica. Entre os onze metabólitos avaliados, sete apresentaram correlações estatisticamente significativas e dois apresentaram tendência (Tabela IV).

Tabela IV - Correlação IMC e abundância dos metabólitos

Metabólito	ρ de Spearman	p-value	CORRELAÇÃO
Pentadecyl acetate	0,5986	0,0001***	FORTE
Tricoccin S3	-0,3315	0,0483*	MODERADA
PS(P-20:0/16:0)	0,1741	0,3098	-
Annosquamosin B	-0,3823	0,0214**	MODERADA
3b-Hydroxy-6b-angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8b-olide	0,4524	0,0056**	MODERADA
N-3-oxo-tetradec-7(Z)-enoyl-L-Homoserine lactone	-0,3185	0,0583#	MODERADA
Oleoyl sarcosine	-0,5048	0,0017**	FORTE
Gly Phe	0,3216	0,0558#	MODERADA
6-Oxocativic acid	0,2740	0,1059	-
17-Octadecynoic Acid	0,5060	0,0016**	FORTE
(3S,5R,6R)-3,5-dihydroxy-6,7-didehydro-5,6-dihydro-12'-apo-beta-caroten-12'-al	0,3722	0,0254*	MODERADA

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; $0,05 \leq p < 0,10$

Foram observadas correlações positivas fortes entre o IMC e Pentadecyl acetate ($\rho = 0,5986$; $p = 0,0001$) e 17-Octadecynoic Acid ($\rho = 0,5060$; $p = 0,0016$). Correlações positivas moderadas foram identificadas para os metabólitos 3b-Hydroxy-6b-angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8b-olide ($\rho = 0,4524$; $p = 0,0056$) e (3S,5R,6R)-3,5-dihydroxy-6,7-didehydro-5,6-dihydro-12'-apo-beta-caroten-12'-al ($\rho = 0,3722$; $p = 0,0254$), enquanto Gly Phe ($\rho = 0,3216$; $p = 0,0558$) apresentou tendência de correlação positiva moderada. Esses dados indicam aumento da abundância desses lipídeos em indivíduos com maior IMC.

Em contrapartida, Oleoyl sarcosine apresentou correlação negativa forte com o IMC ($\rho = -0,5048$; $p = 0,0017$), sugerindo redução de sua abundância conforme o aumento do IMC. Adicionalmente, Tricoccin S3 e Annosquamosin B exibiram correlação negativa moderada ($\rho = -0,3315$, $\rho = -0,3823$, respectivamente), enquanto N-3-oxo-tetradec-7(Z)-enoyl-L-Homoserine lactone apresentou tendência a correlação negativa moderada ($\rho = -0,3185$; $p = 0,0583$). Os metabólitos PS(P-20:0/16:0) e 6-Oxocativic acid

não apresentaram correlação significativa com o IMC. Em conjunto, esses resultados indicam que alterações no IMC estão associadas a mudanças específicas no perfil metabólico.

5.2.5. *Análises Intragrupos*

As análises intragrupos foram realizadas com o objetivo de investigar possíveis diferenças no perfil metabólico identificado em função do sexo biológico e do grau de obesidade, considerando separadamente cada grupo experimental.

No grupo controle (NO), a estratificação por sexo não revelou diferenças estatisticamente significativas na abundância dos metabólitos analisados, conforme indicado pelo teste de Mann–Whitney. Em contraste, nos grupos com obesidade (OB) e obesidade associada a comorbidades (OBC), apenas o metabólito PS(P-20:0/16:0) apresentou variações relacionadas ao sexo. No grupo OB, observou-se uma tendência à diferença estatística ($p = 0,0930$), com maior média de abundância nos indivíduos do sexo feminino. Por outro lado, no grupo OBC, foi identificada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0146$), caracterizada por maior abundância desse metabólito nos indivíduos do sexo masculino.

Adicionalmente, a análise intragrupos considerando o grau de obesidade não evidenciou diferenças significativas na abundância dos compostos avaliados em nenhum dos grupos com obesidade.

5.3. Lipidômica

5.3.1. *A superclasse lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos representaram a maior proporção em todos os grupos*

O ensaio lipidômico detectou 874 lipídeos expressos no soro dos participantes, identificados no banco de dados METLIN/NIST17. Desses 874, apenas 88 (10,06%) foram classificados em diferentes classes de compostos usando o banco de dados HMDB. A Figura 9 apresenta a distribuição de frequência da superclasse dos lipídeos identificados. Compostos pertencentes à superclasse de lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos representaram a maior proporção em todos os grupos, com maior prevalência no grupo controle (46,6%), seguido pelo grupo obeso com comorbidades (40,8%) e pelo grupo obeso sem comorbidades (33,9%). Os grupos com obesidade apresentaram maior frequência de compostos pertencentes à superclasse de benzenoides em comparação ao grupo controle. Observou-se ainda maior proporção de ácidos orgânicos e seus derivados

no grupo obeso com comorbidades em relação aos grupos obeso sem comorbidades e controle.

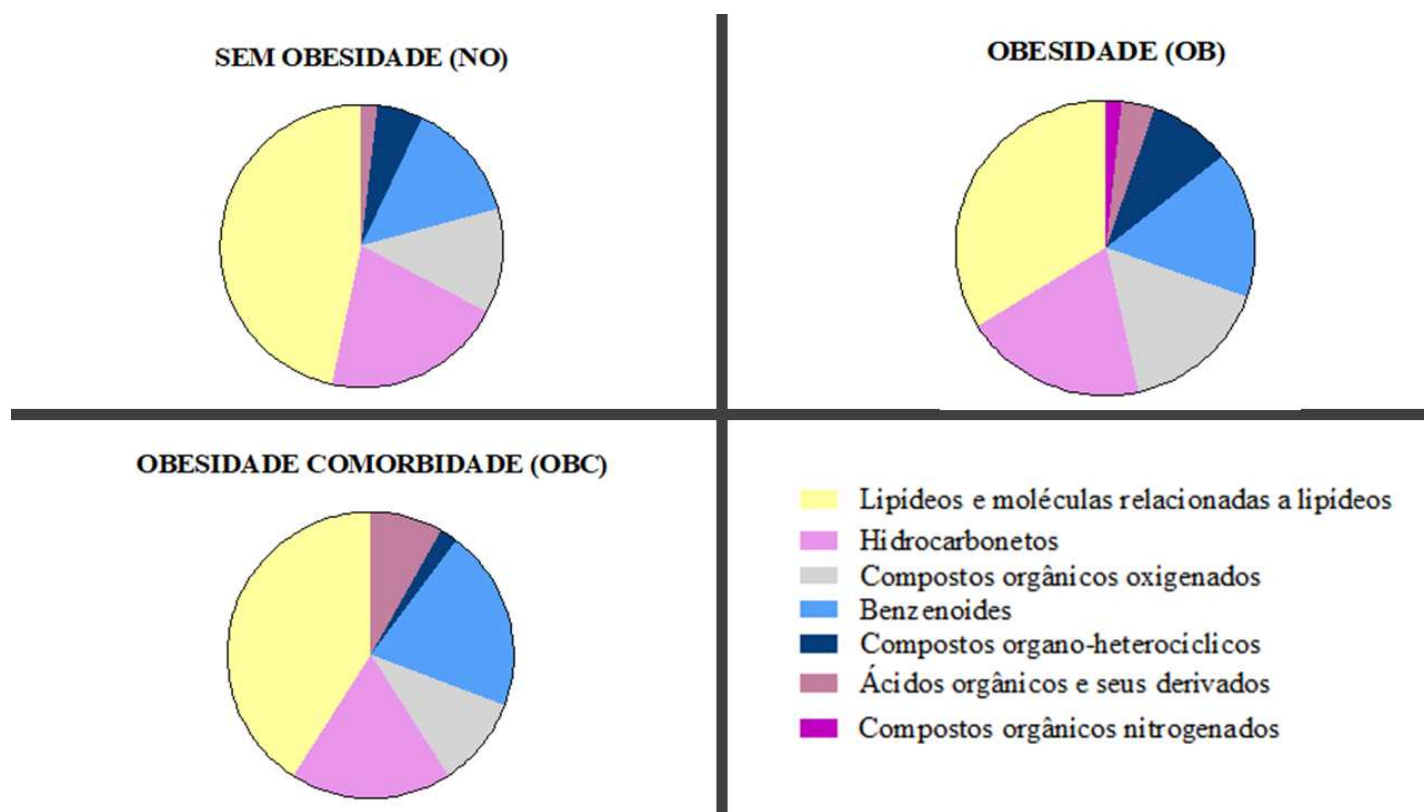


Figura 9 - Percentagens de superclasses de lipídios no soro sanguíneo dos grupos estudados

5.3.2. Os lipídeos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos pertencem majoritariamente à superclasse de lipídeos

O filtro de presença mínima de 75% em pelo menos um dos grupos resultou na seleção de 44 lipídeos. As análises multivariadas e univariadas subsequentes foram realizadas considerando esse conjunto de lipídeos.

A análise não supervisionada por PCA foi aplicada, primeiramente, para explorar correlações entre os grupos. Os dois primeiros componentes principais explicaram conjuntamente 21,1% da variância total dos dados (PC1 = 12,2% e PC2 = 8,9%) (Figura 10). De acordo com a análise dos gráficos de escores por PCA, houve uma tendência de separação entre os grupos ao longo do PC1 e observou-se ainda sobreposição parcial entre os grupos, indicando que, embora existam diferenças globais no perfil lipídico, parte da variabilidade é compartilhada entre as condições analisadas. Em seguida, a análise PLS-DA foi empregada e seu *score plot* bidimensional demonstrou uma discriminação mais evidente em comparação à PCA, com tendência de separação principalmente entre o

grupo controle e os grupos com obesidade, enquanto se observou maior proximidade entre os grupos obeso e obeso com comorbidades (Figura 11a).

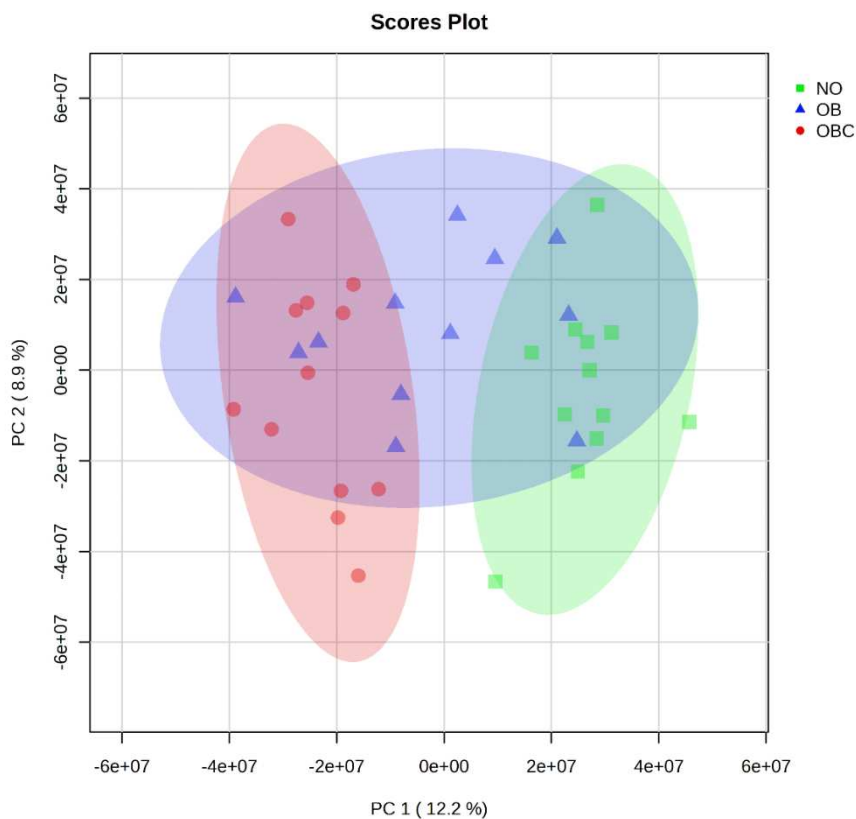


Figura 10 - Gráfico dos resultados da Análise de Componentes Principais (PCA). Plotagem dos escores discriminando os perfis lipídicos em amostras de soro entre indivíduos sem obesidade (elipse verde), com obesidade (elipse azul) e obesidade com comorbidades (elipse vermelha).

O desempenho do modelo PLS-DA foi avaliado por validação cruzada, apresentando valores elevados de R^2 (0,8029), indicativos de bom ajuste do modelo aos dados, e valores moderados de Q^2 (0,6162), sugerindo capacidade preditiva adequada. A acurácia global do modelo foi considerada satisfatória (0,7238), (Figura 11b). A robustez da discriminação foi confirmada por testes de permutação ($n=1000$), nos quais a acurácia de predição apresentou p significativo ($p=0,032$), indicando que a separação observada não ocorreu ao acaso (Figura 11c).

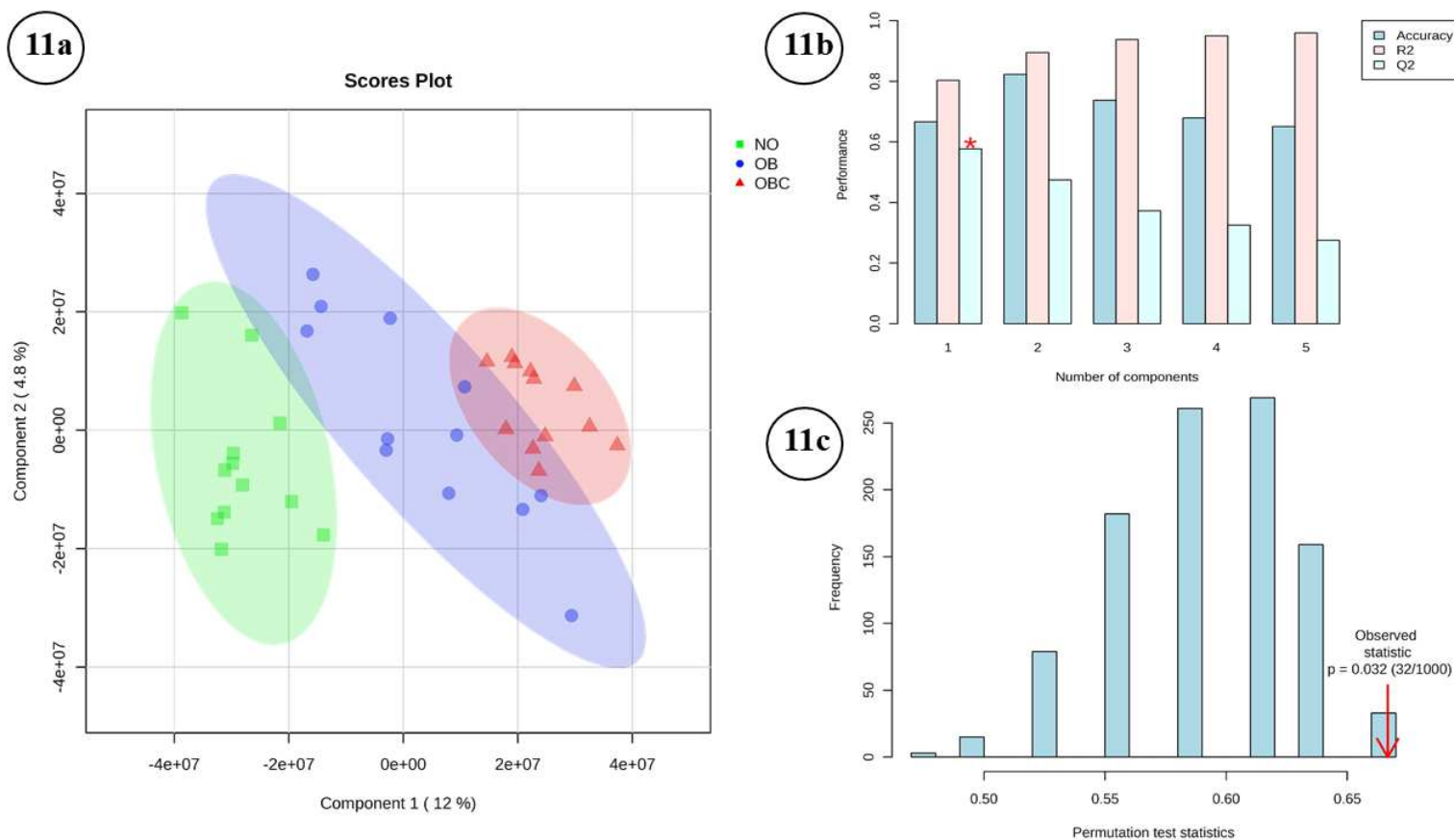


Figura 11 - Análise PLS-DA baseada no perfil lipidômico dos grupos. (a) PLS-DA Scores Plot: Distribuição dos indivíduos nos componentes principais (Component 1 e Component 2), mostrando separação entre não obesos (NO, verde), obesos (OB, azul) e obesos com comorbidades (OBC, vermelho). (b) Avaliação do modelo PLS-DA: Comparação de desempenho em função do número de componentes, considerando Acurácia (Accuracy), R² e Q². O asterisco indica o melhor número de componentes selecionado para o modelo. (c) Teste de permutação: Distribuição das estatísticas de permutação para avaliar a significância do modelo. A linha vermelha indica a estatística observada ($p = 0,032$), sugerindo que o modelo tem desempenho significativo em relação ao acaso.

A análise de importância das variáveis no modelo, baseada no vetor dos escores VIP (importância da variável na projeção), permitiu identificar os lipídeos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos. Considerando o critério de $VIP > 1$, foram selecionados os principais compostos responsáveis pela separação observada (Figura 12). Esses lipídeos pertencem majoritariamente à superclasse de lipídeos e moléculas relacionadas a lipídeos, reforçando sua relevância na diferenciação dos perfis lipidômicos associados à obesidade e à presença de comorbidades metabólicas. Os lipídeos destacados pelo VIP score foram posteriormente priorizados nas análises univariadas e de correlação com o índice de massa corporal.

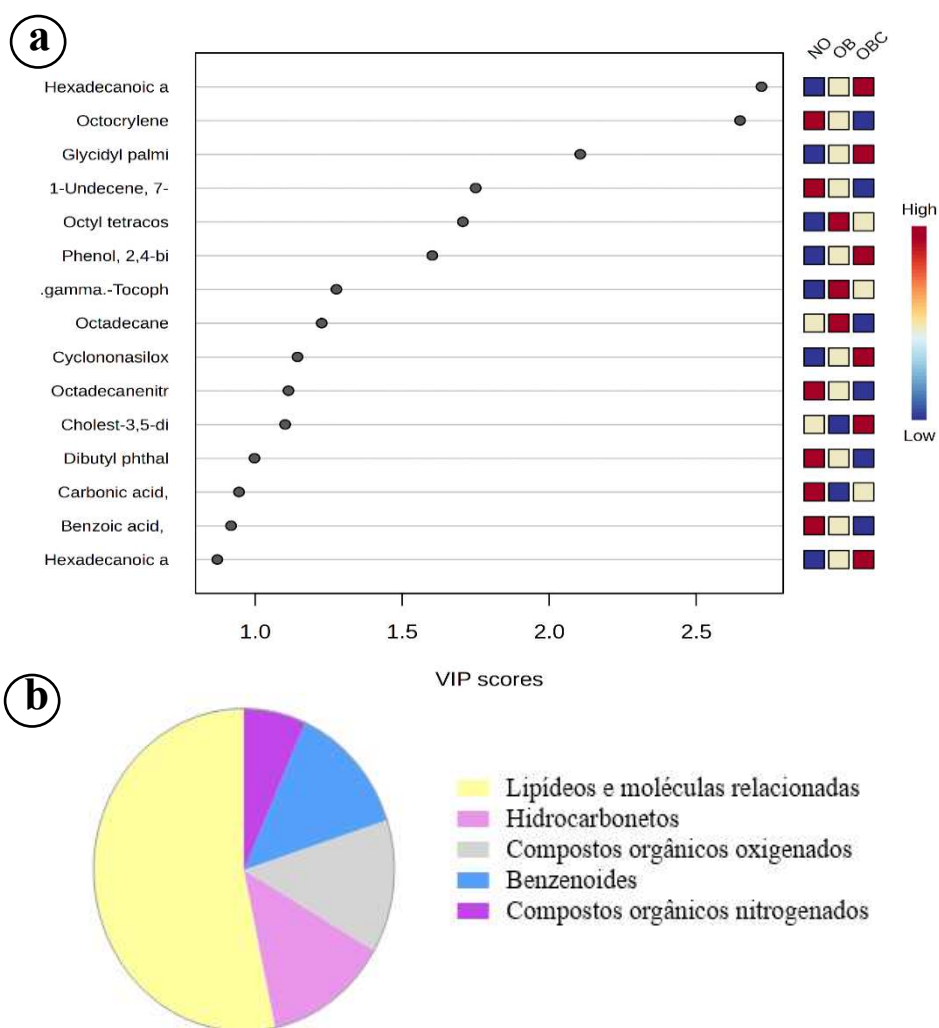


Figura 12 - Lipídeos que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos (a) e as superclasses predominantes (b).

5.3.3. Oito lipídeos apresentaram diferenças significativas entre os grupos

Um total de oito lipídeos apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Kruskall Wallis – Dunn + FDR). A Figura 13 mostra o *heatmap* dos lipídeos aumentados e diminuídos em cada grupo. A letra (a) representa a média para cada grupo: sem obesidade, obesidade e obesidade comorbidades; a letra (b) representa os valores individuais para cada lipídeo de todos os participantes em cada grupo.

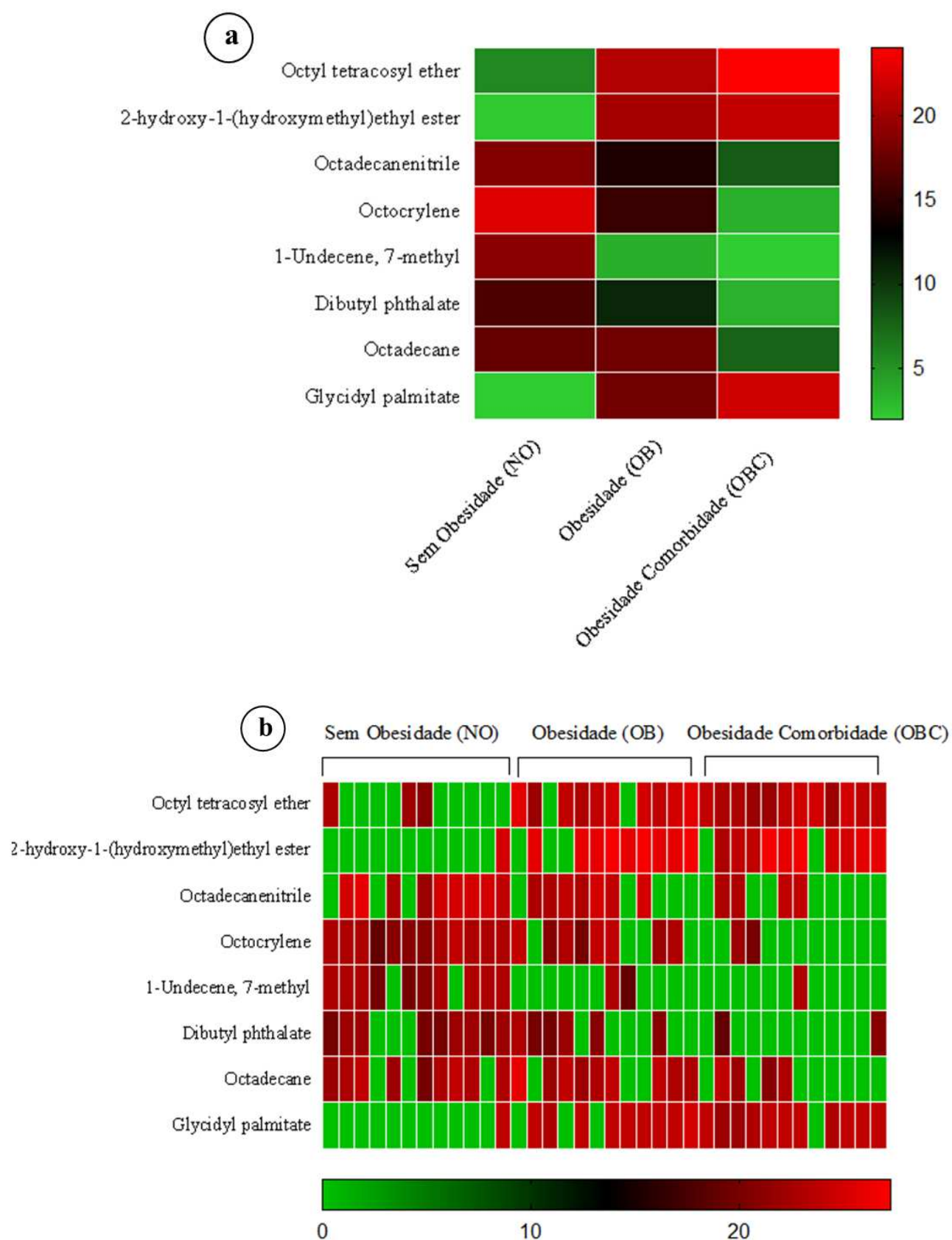


Figura 13 - Análises de diferentes níveis de metabólitos. A. Heatmap do valor médio dos metabólitos diferencialmente expressos nos grupos NO, OB e OBC. B. Heatmap dos valores individuais dos metabólitos diferencialmente expressos nos grupos.

Observou-se aumento significativo de octyl tetracosyl ether, hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl), e glycidyl palmitate tanto em indivíduos obesos (OB) quanto em obesos com comorbidades (OBC) quando comparados ao grupo sem obesidade (NO), conforme indicado pelos valores positivos de log2FC e q (FDR) < 0,05 (Tabela III). Em contraste, lipídeos como octadecanenitrile, octocrylene, 1-Undecene, 7-methyl- e dibutyl phthalate apresentaram redução relativa nos grupos OB e/ou OBC em relação ao NO, refletida por valores negativos de log2FC. Comparações diretas entre OB e OBC mostraram menor número de diferenças significativas, com apenas os lipídeos octocrylene e octadecane apresentando redução no grupo OBC, sugerindo que a principal distinção metabólica ocorre entre indivíduos sem obesidade e aqueles com obesidade, independentemente da presença de comorbidades.

Tabela V - Lipídeos diferencialmente expressos entre os grupos

Lipídeo	Comparação	p-valor	q (FDR)	log2FC	Direção
Octyl tetracosyl ether	NO x OB	0,0001	0,0004***	1,8898	↓ NO
	NO x OBC	0,0006	0,0009***	2,1049	↓ NO
	OB x OBC	0,7088	0,7088	0,2151	-
Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester	NO x OB	0,0003	0,0008***	3,2460	↓ NO
	NO x OBC	0,0032	0,0047**	3,3346	↓ NO
	OB x OBC	0,4841	0,4841	0,0886	-
Octadecanenitrile	NO x OB	0,2013	0,2870	-0,3827	-
	NO x OBC	0,0191	0,0574#	-1,2036	↑ NO
	OB x OBC	0,2870	0,2870	-0,8208	-
Octocrylene	NO x OB	0,3906	0,3906	-0,5479	-
	NO x OBC	0,0002	0,0007***	-2,6760	↑ NO
	OB x OBC	0,0046	0,0069**	-2,1281	↑ OB
1-Undecene, 7-methyl-	NO x OB	0,0004	0,0006***	-2,4086	↑ NO
	NO x OBC	0,0002	0,0006***	-3,2632	↑ NO
	OB x OBC	0,8570	0,8570	-0,8546	-
Dibutyl phthalate	NO x OB	0,2487	0,2487	-0,5744	-
	NO x OBC	0,0033	0,0100*	-2,2345	↑ NO
	OB x OBC	0,0746	0,1119	-1,6601	-
Octadecane	NO x OB	0,5491	0,5491	0,0490	-
	NO x OBC	0,0677	0,1015#	-1,1851	-
	OB x OBC	0,0153	0,0458*	-1,2341	↑ OB
Glycidyl palmitate	NO x OB	0,0012	0,0018**	3,1918	↓ NO
	NO x OBC	0,0004	0,0013**	3,4529	↓ NO
	OB x OBC	0,7783	0,7783	0,2611	-

Lípídeos diferencialmente abundantes entre os grupos sem obesidade (NO), obesidade (OB) e obesidade com comorbidades (OBC). São apresentadas as comparações pareadas com valores de p , q (FDR) e fold change em log2. As setas indicam aumento ($\uparrow$) ou redução ($\downarrow$) da abundância lipídica no grupo comparado em relação ao grupo controle ou com obesidade quando comparados OB x OBC. Comparações destacadas em negrito indicam diferenças estatisticamente significativas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$; # $0,05 \leq p < 0,10$ (tendência).

5.3.4. Seis lípídeos apresentaram correlações com o IMC

A análise de correlação de Spearman revelou associações significativas entre o índice de massa corporal (IMC) e lípídeos específicos identificados no perfil lipidômico. Entre os oito lípídeos avaliados, seis apresentaram correlações estatisticamente significativas (Tabela IV).

Foram observadas correlações positivas fortes entre o IMC e Octyl tetracosyl ether ($\rho = 0,6030$; $p = 0,0001$), Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester ($\rho = 0,6032$; $p = 0,0001$) e Glycidyl palmitate ($\rho = 0,5725$; $p = 0,0003$), indicando aumento da abundância desses lípídeos em indivíduos com maior IMC.

Tabela VI - Correlação IMC e abundância dos lípídeos

Lípídeo	ρ de Spearman	p-value	CORRELAÇÃO
Octyl tetracosyl ether	0,6030	0,0001***	FORTE
Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1- (hydroxymethyl)ethyl ester	0,6032	0,0001***	FORTE
Octadecanenitrile	-0,2759	0,1034	-
Octocrylene	-0,4293	0,0090**	MODERADA
1-Undecene, 7-methyl	-0,6262	< 0,0001****	FORTE
Dibutyl phthalate	-0,3336	0,0468*	MODERADA
Octadecane	0,2042	0,2322	-
Glycidyl palmitate	0,5725	0,0003***	FORTE

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

Em contrapartida, 1-Undecene, 7-methyl apresentou correlação negativa forte com o IMC ($\rho = -0,6262$; $p < 0,0001$), sugerindo redução de sua abundância conforme o aumento do IMC. Adicionalmente, Octocrylene exibiu correlação negativa moderada ($\rho = -0,4293$; $p = 0,0090$), enquanto Dibutyl phthalate apresentou correlação negativa

moderada ($p = -0,3336$; $p = 0,0468$). Os lipídeos Octadecanenitrile e Octadecane não apresentaram correlação significativa com o IMC. Em conjunto, esses resultados indicam que alterações no IMC estão associadas a mudanças específicas no perfil lipídico.

5.3.5. *Análises Intragrupos*

As análises intragrupos foram realizadas com o objetivo de investigar possíveis diferenças na abundância dos lipídeos significativos em função do sexo biológico e do grau de obesidade, considerando separadamente cada grupo experimental.

No grupo controle, a análise por sexo revelou diferença significativa para o lipídio 1-Undecene, 7-methyl, que apresentou maior abundância em indivíduos do sexo feminino em relação ao masculino (Mann Whitney, $p = 0,0390$). Adicionalmente, esse composto foi um dos que exibiram correlação negativa forte com o IMC (Tabela IV). Considerando que o IMC médio das mulheres foi inferior ao dos homens (21,99 vs. 23,45), observa-se consistência entre a diferença por sexo e a associação inversa entre a abundância do lipídio e o IMC.

No grupo obeso sem comorbidades (OB), não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas na abundância dos lipídeos analisados entre os sexos. Em relação ao grau de obesidade, foi observada uma tendência estatística para o lipídio Octocrylene, com maior abundância em indivíduos com obesidade grau I em comparação ao grau II (Mann Whitney, $p = 0,0619$). De forma consistente, na análise de correlação, o Octocrylene apresentou correlação negativa moderada com o IMC, indicando redução dos níveis do composto com o aumento do IMC.

No grupo obeso com comorbidades (OBC), observou-se diferença estatisticamente significativa entre os sexos para dois lipídeos. O composto Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester apresentou maior abundância no sexo masculino em comparação ao feminino (Mann Whitney, $p = 0,0467$). De forma semelhante, o lipídio Glycidyl palmitate também exibiu maior abundância nos indivíduos do sexo masculino (Mann Whitney, $p = 0,0177$). Não foram observadas diferenças significativas na abundância dos lipídeos avaliados quando os indivíduos desse grupo foram estratificados de acordo com o grau de obesidade.

6. DISCUSSÃO

A distinção entre obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável tem sido amplamente explorada na literatura como uma tentativa de explicar a heterogeneidade metabólica observada em indivíduos com IMC elevado. Stefan e colaboradores (2018) discutem que indivíduos com obesidade metabolicamente saudável apresentam menor resistência à insulina e níveis reduzidos de inflamação sistêmica quando comparados aos metabolicamente não saudáveis; entretanto, esse fenótipo tende a ser transitório, com uma proporção significativa de indivíduos convertendo para obesidade metabolicamente não saudável ao longo do tempo. Corroborando esses achados, Blüher (2020) reforça que a proteção metabólica conferida pelo estado metabolicamente saudável é transitória.

Os resultados do presente estudo reforçam que os fenótipos metabolicamente saudável e não saudável não representam estados completamente distintos, mas sim diferentes pontos de um processo contínuo de transição metabólica na obesidade. Essa perspectiva foi sustentada pela análise metabolômica, que não evidenciou diferenças significativas entre os grupos com obesidade. De forma complementar, a abordagem lipidômica corroborou esse achado, uma vez que as análises multivariadas de PCA e PLS-DA revelaram sobreposição entre os indivíduos obesos, em consonância com os resultados das análises univariadas. Resultados semelhantes aos observados têm sido descritos na literatura.

Cheng et al. (2021), ao compararem indivíduos com obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável por meio de análises metabolômicas globais, não identificaram separação metabólica consistente entre os subgrupos. De forma complementar, Petersen et al. (2024) demonstraram que, embora indivíduos com obesidade apresentem alterações metabólicas significativas quando comparados a indivíduos eutróficos, as diferenças entre obesidade com e sem comorbidades metabólicas são sutis e frequentemente insuficientes para caracterizar assinaturas metabólicas distintas.

Parte da dificuldade em separar os dois grupos pode decorrer da falta de critérios uniformes e suficientemente rigorosos para definir obesidade metabolicamente saudável, uma vez que estudos utilizam diferentes combinações de marcadores clínicos, bioquímicos e antropométricos para estratificação dos grupos (Caleyachetty et al., 2017; Blüher, 2020). Consequentemente, indivíduos classificados como metabolicamente

saudáveis em um estudo podem apresentar perfis metabólicos comparáveis àqueles definidos como não saudáveis em outro, refletindo um espectro contínuo de disfunção metabólica ao invés de categorias claramente separadas. Essa heterogeneidade metodológica limita a identificação de assinaturas metabolômicas ou lipidômicas distintivas e sugere que abordagens com critérios mais rígidos e padronizados seriam necessárias para reduzir a variabilidade dentro dos subgrupos e aumentar a capacidade de discriminação metabólica entre eles.

No que se refere à assinatura metabolômica identificada no estudo, observou-se que um conjunto de metabólitos, incluindo Annosquamosin B, Tricoccin S3, N-3-oxo-tetradec-7(Z)-enoyl-L-homoserine lactone, 6-Oxocativic acid, Pentadecyl acetate, Oleoyl Sarcosine e 3 β -Hydroxy-6 β -angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8 β -olide, pode ser interpretado predominantemente como reflexo de exposições dietéticas ou ambientais, de metabólitos secundários de produtos naturais ou de interações hospedeiro–microbiota, considerando sua natureza química e origem biológica descritas na literatura, não estando diretamente associado a vias metabólicas centrais da inflamação crônica ou da carcinogênese relacionadas à obesidade.

Evidências de estudos metabolômicos populacionais indicam que muitos metabólitos detectados refletem principalmente a dieta e a atividade da microbiota, contribuindo para diferenças individuais no metaboloma, sem ligação direta com processos patológicos crônicos (Scalbert et al., 2014). No contexto dos metabólitos predominantemente dietéticos e ambientais identificados neste estudo, Wild et al. (2012) e Rappaport (2016) ressaltam que a obesidade pode alterar a biodisponibilidade, a distribuição sistêmica e o acúmulo dessas moléculas, uma vez que o tecido adiposo atua como um compartimento dinâmico de armazenamento para compostos lipofílicos. Esse mecanismo pode, ao menos em parte, explicar a maior abundância observada de compostos lipofílicos como Pentadecyl acetate e 3 β -Hydroxy-6 β -angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8 β -olide nos grupos com obesidade, bem como suas correlações positivas com o IMC.

Metabólitos derivados de produtos naturais, como Annosquamosin B, Tricoccin S3 e 3 β -Hydroxy-6 β -angeloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8 β -olide, têm sido amplamente descritos como marcadores de ingestão alimentar ou de biotransformação hepática de fitoquímicos, cuja presença no plasma reflete mais o padrão dietético e a capacidade metabólica individual (Rothwell et al., 2013). A Annosquamosin B, por exemplo, é um diterpenoide de origem vegetal (*Annona squamosa*), que apresentou maior abundância no

grupo sem obesidade (NO) em comparação aos grupos com obesidade (OB e OBC) (Sun et al., 2012). Estudos anteriores indicam que dietas ricas em fitoquímicos, especialmente terpenoides, estão associadas a perfil anti-inflamatório e proteção contra estresse oxidativo, efeitos que poderiam contribuir para a manutenção de um estado metabólico saudável (Slavin & Lloyd, 2012; Scalbert et al., 2005).

O Gly-Phe é um dipeptídeo composto por glicina e fenilalanina, pertencente à classe dos peptídeos bioativos circulantes, que podem derivar de proteínas dietéticas, degradação proteica endógena ou metabolismo microbiano intestinal (Korhonen & Pihlanto, 2006; Nielsen et al., 2024). Dipeptídeos têm sido implicados em regulação de sinalização celular, efeitos antioxidantes e modulação do sistema imunológico, embora seu papel específico em obesidade humana ainda não seja totalmente caracterizado (Meleti et al., 2025; Pihlanto & Korhonen 2003). No presente estudo, Gly-Phe apresentou aumento no grupo OB em comparação ao grupo NO, sem diferenças entre NO × OBC além de correlação positiva com IMC.

Entre os metabólitos com maior relevância biológica, destaca-se o aumento do ácido 17-octadecynoico (17-ODYA). Trata-se de um ácido graxo insaturado não endógeno ao metabolismo humano, frequentemente identificado em ambientes patológicos com presença bacteriana ou em tecidos humanos associados a estados inflamatórios (Altaie et al., 2021; Li et al., 2022). Evidências indicam que sua presença está associada à modulação da sinalização celular relacionada à ativação de macrófagos e à expressão de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo um envolvimento na manutenção de microambientes inflamatórios.

Em estudos conduzidos por Altaie et al., (2021), análises metabolômicas comparativas de lesões periapicais identificaram o 17-ODYA associado a microambientes inflamatórios caracterizados por maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e IL-8, bem como por um perfil compatível com polarização de macrófagos para o fenótipo M1. Esses achados foram corroborados por Li et al., (2022), reforçando a associação do 17-ODYA com estados inflamatórios ativos.

No presente estudo, a maior abundância de 17-ODYA nos grupos com obesidade ($q= 0,0013$ OB e $q= 0,0533$ OBC) sugere que este metabólito pode refletir um microambiente metabólico pró-inflamatório, potencialmente contribuindo para a inflamação crônica de baixo grau característica da obesidade. A correlação positiva forte entre 17-ODYA e IMC apoia a ideia de que esse metabólito se relaciona com adiposidade

e estresse metabólico sistêmico estabelecendo um elo funcional entre obesidade, inflamação e potenciais vias pró-tumorais.

O PS(P-20:0/16:0) é um fosfatidilserina plasmalóide, um lipídio de membrana que atua na manutenção da integridade celular, sinalização apoptótica, regulação inflamatória e função mitocondrial (Kimura et al., 2019; Bozelli et al., 2021). O PS(P-20:0/16:0) foi o único metabólito que apresentou diferença associada ao sexo, sendo mais abundante em indivíduos do sexo masculino dentro do grupo OBC. Curiosamente, no grupo OB, houve uma tendência de maior abundância em mulheres, o que pode sugerir que fatores sexuais, possivelmente relacionados a distribuição de gordura, perfis hormonais ou diferenças na composição lipídica de membranas, influenciam a regulação desse lipídio em contextos de obesidade com diferentes perfis metabólicos (Karastergiou et al., 2012; Palmer & Clegg, 2015). Além disso, PS(P-20:0/16:0) apresentou tendência de aumento apenas na comparação NO $\times$ OB, sem diferenças significativas entre NO $\times$ OBC, indicando que alterações nesse lipídio podem ocorrer precocemente na progressão da obesidade, antes da manifestação de comorbidades metabólicas.

O composto (3S,5R,6R)-3,5-dihydroxy-6,7-didehydro-5,6-dihydro-12'-apo- β -caroten-12'-al é um derivado oxidativo de β -caroteno, pertencente à classe dos apocarotenóides, conhecidos por desempenharem papéis importantes na regulação de estresse oxidativo, sinalização celular e modulação da inflamação. Esses metabólitos podem atuar como precursores de moléculas bioativas que regulam receptores nucleares, incluindo PPARs e RXRs, influenciando a diferenciação adipocitária, metabolismo lipídico e sensibilidade à insulina (Zechner et al., 2012; Bohn et al., 2023). Este derivado carotenoide apresentou tendência de aumento no grupo com obesidade associada a comorbidade ($q = 0,051$), e correlação moderada com o IMC ($\rho = 0,3722$; $p = 0,0254$).

Além da caracterização da assinatura metabolômica, o presente estudo buscou identificar a assinatura lipidômica associada aos diferentes grupos avaliados. A predominância de lipídeos entre as variáveis que mais contribuíram para a discriminação entre os grupos, aliada ao fato de que as moléculas com maiores *VIP scores* em ambas as análises se concentraram majoritariamente na superclasse de lipídeos, reforça o papel central do metabolismo lipídico na fisiopatologia da obesidade.

Evidências crescentes indicam que lipídeos não atuam apenas como componentes estruturais, mas também como mediadores ativos de sinalização celular, inflamação crônica e remodelação do microambiente tumoral (Beloribi-Djefafli et al., 2016; Röhrig & Schulze, A., 2016). Perfis lipídicos alterados na obesidade têm sido associados à

promoção da proliferação celular, evasão da apoptose, estresse oxidativo e alterações epigenéticas, processos centrais na carcinogênese (Nieman et al., 2011; Peck & Schulze, 2019).

No presente estudo, foram identificados 8 lipídeos que apresentaram abundância diferente entre os grupos. Dentre os compostos detectados, octadecanenitrile, dibutyl phthalate e octadecane apresentaram menor abundância no grupo com obesidade associada a comorbidades (OBC) em comparação ao grupo sem obesidade (NO), enquanto 1-undecene-7-methyl mostrou-se reduzido em ambos os grupos com obesidade. Essas alterações refletem a correlação negativa observada com o IMC, moderada para dibutyl phthalate ($p = -0,3336$) e forte para 1-undecene-7-methyl ($p = -0,6262$), indicando que a redução desses lipídeos acompanha o aumento do IMC. Em contraste, octyl tetracosyl ether, hexadecanoic acid e glycidyl palmitate apresentaram maior abundância nos dois grupos com obesidade, em concordância com suas correlações positivas com o IMC. *Octocrylene* e *octadecane* foram os únicos compostos que diferiram entre os grupos com obesidade, estando em menor abundância no grupo com comorbidades associadas. E, *octocrylene*, por sua vez, apresentou correlação negativa moderada.

Octadecanenitrile, *dibutyl phthalate*, *octadecane*, *1-undecene-7-methyl* e *octocrylene* podem ser interpretados predominantemente como marcadores de exposição ambiental e de contato com produtos industriais ou de uso cotidiano. Compostos alifáticos de cadeia longa, nitrilas, éteres e hidrocarbonetos saturados são frequentemente associados a plásticos, cosméticos, combustíveis fósseis e poeira indoor, sendo amplamente descritos em estudos de biomonitoramento humano e análises ambientais (Weschler, 2009; Sifakis et al., 2017; Lim, 2020).

A redução sistêmica desses compostos, observada principalmente no grupo com obesidade associada a comorbidades, pode refletir processos de redistribuição e possível sequestro no tecido adiposo, que atua como um reservatório dinâmico de contaminantes lipofílicos em contextos de expansão e disfunção adiposa (Sifakis et al., 2017; Hauser & Calafat, 2005; Hatch et al., 2008; Wassenaar et al., 2017). Nesse sentido, Neel & Sargis, (2011), propõem que a obesidade, quando acompanhada de inflamação crônica e alterações metabólicas, pode modificar a biodisponibilidade sistêmica de desreguladores endócrinos e outros xenobióticos, tanto por acúmulo tecidual quanto por alterações no metabolismo e na liberação desses compostos para a circulação.

O aumento do *octyl tetracosyl ether* nos grupos com obesidade pode estar associado à sua elevada lipofilicidade e maior estabilidade metabólica, favorecendo sua ligação a

lipoproteínas e outras matrizes lipídicas circulantes, frequentemente aumentadas nesse estado metabólico (Després, 2012; Stadler & Marsche, 2020). Além disso, éteres alquílicos de cadeia longa tendem a ser menos suscetíveis à biotransformação enzimática do que ésteres, o que pode reduzir sua depuração sistêmica em indivíduos obesos (Zanger & Schwab, 2013; Brill et al., 2017).

Dois lipídeos derivados do ácido palmítico emergiram como marcadores discriminantes entre os grupos, com aumento significativo nos indivíduos com obesidade: o Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester, correspondente a um monoacilglicerol (monopalmitina), e o Glycidyl palmitate, um éster glycidil de ácido graxo saturado. Ambos apresentaram correlação positiva forte com o IMC, indicando associação direta com adiposidade, e maior abundância em indivíduos do sexo masculino, possivelmente refletindo diferenças sexuais na distribuição de gordura visceral e metabolismo lipídico (Karastergiou et al., 2012; Santosa & Jensen, 2015; Palmer & Clegg, 2015).

A literatura indica que a monopalmitina pode influenciar vias metabólicas, inclusive potencializando a ligação do endocanabinoide 2-AG aos receptores CB1/CB2, com efeitos sobre sinalização inflamatória e regulação energética (Alhouayek *et al.*, 2014; Di Marzo & Matias, 2005). Nos experimentos conduzidos por Côté et al., (2007), foi demonstrado que níveis circulantes de endocanabinoides se correlacionam com adiposidade abdominal e fatores de risco metabólico, indicando que alterações nesse sistema em indivíduos com obesidade podem influenciar vias inflamatórias e resistência à insulina.

O glycidyl palmitate, detectado em maior abundância nos mesmos grupos, é frequentemente encontrado como contaminante durante o processamento de óleos e gorduras vegetais (EFSA, 2016). Durante a digestão gastrointestinal, esse composto pode ser convertido em glicidol, uma substância considerada mutagênica e com potencial de contribuir para processos de carcinogênese (EFSA, 2016; Cheng et al., 2017). Além disso, ácidos graxos saturados e seus metabólitos podem contribuir para um microambiente que favorece proliferação celular, angiogênese e evasão imune, além de promover estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, potenciais mecanismos de oncogênese associada à obesidade (Koundouros & Pouligiannis, 2020; Pascual et al., 2017).

A presença elevada desses lipídeos pode refletir não apenas alterações endógenas no metabolismo lipídico em estados de obesidade, mas também exposição a dietas ricas em alimentos ultra-processados, ricos em gorduras saturadas e compostos potencialmente

nocivos (Ofori et al., 2024; Moradi et al., 2021). Ademais, estes dois lipídeos podem ser indicadores úteis das alterações integradas na relação entre obesidade, inflamação e possíveis vias pró-tumorais.

Em síntese, o presente estudo evidencia que a obesidade está associada a alterações em metabólitos e lipídeos com reconhecida atividade biológica, especialmente aqueles relacionados a vias inflamatórias, estresse oxidativo e remodelação lipídica, como o 17-Octadecynoic Acid, o PS(P-20:0/16:0), o Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester e o glycidyl palmitate, todos correlacionados positivamente com o IMC. Embora não tenha sido identificado um perfil lipidômico exclusivo da obesidade associada a comorbidades na população estudada, os achados sugerem que as alterações observadas refletem um padrão compartilhado de disfunção metabólica presente em diferentes estágios da obesidade. Nesse contexto, os resultados metabolômicos e lipidômicos fortalecem a discussão do eixo obesidade–câncer ao indicar a presença de um ambiente metabólico sistêmico caracterizado por inflamação crônica, estresse oxidativo e remodelação lipídica, condições amplamente descritas como promotoras da iniciação e progressão tumoral.

Entre as limitações do trabalho, destacam-se o tamanho amostral reduzido e a ausência de controle detalhado sobre fatores dietéticos e ambientais dos voluntários e, dados sobre massa gorda. Além disso, a definição dos grupos baseou-se majoritariamente IMC, uma ferramenta amplamente empregada em estudos epidemiológicos, mas que apresenta limitações ao não capturar com precisão a distribuição da gordura corporal.

A inclusão de medidas complementares, como indicadores de adiposidade total e central, circunferência da cintura, razão cintura-quadril e percentual de gordura corporal, bem como de parâmetros bioquímicos como níveis de LDL, HDL, colesterol total e triglicerídeos, poderia ter proporcionado uma caracterização metabólica mais completa dos indivíduos avaliados. Ainda assim, essa limitação não compromete a validade dos resultados obtidos, uma vez que o IMC permanece um marcador consolidado e relevante para a estratificação do risco relacionado à obesidade em estudos populacionais.

Ademais, estudos futuros devem contemplar a manipulação isolada desses metabólitos/lipídeos em modelos celulares e animais, a fim de avaliar suas respostas metabólicas, inflamatórias e pró-tumorais. Isso permitiria compreender mais detalhadamente seu papel na obesidade e em mecanismos relacionados ao câncer, além de possibilitar a avaliação de seu potencial como biomarcadores para essas duas condições de relevância global para a saúde pública.

7. CONCLUSÃO

A análise integrada dos perfis metabolômico e lipidômico do soro de indivíduos sem obesidade, com obesidade e com obesidade associada a comorbidades permitiu identificar alterações metabólicas consistentes associadas ao IMC elevado. As abordagens multivariadas e univariadas evidenciaram que a obesidade está relacionada a um remodelamento metabólico sistêmico, refletido principalmente em mudanças no metabolismo lipídico, no balanço redox e em vias associadas à inflamação crônica e ao estresse oxidativo.

A estratificação da população em três grupos mostrou-se relevante para explorar a heterogeneidade metabólica da obesidade, ainda que não tenha sido identificado um perfil metabolômico ou lipidômico exclusivo da obesidade associada a comorbidades. Esse achado sugere que muitas das alterações observadas emergem ao longo da progressão da obesidade e podem estar presentes mesmo antes do estabelecimento clínico de disfunções metabólicas mais graves, reforçando a ideia de um continuum metabólico.

Dentre as moléculas diferencialmente expressas, um conjunto restrito de metabólitos e lipídeos destacou-se por apresentar maior atividade biológica e consistência entre as análises, configurando-se como os principais candidatos a sustentar a hipótese central do estudo. E, em conjunto, os resultados fortalecem a hipótese de que a obesidade contribui para alterações metabólicas sistêmicas capazes de dialogar com mecanismos centrais da carcinogênese, contribuindo para o entendimento do eixo obesidade-câncer.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, S. H.; HOPPEL, C. L.; LOK, K. H.; et al. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid β -oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. **Journal of Nutrition**, v. 139, n. 6, p. 1073–1081, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.108.103754>

AHMED, S. K.; MOHAMMED, R. A. Obesity: prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. **Metabolism Open**, v. 27, p. 100375, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375>

ALHOUAYEK, M., MASQUELIER, J., MUCCIOLI, GG. Controlling 2-arachidonoylglycerol metabolism as an anti-inflammatory strategy. **Drug Discov Today**. 2014 Mar;19(3):295-304. doi: [10.1016/j.drudis.2013.07.009](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.009)

ALKA, O.; SHANTHAMOORTHY, P.; WITTING, M. et al. DIAMetAlyzer allows automated false-discovery rate-controlled analysis for data-independent acquisition in metabolomics. **Nature Communications**, v. 13, p. 1347, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29006-z>

ALTAIE, A.; VENKATACHALAM, T.; SAMARANAYAKE, L. P. Et al.. Comparative metabolomics reveals the microenvironment of common T-helper cells and differential immune cells linked to unique periapical lesions. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 707267, 03 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.707267>

KIMURA, T., KIMURA, AK., REN, M. *et al.* Plasmalogen loss caused by remodeling deficiency in mitochondria. **Life Sci Alliance**. 2019;2(4):e201900348. Published 2019 Aug 21. DOI: [10.26508/lsa.201900348](https://doi.org/10.26508/lsa.201900348)

BANSAL, S.; JIN, Y. Heterogeneous effects of obesity on life expectancy: a global perspective. **Annual Review of Resource Economics**, v. 15, p. 433–554, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-resource-022823-033521>

MORADI, S., ENTEZARI, MH., MOHAMMADI, H. *et al.* Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Crit Rev Food Sci Nutr**. 2023;63(2):249-260. DOI: [10.1080/10408398.2021.1946005](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1946005)

BELINATO, J. R.; BAZIOLI, J. M.; SUSSULINI, A.; AUGUSTO, F.; FILL, T. P. Metabolômica microbiana: inovações e aplicações. **Química Nova**, v. 42, n. 5, p. 546–559, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170324>

BELORIBI-DJEFAFLIA, S.; VASSEUR, S.; GUILLON, J. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis*, v. 5, e189, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.49>

BHASKARAN, K.; DOUGLAS, I.; FORBES, H et al., Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9945, p. 755–765, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8)

BLÜHER, M. Metabolically healthy obesity. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 3, p. 405–420, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, May 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

BOHN, T., BALBUENA, E., ULUS, H. *et al.* . Carotenoids in Health as Studied by Omics-Related Endpoints. **Advances in Nutrition**. Volume 14, Issue 6, 2023. Pages 1538-1578, ISSN 2161-8313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.002>

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). 2024. Disponível em: <https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/>. Acesso em: 22 jan. 2026.

BRILL, M. J. E.; DIEPSTRATEN, J.; VAN RONGEN, A. *et al.* Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 3, p. 249–265, 2017. DOI: [10.2165/11599410-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000).

STADLER, JT., MARSCHE, G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. **Int J Mol Sci**. 2020;21(23):8985. Published 2020 Nov 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21238985>

CALEYACHETTY, R.; THOMAS, G. N.; GOH, K. L.; et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. **European Heart Journal**, v. 38, n. 10, p. 809–820, 2017. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu123](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu123)

CALEYACHETTY, R.; THOMAS, G. N.; TOULIS, K. A. et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 12, p. 1429–1437, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>

CHEN, J.; WANG, W.; LV, S. et al.. Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations. **Analytica Chimica Acta**, v. 650, p. 3–9, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.03.039>

CHENG, D.; ZHAO, X.; YANG, S. et al. Metabolomic signature between metabolically healthy overweight/obese and metabolically unhealthy overweight/obese: a systematic review. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 991–1010, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S294894>

CHENG, W.; LIU, G., WANG, L., LIU, Z. Glycidyl Fatty Acid Esters in Refined Edible Oils: A Review on Formation, Occurrence, Analysis, and Elimination Methods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12251>

CLEMENTE-SUAREZ, L.; REDONDO-FLOREZ, A. I.; BELTRAN-VELASCO, A. et al. The role of adipokines in health and disease. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1290, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>

COHEN, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2. ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

CÔTÉ, M.; MATIAS, I.; LEMIEUX, I. et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 673–679, 2007. DOI: [10.1038/sj.jco.0803539](https://doi.org/10.1038/sj.jco.0803539)

DA SILVA JÚNIOR, W. F.; DE OLIVEIRA COSTA, K. M.; CASTRO OLIVEIRA, H. M.; et al. Physiological accumulation of lipid droplets in the newborn liver during breastfeeding is driven by TLR4 ligands. **Journal of Lipid Research**, v. 66, n. 2, p. 100744, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2025.100744>.

DENG, T.; LYON, C. J.; BERGIN, S.; CALIGIURI, M. A.; HSUEH, W. A. Obesity, inflammation, and cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 11, p. 421–449, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>.

DESPRÉS, J.-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. **Circulation**, v. 126, n. 10, p. 1301–1313, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>.

DI MARZO, V.; MATIAS, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. **Nature Neuroscience**, v. 8, p. 585–589, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn1457>

DOERSTLING, S. S.; O'FLANAGAN, C. H.; HURSTING, S. D. Obesity and cancer metabolism: a perspective on interacting tumor-intrinsic and extrinsic factors. **Frontiers in Oncology**, v. 7, art. 216, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00216>

OFORI, S. A., DWOMOH, J., OWUSU, P., KWAKYE, D. O., KYEREMEH, O., et al. Dietary Fat Intake on Metabolic Health: An in-Depth Analysis of Epidemiological, Clinical, and Animal Studies. **American Journal of Biomedical and Life Sciences**, 12(4), 68-77.2024. DOI: <https://doi.org/10.11648/j.ajbls.20241204.12>

EFSA – EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Risks for human health related to the presence of glycidyl fatty acid esters in food. EFSA Journal, v. 14, n. 5, e04426, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4426>.

FIEHN, O. Metabolomics — the link between genotypes and phenotypes. **Plant Molecular Biology**, v. 48, n. 1–2, p. 155–171, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1013713905833>

GBD 2023 CANCER COLLABORATORS. The global, regional, and national burden of cancer, 1990–2023: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. **Lancet**, v. 406, n. 10512, p. 1565–1586, 11 out. 2025. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.5533924>

SIFAKIS, S., ANDROUTSOPOULOS, VP., TSATSAKIS, AM., SPANDIDOS, DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. **Environ Toxicol Pharmacol**. 2017; 51:56-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>

GIUDETTI, A. M. Editorial: Lipid metabolism in obesity. **Frontiers in Physiology**, v. 14, art. 1268288, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1268288>

MELETI, E., KOUREAS, M., MANOURAS, A., GIANNOULI, P., & MALISSIOVA, E. Bioactive Peptides from Dairy Products: A systematic review of advances, mechanisms, benefits, and functional potential. *Dairy*, 6(6), 65.2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/dairy6060065>

HA, C. Y.; KIM, J. Y.; PAIK, J. K. *et al.* The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. **Clinical Endocrinology** (Oxford), v. 76, p. 674–682, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04244.x>

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, Cambridge, MA, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

HARRIS, B. H. L.; MACAULAY, V. M.; HARRIS, D. A. *et al.* Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 41, p. 491–515, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10046-2>

HATCH, E. E.; NELSON, J. W.; STELLING, A. S.; WEBSTER, T. F. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. **International Journal of Andrology**, v. 33, n. 2, p. 324–332, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01035.x>

HAUSER, R.; CALAFAT, A. M. Phthalates and human health. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 62, n. 11, p. 806–818, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590>

LIM, S.; *et al.* The associations between personal care products use and urinary concentrations of phthalates, parabens, and triclosan in various age groups: The Korean National Environmental Health Survey Cycle 3 2015–2017. **Science of the Total Environment**, v. 742, p. 140640, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140640>

NIELSEN, SD., LIANG, N., RATHISH, H., KIM, BJ *et al.* Bioactive milk peptides: an updated comprehensive overview and database. **Crit Rev Food Sci Nutr**. 2024 Nov;64(31):11510-11529. DOI: [10.1080/10408398.2023.2240396](https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2240396)

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254–266, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514009>

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC, 2024.

IYENGAR, N. M.; GUCALP, A.; DANNENBERG, A. J.; HUDIS, C. A. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4270–4276, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>

IZQUIERDO-TORRES, E.; HERNÁNDEZ-OLIVERAS, A.; LOZANO-ARRIAGA, D.; et al. Obesity, the other pandemic: linking diet and carcinogenesis by epigenetic mechanisms. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 108, 109092, out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109092>

KARASTERGIOU, K.; SMITH, S. R.; GREENBERG, A. S.; FRIED, S. K. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. **Biology of Sex Differences**, v. 3, n. 1, p. 13, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>

KIM, J. W.; KIM, J. H.; LEE, Y. J. The role of adipokines in tumor progression and its association with obesity. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 97, 3 jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010097>

Bozelli, J. C., Jr, Azher, S., & Epand, R. M. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. **Frontiers in physiology**, 12, 730829. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730829>

KLIEMANN, N.; VIALON, V.; MURPHY, N. *et al.* Metabolic signatures of greater body size and their associations with risk of colorectal and endometrial cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **BMC Medicine**, v. 19, art. 101, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01970-1>

KORHONEN, H.; PIHLANTO, A. Bioactive peptides: production and functionality. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 9, p. 945–960, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.10.012>

KOUNDOUROS, N.; POULOGIANNIS, G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. **British Journal of Cancer**, v. 122, n. 1, p. 4–22, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>

LARKIN, J. R.; ANTHONY, S.; JOHANSEN, V. A. et al. Metabolomic biomarkers in blood samples identify cancers in a mixed population of patients with nonspecific symptoms. **Clinical Cancer Research**, v. 28, n. 8, p. 1651–1661, 14 abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2855>

LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANI, C.; LOOMIS, D. *et al.* IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 16: Absence of Excess Body Fatness. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018. ISBN 978-92-832-3018-2

LI, J.; XU, R. Obesity-Associated ECM Remodeling in Cancer Progression. **Cancers**, v. 14, n. 22, art. 5684, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14225684>

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 706978, 6 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>

SLAVIN, J. L., & LLOYD, B. Health benefits of fruits and vegetables. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(4), 506–516. 2012. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.112.002154>

LYDIC, T. A.; GOO, Y. H. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, art. 4, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0182-9>

MAHAMAT-SALEH, Y.; AUNE, D.; FREISLING, H. *et al.* Association of metabolic obesity phenotypes with risk of overall and site-specific cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **British Journal of Cancer**, v. 131, n. 9, p. 1480–1495, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02857-7>

MARQUES, M. E.; SILVA, N. F.; ARAÚJO DO PRADO MASCARENHAS, F. N. *et al.* Exploring the potential relationship between serum biomarkers in obese individuals and cancer using FTIR, metabolomics, and lipidomics. **Metabolomics**, v. 21, n. 6, p. 158, 3 nov. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-025-02351-y>

MEIKLE, P. J.; SUMMERS, S. A. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 2, p. 79–91, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.169>

MIHALIK, S. J.; GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 9, p. 1695–1700, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.510>

MISRA, B. B.; LANGEFELD, C. D.; OLIVIER, M.; COX, L. A. Integrated omics: tools, advances and future approaches. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 62, p. R21–R45, 2019. DOI <https://doi.org/10.1530/JME-18-0055>

MUKAKA, M. M. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, v. 24, n. 3, p. 69–71, 2012. PMID: 23638278; PMCID: [PMC3576830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3576830/)

NEEL, B. A.; SARGIS, R. M. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. **Diabetes**, v. 60, n. 7, p. 1838–1848, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-0153>

NIEMAN, K. M. et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nature Medicine*, v. 17, p. 1498–1503, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2492>

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. The sexual dimorphism of obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 402, p. 113–119, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>

PASCUAL, G., AVGUSTINOVA, A., MEJETTA, S. et al.. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. **Nature**, 541(7635), 41–45. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature20791>

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, G.; MACHADO, S. A.; CARVALHO, J. M. A. de; MAGALHÃES, K. G. Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy. **Immunotherapy Advances**, v. 2, n. 1, p. 1–13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac015>

PATTI, G. J.; YANES, O.; SIUZDAK, G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 4, p. 263–269, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm3314>

PECK, B.; SCHULZE, A. Lipid metabolism at the nexus of diet and tumor microenvironment. **Trends in Cancer**, v. 5, p. 693–703, 2019. DOI: [10.1016/j.trecan.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.09.007)

PETERSEN, M. C.; SMITH, G. I.; PALACIOS, H. H. et al. Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 4, p. 745–761.e5, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.03.002>

PETRELLI, F.; CORTELLINI, A.; INDINI, A et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 3, e213520, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3520>

PIHLANTO, A.; KORHONEN, H. Bioactive peptides and proteins. **Advances in Food and Nutrition Research**, 2003; 47. 175-276. DOI: [10.1016/s1043-4526\(03\)47004-6](https://doi.org/10.1016/s1043-4526(03)47004-6)

PRIMEAU, V.; CODERRE, L.; KARELIS, A. D. et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. **International Journal of Obesity (London)**, v. 35, p. 971–981, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.216>

PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION; WHITLOCK, G.; LEWINGTON, S.; SHERLIKER, P. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, v. 373, n. 9669, p. 1083–1096, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)

QUEHENBERGER, O.; ARMANDO, A. M.; BROWN, A. H. et al. Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma. **Journal of Lipid Research**, v. 51, n. 11, p. 3299–3305, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M009449>

RAPPOPORT, S. M. Implications of the exposome for exposure science. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, v. 21, p. 5–9, 2011. DOI: [10.1038/jes.2010.50](https://doi.org/10.1038/jes.2010.50)

RÖHRIG, F.; SCHULZE, A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 11, p. 732–749, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89>

ROTHWELL, J. A.; URPI-SARDA, M.; BOTO-ORDÓÑEZ, M. et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. **Database (Oxford)**, v. 2013, p. bat070, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/database/bat070>

SAFAEI, M.; SUNDARARAJAN, E. A.; DRISS, M. et al. A systematic literature review on obesity: understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. **Computers in Biology and Medicine**, v. 136, 104754, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104754>

SANTOSA, S.; JENSEN, M. D. Sex and sex steroids: impact on the kinetics of fatty acids underlying body shape. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 23, n. 1, p. 15–23, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0016>

SCALBERT, A.; BRENNAN, L.; MANACH, C et al. The food metabolome: a window over dietary exposure. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, p. 1286–1308, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076133>

SCALBERT, A.; MANACH, C.; MORAND, C. et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1, p. 215S–217S, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040869059096>

SHI, Z.; YANG, C.; XU, X. et al. Plasma metabolite profiles identify pediatric medulloblastoma and other brain cancer. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 415, n. 3, p. 471–480, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04427-3>

STEFAN, N.; SCHWARTZ, F.; HÄNEL, M. et al. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2018 Mar;6(3):249-258. DOI: [10.1016/S2213-8587\(17\)30292-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30292-9)

SUN, L.; ZHU, H.; GAN, L.; MO, J.; FENG, F.; ZHOU, C. Constituents from the bark of *Annona squamosa* and their anti-tumor activity. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v. 37, n. 14, p. 2100-2104, jul. 2012. PMID: 23126192

SUN, M.; DA SILVA, M.; BJØRGE, T. et al. Body mass index and risk of over 100 cancer forms and subtypes in 4.1 million individuals in Sweden: the Obesity and Disease Development Sweden (ODDS) pooled cohort study. **Lancet Regional Health – Europe**, v. 45, 101034, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101034>

SZYMAŃSKA, E.; SACCENTI, E.; SMILDE, K.; WESTERHUIS, J.. Double-check: validation of diagnostic statistics for PLS-DA models in metabolomics studies. **Metabolomics**, v. 8, suppl. 1, p. 3–16, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0330-3>

TRIBA, N.; LE MOYEC, L.; AMATHIEU, R. et al. PLS/OPLS models in metabolomics: the impact of permutation of dataset rows on the K-fold cross-validation quality parameters. **Molecular BioSystems**, v. 11, n. 1, p. 13–19, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4MB00414K>

ULLAH, M. I.; TAMANNA, S. Obesity: clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. **Medicines (Basel)**, v. 12, n. 3, p. 19, 28 jul. 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines12030019>

VAN MEER, G. Cellular lipidomics. **EMBO Journal**, v. 24, n. 18, p. 3159–3165, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600798>

WANI, K.; KUMAR, B.; AL-DAGHRI, N. M.; SABICO, S. Trends and characteristics of the metabolically healthy obese phenotype in an Arab population. **Frontiers in Public Health**, v. 12, p. 1371359, 31 jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1371359>

WILD, C. P. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, v. 41, n. 1, p. 24–32, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>

WESTERHUIS, J.; HOEFSLOOT, H. C. J.; SMIT, S. et al. Assessment of PLS-DA cross validation. **Metabolomics**, v. 4, n. 1, p. 81–89, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-007-0099-6>

WŁODARCZYK, M.; NOWICKA, G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1146, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051146>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Fact sheet, 3 fev. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 19 jan. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Fact sheet, 8 Dec. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 19 jan. 2026.

WORLD OBESITY FEDERATION. World Obesity Atlas 2025. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>. Acesso em: 19 jan. 2026.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103–141, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

ZECHNER, R.; MADEO, F.; KRATKY, D. Cytosolic lipolysis and lipophagy: two sides of the same coin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 12, p. 785–798, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.76>

ZHONG, P.; TAN, S.; ZHU, Z. et al. Metabolomic phenotyping of obesity for profiling cardiovascular and ocular diseases. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, p. 384, 12 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04244-x>

9. ANEXOS

9.1. Autorização CEP/UFU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Uso do soro de obesos no estudo in vitro do desenvolvimento e progressão de cânceres cerebrais

Pesquisador: Renata Graciele Zanon

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45449821.2.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.944.853

Apresentação do Projeto:

"Para o estudo, serão recrutados de 43 pacientes portadores de obesidade grau I e 30 pacientes não obesos, considerando estudo de BRATTI, 2017. O grupo dos portadores de obesidade será representada pela sigla OB e o grupo de pacientes não obesos representará o grupo controle, indicado pela sigla CT. Será realizado a coleta do plasma sanguíneo do grupo OB assim como do CT. A coleta será realizada através do Ambulatório de Endócrino e Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e outros setores relacionados, cujo o responsável é o Prof. Dr. Ricardo Rodrigues. Essa coleta será realizada pelo profissional que comumente realiza a punção venosa de sangue na devida unidade e posteriormente este será repassado para o Laboratório de Morfologia e Cultura Celular (LAMOC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), cuja a responsável é a Profa Dra Renata Graciele Zanon. Antes do procedimento, todos os participantes serão questionados a fim de preencher uma ficha de avaliação, onde será averiguado se os mesmos se encaixarão nos critérios de inclusão e além disso, antes que o procedimento seja realizado, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será apresentado, explicado e devidamente assinado pelo participante. De cada paciente recrutado, será coletado 30ml de sangue acondicionados assepticamente em dois tubos de ensaio estéreis de 15 ml. Uma vez que o material tenha sido coletado, as amostras serão levadas ao Laboratório de Morfologia e Cultura Celular (LAMOC), onde ocorrerá a separação do plasma e soro; os experimentos serão realizados, utilizando linhagens de células tumorais com meio de cultura

celular DMEM suplementado com 10 % de soro de indivíduos OB e CT (BRATTI, 2017). Será realizado análises a fim de detectar os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), como POLLONI et al., 2019. Detectar quebras no DNA, como SILVA et al., 2018. Introdução de biomarcadores de genotoxicidade por ensaio de micronúcleo, como FENECH et al., 2003. Monitoramento de viabilidade celular, considerando as indicações de uso do kit, vinde pelo fabricante. Avaliação a capacidade migratória, como MOCELLIN et al., 2016. E, marcação de p65, Bcl2, Ki-67, GFAP e IBA por western blotting, conforme descrito por BERBERICH et al., 1999. O soro derivado dos pacientes será inativado a 56°C por 30 minutos para todos os experimentos.”

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar a influência do soro de portadores de obesidade grau I, no desenvolvimento e na progressão das características malignas em três linhagens celulares de glioblastoma (T98G, A172 e U-87MG) de origem humana, *in vitro*.

Objetivo Secundário:

Verificar se o soro de pacientes obesos grau I possui a capacidade de fazer com que, células normais adquiram um perfil tumoral; detectar espécies reativas de oxigênio intracelular (ROS) por ensaio DCFDA; detectar quebras no DNA pela técnica de TUNEL; dosar níveis de instabilidade genética por análise de micronúcleos; monitorar viabilidade celular; avaliar a capacidade migratória; marcar p65, Bcl2, Ki-67, GFAP e IBA por western blotting.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos decorrentes do projeto são mínimos uma vez que os pacientes somente realizarão o procedimento de coleta do soro (sangue), caso já seja uma indicação prévia do Ambulatório de Endócrino e Cirurgia Bariátrica do HC-UFU, no entanto, com isso, pode haver um erro na coleta e por consequência, um edema no local. Além que, pode existir a chance de identificação do indivíduo, por isso iremos trabalhar com códigos para que este risco seja reduzido.

Benefícios:

O benefício decorrente do projeto será obtenção de informações relacionadas à compreensão de fatores envolvendo a associação dos cânceres de sistema nervoso central e obesidade. Acreditamos ser de suma importância, analisarmos se, o paciente portador de obesidade, é mais susceptível ao desenvolvimento e progressão de características malignas nas culturas de

glioblastomas, gerando novas perspectivas de prevenção e terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda proposta:

Modificação 1 (alteração na ficha de avaliação, TCLE e acréscimo de 3 questionários)

Inicialmente, nossa pesquisa contava que, o paciente recrutado seria "submetido à uma ficha de avaliação", contendo uma média de 21 perguntas, à cerca da sua saúde e hábitos de vida; para responder tal ficha seria necessário que o mesmo, tivesse aproximadamente 10 minutos de disponibilidade".

Após indicação de uma consultoria estatística, foi sugerido que, a devida ficha de avaliação seja preenchida por meio de dados coletados pelo prontuário eletrônico, anteriormente ao contato com o paciente. Com exceção apenas, dos dados que não forem encontrados no prontuário. Além disso, essa ficha sofreu uma modificação de, aproximadamente 21 questões, para 24 questões (página 2, página 9 e anexo contendo o TCLE), considerando que, grande parte dos dados são encontrados comumente nos prontuários; não haveria grande modificações no tempo de aplicação, se necessário.

Foi sugerido também que, a obtenção de informações com relação a qualidade de vida, rotina de atividade física e questões socioeconômicas sejam coletadas por meio de questionários validados e usualmente utilizados para pesquisas. Com isso, poderíamos enriquecer o trabalho com dados mais abrangentes do público recrutado para a pesquisa.

Após discussão com o responsável pelo Ambulatório de Endócrino e Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), foi levantado a possibilidade de coletar os dados de tais questionários (sugeridos para inclusão) na "sala de espera". Foi informado que, considerando a grande demanda do ambulatório, os pacientes normalmente chegam cedo, passam por um setor de triagem, retornam à sala de espera e posteriormente, passam pela consulta. Uma vez já tendo visto o prontuário e identificado que este paciente se encaixa nos critérios do estudo, abordaria o mesmo durante o período de espera; neste período, seria feito o convite para participar do projeto e as devidas explicações à cerca de seu objetivo; caso seja do interesse do sujeito participar, o TCLE seria apresentado e as perguntas dos questionários realizadas.

Os questionários acrescentados serão:

1. Versão brasileira do questionário de qualidade de vida – SF – 36: Questões relacionadas à saúde,

a forma como se sente e sobre sua capacidade de desempenhar as atividades habituais. Contendo 11 questões, algumas com sub-perguntas (alternativa 1, 2, 3, 4 e 5 ou a, b, c, d e e), todas fechadas.

2. Questionário de atividade física habitual de Baecke: O questionário Baecke mostrou-se um instrumento prático para avaliar a atividade física habitual, aliando rapidez na aplicabilidade e facilidade no entendimento para as respostas, sendo indicado para estudos epidemiológicos no Brasil. Este instrumento é composto por 16 questões e abrange três componentes da atividade física: 1) atividades físicas ocupacionais (Q1 a Q8); 2) exercícios físicos praticados durante o tempo de lazer (Q9 a Q12); e 3) atividades físicas durante o tempo de lazer e atividades físicas de locomoção, excluindo exercícios físicos (Q13 a Q16). Contendo 16 questões; sendo apenas 2 questões abertas.

3. Questionário socioeconômico: Na literatura consultada não encontramos nenhum um questionário validado, para questões socioeconômicas. Portanto, modificamos o "Questionário Socioeconômico ENCEJA 2013". Contendo 13 questões de múltiplas escolhas.

Modificação 2 (reajuste da quantidade de ml de sangue a ser coletado por paciente: Devido à alguns estudos mais aprofundados, inicialmente será necessário a coleta de apenas 10 ml de sangue e não 30 ml como consta no projeto submetido anteriormente (página 2, página 9 e anexo contendo o TCLE).

Modificação 3 (acréscimo de mais um quesito de exclusão no grupo de participantes obesos): Os critérios de inclusão para pacientes obesos serão... e pacientes cirurgia pós-bariátrica (página 17).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda de pesquisa proposta.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1814248_E1.pdf	23/08/2021 23:09:03		Aceito
Outros	Ementa_Detalhada.docx	23/08/2021 23:02:52	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Ficha_de_Avaliacao.docx	23/08/2021 23:01:54	Natália Ferreira Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/08/2021 23:01:37	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Questionario_Socioeconomico.docx	23/08/2021 22:54:56	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Questionario_de_Atividade_Fisica_Habitual_de_Baecke.docx	23/08/2021 22:54:15	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	SF_36.docx	23/08/2021 22:53:40	Natália Ferreira Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	23/08/2021 22:50:07	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Pendencias.docx	18/05/2021 11:17:30	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_dos_Pesquisadores.docx	09/04/2021 15:40:07	Natália Ferreira Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_da_Instituicao_Coparticipante.pdf	09/04/2021 15:36:17	Natália Ferreira Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_da_Equipe_Executora.pdf	09/04/2021 15:36:05	Natália Ferreira Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	09/04/2021 15:33:56	Natália Ferreira Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 31 de Agosto de 2021

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

9.2. Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

O Sr (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “Uso do soro de obesos no estudo in vitro do desenvolvimento e progressão de cânceres cerebrais”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Profª Drª Renata Graciele Zanon, Prof. Dr. Ricardo Rodrigues e Natália Ferreira Silva.

Nesta pesquisa nos estamos buscando estudar a influência do soro de obesos no desenvolvimento e na progressão dos cânceres cerebrais.

O Termo/registro de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Prof. Dr. Ricardo Rodrigues, anteriormente ao início da coleta de dados em um momento pré-determinado onde será devidamente esclarecido a finalidade do projeto.

Na sua participação, você será submetido à algumas questões à cerca da sua saúde, hábitos de vida e condições socioeconômicas; para responder tais questões será necessário que você tenha disponibilidade de aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, será feita a coleta de 10ml de sangue, que se realizará somente uma vez, durante seu acompanhamento no Ambulatório de Endócrino e Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e outros setores relacionados. Essa coleta será realizada pelo profissional que comumente realiza a punção venosa de sangue na devida unidade e posteriormente este será repassado para o Laboratório de Morfologia e Cultura Celular (LAMOC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), cuja a responsável é a Profª Drª Renata Graciele Zanon, para realização de outras análises.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. **Havendo algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a solicitar indenização através das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406/2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 19).**

Os riscos consistem na possibilidade de identificação do mesmo no momento da coleta de dados, porém sua identidade será preservada quando os resultados da pesquisa forem publicados. Os benefícios serão com relação à obtenção de informações relacionadas à compreensão de fatores envolvendo à associação dos cânceres de sistema nervoso central e a obesidade.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficara com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profª Drª Renata Graciele Zanon ou Natalia Ferreira Silva no endereço: Av. Amazonas, 1777-1867 - Umuarama, Bloco 2A, Departamento de Anatomia Humana, Uberlândia - MG, 38405-302 e com o Prof. Dr. Ricardo Rodrigues, no Ambulatório de Endócrino e Cirurgia Bariátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Para obter orientações quanto aos direitos dos participantes de pesquisa acesse a cartilha no link: https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/Cartilha_Direitos_Eticos_2020.pdf.

Poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia: Av. Joao Naves de Ávila, no 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Monica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, ____ de _____ de 2022

Renata Graciele Zanon Ricardo Rodrigues Natália Ferreira Silva

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa