



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO DE BIOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E BIOTECNOLOGIA

MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA

Estudo de variantes genéticas da via dopaminérgica e a sua
influência na obesidade grave

Dissertação de Mestrado submetida à Universidade Federal Fluminense visando à
obtenção do grau de Mestre em Ciências e Biotecnologia.

Orientador: Cícero Brasileiro de Mello Neto

Coorientadores: Fabiana Barzotto Kohlrausch

Kaio Cezar Rodrigues Salum

Ana Carolina Proença da Fonseca

Verônica Marques Zembrzuski



Niterói
2024.2

MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA

Estudo de variantes genéticas da via dopaminérgica e a sua influência na obesidade grave

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Genética Humana do Departamento de Biologia Geral do Instituto de Biologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia, Universidade Federal Fluminense / Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Apoio Financeiro: CAPES, CNPq, FAPERJ, UFF-FOPESQ

Dissertação de Mestrado submetida à Universidade Federal Fluminense como requisito parcial visando à obtenção do grau de Mestre em Ciências e Biotecnologia

Orientadores: Cícero Brasileiro de Mello Neto

Fabiana Barzotto Kohlrausch

Kaio Cezar Rodrigues Salum

Ana Carolina Proença da Fonseca

Verônica Marques Zembrzski

Ficha catalográfica automática - SDC/BCV
Gerada com informações fornecidas pelo autor

T266e Teixeira, Myrela Ribeiro
Estudo de variantes genéticas da via dopaminérgica e a sua influência na obesidade grave / Myrela Ribeiro Teixeira. - 2024.
140 f.: il.

Orientador: Cícero Brasileiro de Mello Neto.
Coorientador: Fabiana Barzotto Kohlrausch.
Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Niterói, 2024.

1. Genética Humana. 2. Obesidade. 3. Polimorfismo genético. 4. Dopamina. 5. Produção intelectual. I. Neto, Cícero Brasileiro de Mello, orientador. II. Kohlrausch, Fabiana Barzotto, coorientador. III. Universidade Federal Fluminense. Instituto de Biologia. IV. Título.

CDD - XXX

Bibliotecário responsável: Debora do Nascimento - CRB7/6368

MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA

Estudo de variantes genéticas da via dopaminérgica e a sua influência na obesidade grave

Dissertação de Mestrado submetida à Universidade Federal Fluminense como requisito parcial visando à obtenção do grau de Mestre em Ciências e Biotecnologia.

Banca Examinadora:

Dr. Cícero Brasileiro de Mello Neto – Departamento de Biologia Geral - Universidade Federal Fluminense (Orientador/Presidente)

Dra. Andrea Regina de Souza Baptista – Departamento de Microbiologia e Parasitologia – Universidade Federal Fluminense

Dra. Ritiele Bastos de Souza – Instituto Oswaldo Cruz – Laboratório de Genética Humana

Dr. Rogério Carlos Novais – Faculdade de Formação de Professores - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Professor titular do departamento de Ciências

Dr. Ricardo Luiz Dantas Machado – Departamento de Microbiologia e Parasitologia – Universidade Federal Fluminense (Suplente)

Dra. Tamara Silva – Laboratório de Genética – Universidade Unigranrio Afya (Suplente e Revisora)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família pelo apoio incondicional e incentivo em meus estudos, especialmente aos meus pais, que sempre acreditaram em minha capacidade.

Agradeço a todos que contribuíram para minha jornada acadêmica, em especial aos professores Anderson Ribeiro e Rogério Novais, que foram fundamentais durante minha graduação, e ao Marcelo Lima, por me proporcionar a oportunidade de estagiar no laboratório de genética.

Agradeço ao Cícero, por toda a contribuição e ensinamentos.

Minha sincera gratidão à Fabiana, que me deu um voto de confiança como orientadora no mestrado e esteve sempre ao meu lado, trabalhando com dedicação em prol do nosso sucesso.

Agradeço também ao Kaio, cuja luz sempre iluminou meu caminho, oferecendo apoio e compartilhando seu conhecimento laboratorial e acadêmico.

A Ana Carolina é uma fonte de inspiração e amadurecimento inestimável em minha vida.

A Verônica, que me acolheu de braços abertos e sempre esteve disposta a ajudar.

E por fim, gostaria de agradecer a banca examinadora, Ricardo Luiz Dantas, Ritiele Bastos, Rogério Novais e a revisora Tamara Silva pela presteza e colaborações.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBESIDADE: CARACTERIZAÇÃO HISTÓRICA E DEFINIÇÃO	1
1.2 QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA	5
1.3 EPIDEMIOLOGIA: PERSPECTIVAS HISTÓRICAS E TENDÊNCIAS FUTURAS	9
1.4 ASPECTOS ETIOLÓGICOS	12
1.4.1 FATORES ADQUIRIDOS.....	13
1.4.2 FATORES ALIMENTARES	14
1.4.3 FATORES METABÓLICOS	15
1.4.4. FATORES GENÉTICOS	17
1.4.4.1 SINDRÔMICA.....	18
1.4.4.2 NÃO SINDRÔMICA.....	19
1.5 TRATAMENTO.....	20
1.5.1 FARMACOTERAPIA	21
1.5.2 EXERCÍCIOS FÍSICOS.....	22
1.5.3 CIRURGIA METABÓLICA.....	23
1.6 REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA PELO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E O SISTEMA DE RECOMPENSA CEREBRAL	24
1.6.1 ASPECTOS GERAIS	24
1.6.2 INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES EM GENES DOS SISTEMA DOPAMINÉRGICO	29
1.6.2.1 <i>CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT)</i>	29
1.6.2.2 <i>RECEPTOR DE DOPAMINA (DRD2)</i>	31
1.6.2.3 <i>TRANSPORTADOR DE DOPAMINA (SLC6A3/DAT1)</i>	32

1.6.2.4 ANKYRIN REPEAT AND KINASE DOMAIN CONTAINING 1 (<i>ANKK1</i>).....	34
1.7 SAÚDE MENTAL E OBESIDADE	35
2 OBJETIVOS	38
2.1 OBJETIVO GERAL.....	38
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3 MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	39
3.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS E HORMONAIS.....	41
3.4 ANÁLISES DE BIOLOGIA MOLECULAR	41
3.4.1 EXTRAÇÃO DE DNA	41
3.4.2 GENOTIPAGEM DO DNA.....	42
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	45
4 RESULTADOS	47
4.1 ASPECTOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS	47
4.2 INVESTIGAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA OBESIDADE.....	53
4.2.1 <i>COMT</i>	53
4.2.2 <i>DRD2</i>	53
4.2.3 <i>DAT1</i>	54
4.2.4 <i>ANKK1</i>	54
4.3 INVESTIGAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, METABÓLICOS, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E PRESSÓRICOS ATRAVÉS DE REGRESSÃO LINEAR 60	
4.3.1 <i>COMT</i>	59
4.3.2 <i>DRD2</i>	59
4.3.3 <i>DAT1</i>	59
4.3.4 <i>ANKK1</i>	60
4.2.2 INVESTIGAÇÃO DA TRIÁDE VARIANTE GENÉTICA, OBESIDADE E SAÚDE MENTAL ATRAVÉS DE REGRESSÃO LINEAR	73
5 DISCUSSÃO	73
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82

6.1 CONCLUSÕES	82
6.2 PERSPECTIVAS	82
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
8 ANEXOS	107
8.1 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ ...	107
8.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	112
8.3 FORMULÁRIO DOS PARTICIPANTES.....	115

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Aspectos históricos da obesidade no mundo	1
Figura 2: Estátua de Vênus de Willendorf disponível no museu Naturhistorisches em Vienna, Áustria	2
Figura 3: Distribuição da deposição de gordura periférica e gordura central.....	7
Figura 4: Prevalência de obesidade no sexo masculino.....	10
Figura 5: Prevalência de obesidade no sexo feminino.....	11
Figura 6: Algumas fontes potenciais de heterogeneidade na obesidade.....	13
Figura 7: Estruturas cerebrais do sistema de recompensa envolvidas na obesidade.	27
Figura 8: Localização do gene <i>COMT</i> no cromossomo 22.....	30
Figura 9: Localização do gene <i>DRD2</i> no cromossomo 11	31
Figura 10: Localização do gene <i>SLC6A3</i> no cromossomo 5.....	33
Figura 11: Localização do gene <i>ANKK1</i> no cromossomo 11.....	34
Figura 12: Descrição do ensaio TaqMan®.....	42
Figura 13: Caracterização dos reagentes e temperatura da amplificação.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação do peso de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC).	5
Tabela 2: Relação cintura-quadril entre homens e mulheres.....	6
Tabela 3: Redes dopaminérgicas identificadas dentro do cérebro.	25
Tabela 4: Caracterização geral dos polimorfismos genéticos do estudo	43
Tabela 5: Valores dos parâmetros antropométricos e componentes metabólicos em indivíduos caso e controle do estudo	49
Tabela 6: Distribuição de frequências dos polimorfismos e associação em uma amostra de indivíduos do Estado do Rio de Janeiro	56
Tabela 7: Associação do índice de adiposidade corporal e componentes metabólicos dos participantes do estudo.....	62
Tabela 8: Influência entre as variantes genéticas e ansiedade e depressão	72

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Adenina
aC	Antes de Cristo
ANKK1	<i>Ankyrin repeat and kinase domain containing 1</i>
AKT1	Treonina Quinase 1
ATV	Área Tegmental Ventral
C	Citosina
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
cAMP	Adenosina Monofosfato Cíclico
CC	Circunferência da Cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COMT	<i>Catecol-O-Metiltransferase</i>
CT	Colesterol Total
CTCF	Capacidade Total de Combinação do Ferro
CQ	Circunferência do Quadril
DA	Dopamina
DAT1	<i>Gene do Transportador de Dopamina 1</i>
Del	Deleção
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DRD2	Receptor D2 de Dopamina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	Guanina
Gen	Genótipos
GRACO	Grupo de Resgate à Autoestima e Cidadania do Obeso
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IBGE	Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
Ins	Inserção
IL-6	Interleucina 6
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
KDa	Kilodaltons
LBP-1	Proteína de Ligação Líder 1
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LEP	Leptina
MCP-1	Proteína Quimiotática De Monócitos-1
MCR	Receptor de Melanocortina
miRNA	MicroRNA
MLIC	Metropolitan Life Insurance Company
NAc	Núcleo Accumbens
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PFC	Córtex Pré-Frontal
PKA	Proteína Quinase A
PP2A	Proteína Fosfatase 2A
PROCIBA	Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica
RCA	Relação Cintura - Altura
RCQ	Razão Cintura - Quadril
SLC6	Transmembrana Dependentes de Sódio/Cloro da família de Solutos 6
SN	Substância Negra
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

SNC	Sistema Nervoso Central
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Polimorfismos de Nucleotídeo Único)
TA	Tecido Adiposo
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TCAP	Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNFα	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFF	Universidade Federal Fluminense
Val	Valina

RESUMO

A obesidade é considerada um problema de saúde mundial que afeta uma grande proporção da população e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, bem como de redução da qualidade de vida. Diversos neurotransmissores estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar, dentre eles, a dopamina. Este neurotransmissor parece regular a ingestão alimentar ao modular o sistema de recompensa através de circuitos mesolímbicos no cérebro. Alterações na expressão da dopamina resultam em um comportamento alimentar hedônico que como consequência influencia o desenvolvimento da obesidade. Neste estudo transversal caso-controle, buscou-se investigar a influência de variantes em genes relacionados ao sistema dopaminérgico associados à obesidade, especificamente os polimorfismos *rs4680* e *rs6269* do gene *COMT* (Catecol-O-Metiltransferase), *rs1076560* e *rs1799732* de *DRD2* (Receptor de Dopamina 2), *rs1800497* de *ANKK1* (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1) e *rs2652511* de *DAT1* (Transportador de Dopamina 1). Um total de 538 participantes foram recrutados, sendo o grupo caso composto por participantes com obesidade grave (n=332, IMC [índice de massa corporal] ≥ 35 kg/m²) e o grupo controle formado por voluntários com IMC adequado (n=206, IMC 18,5 - 24,9 kg/m²). O DNA foi obtido a partir do sangue periférico dos participantes e os genótipos foram obtidos por meio da técnica de discriminação alélica por PCR em tempo real, utilizando ensaios TaqMan® (Thermo Fisher, Foster City, CA, EUA). Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). No estudo foi encontrada uma associação da variante *ANKK1 rs1800497* com o desenvolvimento da obesidade no modelo dominante para o alelo variante (p=0,007). *ANKK1 rs1800497* e *DRD2 rs1799732* foram associados às variáveis antropométricas peso e IMC. O alelo mutante de *DRD2 rs1799732* conferiu proteção para ambos os parâmetros, enquanto para *ANKK1 rs1800497* o alelo mutante foi um incremento para o aumento do peso e IMC. O polimorfismo *COMT rs4680* foi associado ao parâmetro antropométrico IMC. Ademais, *DRD2 rs1799732* foi associado ao marcador de inflamação Proteína C Reativa (PCR). Não foi encontrada nenhuma associação significativa para os polimorfismos *DAT1 rs2652511*, *DRD2 rs1076560* e *COMT rs6269*. Foi observada influência da variante genética *DAT1 rs2652511* na ansiedade. Conclui-se que apesar de termos encontrado associação no modelo dominante do *ANKK1 rs1800497* na regressão logística, os SNPs influenciam inúmeros aspectos relacionados ao fenótipo da obesidade e inclusive um deles na saúde mental.

Palavras-chave: Obesidade, sistema de recompensa, dopamina, polimorfismo genético.

ABSTRACT

Obesity is considered a global health problem that affects a large proportion of the population and is one of the predominant causes of morbidity and mortality, as well as reduced quality of life. Several neurotransmitters are involved in the regulation of food intake, including dopamine. This neurotransmitter appears to regulate food intake by modulating the reward system through mesolimbic circuits in the brain. Changes in dopamine expression result in hedonic eating behavior, which consequently influences the development of obesity. In this cross-sectional case-control study, we seek to investigate the influence of genetic variants on genes related to the dopaminergic system associated with obesity, specifically whether the polymorphisms rs4680 and rs6269 of the *COMT* gene (*Catechol-O-Methyltransferase*), rs1076560 and rs1799732 of the *DRD2* gene (Dopamine receptor D2), rs1800497 *ANKK1* (*Ankyrin repeat and kinase domain containing 1*) and rs2652511 *DAT1* (*Dopamine Transporter 1*). A total of 538 participants were recruited, with the case group consisted of participants with severe obesity (n=332, BMI [body mass index] ≥ 35 kg/m²) and the control group included volunteers with adequate BMI (n=206, BMI 18.5 - 24, 9 kg/m²). DNA was obtained from participants peripheral blood and genotypes were obtained through real-time PCR allelic discrimination using TaqMan[®] assays (Thermo Fisher, Foster City, CA, USA). All statistical analyzes were performed using SPSS software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The study found an association of risk factors for the development of obesity in the dominant model of the *ANKK1* rs1800497 variant (p=0.007). *ANKK1* rs1800497 e *DRD2* rs1799732 were associated with the anthropometric variables weight and BMI. The mutant allele of *DRD2* rs1799732 provided protection for both parameters, while for *ANKK1* rs1800497 the mutant allele was an increment for increasing weight and BMI. The polymorphism *COMT* rs4680 was associated with the anthropometric parameter BMI. Furthermore, *DRD2* rs1799732 was associated with the inflammation marker C-Reactive Protein (CRP). No significant association was found for polymorphisms *DAT1* rs2652511, *DRD2* rs1076560 and *COMT* rs6269. Influence of the genetic variant was observed *DAT1* rs2652511 in anxiety. It is concluded that although we found an association in the dominant model of *ANKK1* rs1800497 in logistic regression, SNPs influence numerous aspects related to the obesity phenotype and even one of them mental health.

Keywords: Obesity, reward system, dopamine, genetic polymorphism.

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE: CARACTERIZAÇÃO HISTÓRICA E DEFINIÇÃO

O tecido adiposo (TA) sempre esteve presente nos corpos humanos, contudo, nos primórdios o seu excesso não era ainda considerado uma doença como hoje é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE., 2023) (**Figura 1**).

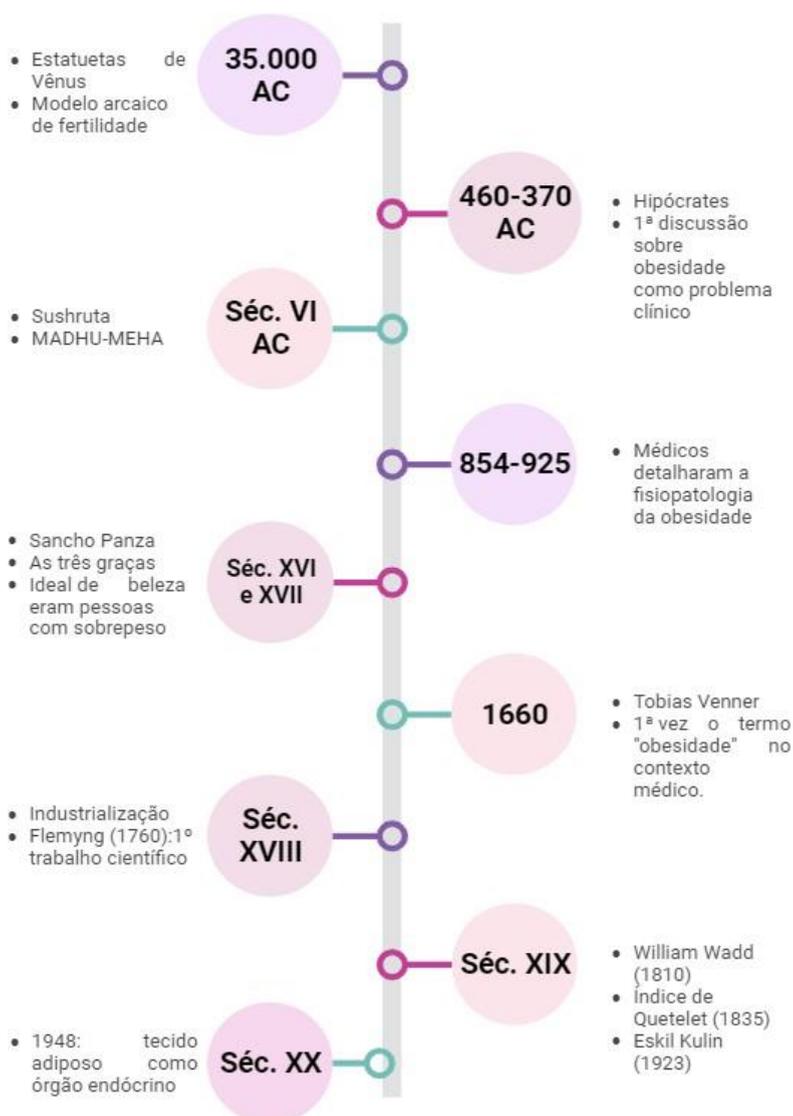


Figura 1: Aspectos históricos da obesidade no mundo. **Fonte:** elaborada pela autora.

Os historiadores alegam que os antigos filósofos e físicos gregos, tais como Aristófanes, Platão, Aristóteles, Hipócrates e Galeno, evidenciaram aspectos da existência da obesidade ao longo da história (GILMAN, 2008). Contudo, os gregos antigos tinham uma visão ambivalente quanto à gordura, ou seja, tinham associações negativas e positivas do corpo com excesso de peso. De acordo com a literatura, as estátuas gregas mostram o valor positivo das curvas, particularmente para as mulheres. As numerosas estátuas paleolíticas encontradas em toda a Europa são frequentemente citadas como evidência de obesidade pré- histórica. Uma estátua famosa é a Vênus de Willendorf, uma pequena estátua de pedra datada de cerca de 2.000 aC (antes de Cristo) que representa uma mulher caracterizada por seios volumosos, abdômen, quadril e coxas proeminentes. Muitas figuras semelhantes, todas femininas, são consideradas as primeiras representações da obesidade, provando que a obesidade existia desde o Paleolítico (MALOMO; NTLHOLANG, 2018) (**Figura 2**).



Figura 2: Estátua de Vênus de Willendorf disponível no museu Naturhistorisches em Vienna, Áustria. **Fonte:** Domínio público.

Alguns teóricos acreditam que estas estátuas não representam a obesidade, mas são relevantes símbolos de fertilidade, mostram um “fenômeno raro e exagerado” (FORTH, 2011) e podem estar relacionadas com noções estilizadas de gravidez. Contudo, há ideias divergentes sugerindo que poderiam ser brinquedos associados à divindade, riqueza, prestígio ou até mesmo de conotação sexual (COLINA, 2011).

Na Roma Antiga, um grande filósofo chamado Hipócrates (460 aC - 370 aC) descreveu a saúde humana como o equilíbrio de quatro humores (fluidos): sangue, bile negra, bile amarela e o fluido corporal negro, sendo qualquer deficiência ou excesso considerado doença (CHRISTOPOULOU-ALETRA E PAPAVERAMIDOU, 2004). Mediante a isso, a obesidade é definida como superabundância emocional (CHRISTOPOULOU-ALETRA; PAPAVERAMIDOU, 2004). Hipócrates foi o primeiro a perceber que a obesidade leva à infertilidade e à mortalidade precoce, refutando a ideia que por muitos anos foi propagada na história da humanidade, na qual o excesso de peso era um sinal de saúde, bem como de riqueza e prosperidade (FORTH, 2011).

Os perigos da obesidade só vieram a ser apreciados por volta de 500 aC. No oriente, o médico cirurgião e professor indiano Sushruta descreveu a doença chamada "*Madhu-meha*" que tem um cheiro doce semelhante ao do mel nos pacientes. Sushruta escreve um tanto profeticamente que "*Madhu-meha*" está associada a malformações congênitas nas quais os pacientes ficam emaciados, desidratados, com muita sede e anoréxicos, ou com uma dieta "não saudável", cujos sintomas incluem obesidade, voracidade, brilho do corpo e aumento da tendência soporífera (DODS, 2013).

Com a aparição do cristianismo na Europa, fortaleceu a crença de que a doença era ocasionada pelo pecado; em vista disso, era considerada um castigo de Deus. Nesse período, a obesidade era comum entre a elite e significava riqueza (BLOOMGARDEN, 2003), contudo, a gula foi considerada um dos 'sete pecados capitais' da Igreja Católica (FORTH, 2011). Os critérios de aferição e avaliação do peso são essenciais para identificar o sobrepeso e a obesidade. A introdução da balança na Alemanha em 1885 tornou as medições de peso precisas em libras (SCHWARTZ, 1986). Assim começou uma nova era de avaliação de peso e de busca por um peso "saudável".

No início do século XX, o excesso de peso era definido como o peso que ultrapassava os limites de referência, derivados da distribuição da população. Com

base na relação observada entre peso e mortalidade, a *Metropolitan Life Insurance Company* (MLIC) elaborou uma tabela padrão para peso “ideal” e, em seguida, desenvolveu a tabela de peso “desejável” (METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY, 1959), e finalmente a tabela Altura e Peso (METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY, 1983). Portanto, esses aspectos históricos foram levantados a fim de evidenciar que o conceito de obesidade é conhecido desde a antiguidade, mas a atual definição padrão de obesidade só foi aprovada no final do século XX.

A obesidade, conforme definida pela OMS, refere-se ao acúmulo de gordura anormal ou excessiva que pode ser prejudicial à saúde. A OMS classifica a obesidade e seus riscos à saúde associados em classes que serão abordadas mais adiante (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). Na contemporaneidade, a obesidade é clinicamente delineada como um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (CHOOI *et al.*, 2019). Contudo, as alterações celulares e moleculares subjacentes salientam uma história de obesidade muito mais abstrusa do que apenas os dados de IMC (DYCK; LYNCH, 2018). Os preponderantes aspectos patológicos da obesidade evidentes até o momento englobam deposição lipídica ectópica, distúrbios hormonais generalizados e um risco significativamente aumentado de desenvolver síndrome metabólica (SALTIEL; OLEFSKY, 2017). Conquanto o foco principal da investigação sobre a obesidade seja o papel do fígado e do TA na obesidade, os efeitos sistêmicos não devem ser negligenciados (LIU; NIKOLAJCZYK, 2019).

As primeiras alegações de aumentos induzidos pela obesidade nas citocinas pró-inflamatórias sistêmicas, na década de 1990, foram fundamentais na reinterpretação da obesidade não somente como uma doença metabólica, mas conjuntamente como uma doença também do sistema imunológico. A partir disso, as transformações induzidas pela obesidade na composição, atividade, metabolismo e respostas efetoras do sistema imunológico oferecem conhecimentos essenciais acerca dos mecanismos potenciais em razão da obesidade modificar a gravidade, a progressão e a resposta ao tratamento de patologias imunomediadas (KEDIA-MEHTA *et al.*, 2021).

1.2 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da obesidade é feito de maneira clínica, a partir de medidas antropométricas. O método mais comumente usado e recomendado pela OMS e pela *International Obesity Task Force (IOTF)* é o IMC, calculado pelo peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado (*WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022, 2022*). Após determinar o IMC é possível classificar os indivíduos em: baixo peso, peso normal, sobrepeso e com obesidade, conforme está representado na Tabela 1 (*COLLABORATORS, 2017*). Contudo, é preciso atentar-se às limitações do IMC, pois este não diferencia entre massa muscular e massa gorda, por isso não avalia composição corporal. Como exemplo, uma pessoa com IMC adequado pode ter gordura corporal suficiente ou excesso de gordura corporal que pode ser mascarada por um IMC normal (*COLLABORATORS, 2017*). Outro aspecto relevante refere-se aos pontos de corte do IMC, pois não levam em consideração as diferenças nas proporções corporais em diferentes populações, com algumas exceções como a população asiática que apresenta alguns ajustes (*HUNMA et al., 2016*).

Tabela 1: Classificação do peso de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC).

Classificação	IMC
Baixo peso	< 18,5 kg/m ²
Peso normal (eutrófico)	18,5 – 24,9 kg/m ²
Sobrepeso	25,0 – 29,9 kg/m ²
Obesidade	≥ 30 kg/m ²
Grau I	30,0 – 34,9 kg/m ²
Grau II (grave)	35,0 – 39,9 kg/m ²
Grau III (mórbida)	≥ 40 kg/m ²

Fonte: Adaptada de Collaborators, 2017.

O melhor indicador antropométrico para medir a gordura abdominal é a circunferência da cintura (CC). As medições são feitas com uma fita métrica inelástica no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca (*KURIYAN, 2018*).

Outro indicador de suma importância é a circunferência de quadril (CQ), medida na parte mais larga da circunferência do quadril. A CC e a CQ são a base para outras métricas mais complexas, como a relação cintura-quadril (RCQ). A RCQ foi mais difundida no final do século XX, quando foi demonstrado que está associada ao aumento do risco de mortalidade, doenças cardiovasculares e DM2, isoladamente ou em combinação com o IMC (OHLSON *et al.*, 1985). Pesquisas subsequentes mostraram evidências de que a CC está mais fortemente associada à gordura visceral, que representa o maior risco à saúde (NEELAND *et al.*, 2019) (Tabela 2).

Tabela 2: Relação cintura-quadril entre homens e mulheres.

FAIXA ETÁRIA	RISCO	RCQ SEXO MASCULINO	RCQ SEXO FEMININO
20 A 29 ANOS	Baixo	abaixo de 0,83	abaixo de 0,71
	Moderado	entre 0,83 e 0,88	entre 0,71 e 0,77
	Alto	entre 0,89 a 0,94	entre 0,78 a 0,82
	Muito alto	acima de 0,94	acima de 0,82
30 A 39 ANOS	Baixo	abaixo de 0,84	abaixo de 0,72
	Moderado	entre 0,84 e 0,91	entre 0,72 e 0,78
	Alto	entre 0,92 e 0,96	entre 0,79 a 0,84
	Muito alto	acima de 0,96	acima de 0,84
40 A 49 ANOS	Baixo	abaixo de 0,88	abaixo de 0,73
	Moderado	entre 0,88 e 0,95	entre 0,73 e 0,79
	Alto	entre 0,96 a 1,00	entre 0,80 a 0,87
	Muito alto	acima de 1,00	acima de 0,87
50 A 59 ANOS	Baixo	abaixo de 0,90	abaixo de 0,74
	Moderado	entre 0,90 e 0,96	entre 0,74 e 0,81
	Alto	entre 0,97 a 1,02	entre 0,82 a 0,88
	Muito alto	acima de 1,02	acima de 0,88
60 A 69 ANOS	Baixo	abaixo de 0,91	abaixo de 0,76
	Moderado	entre 0,91 e 0,98	entre 0,76 e 0,83
	Alto	entre 0,99 a 1,03	entre 0,84 a 0,90
	Muito alto	acima de 1,03	acima de 0,90

Fonte: Soares, P.G.; de Pádua, T.V., 2014.

A relação cintura-altura (RCA) mostra associações semelhantes e por vezes ligeiramente mais fortes com o risco de doença cardiovascular e DM2. Uma possível explicação para isto é que a baixa estatura está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular, por exemplo (PAAJANEN *et al.*, 2010). Contudo, em adultos, a RCA é menos útil porque a altura geralmente é constante e os valores só podem ser alterados modificando a CC (ROSS *et al.*, 2020).

1.3 FISIOPATOLOGIA

Conforme o indivíduo ganha peso, mudanças estruturais no corpo acontecem. Em relação ao depósito de gordura, este pode ser central ou periférico (KOVES; ROTH, 2018). O depósito dito central é popularmente conhecido como forma de maçã, no qual a gordura se deposita no tórax, abdome e tecidos viscerais; enquanto que a deposição periférica é conhecida como forma de pêra, onde a gordura se deposita nos quadris, coxas, membros/extremidades e tecido subcutâneo (KOVES; ROTH, 2018) (Figura 3).

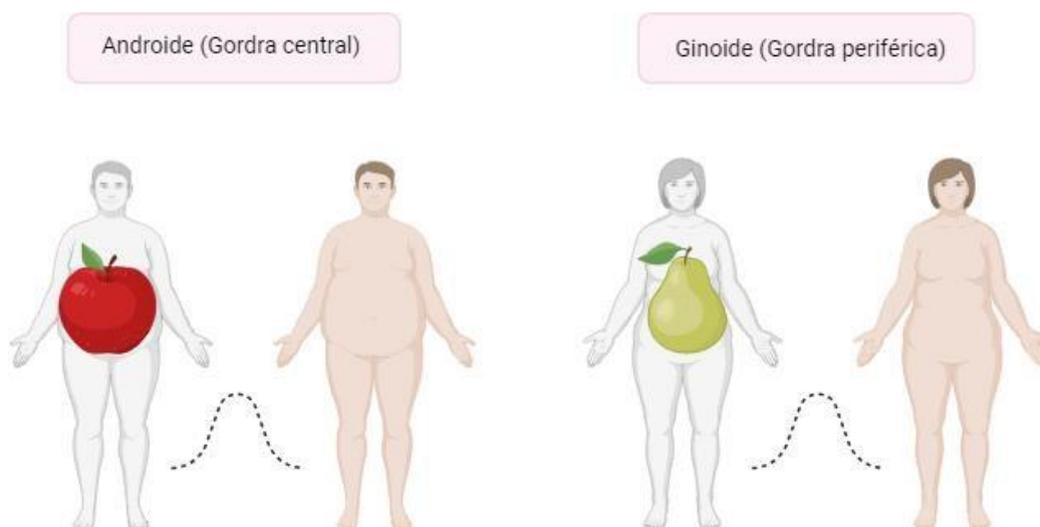


Figura 3: Distribuição da deposição de gordura periférica e gordura central. **Fonte:** elaborada pela autora.

A forma corporal exprime distintos dimorfismos sexuais, expondo um papel regulador essencial para os esteroides sexuais, uma vez que a testosterona é responsável pela deposição de gordura visceral e o estrogênio e a progesterona são responsáveis pela deposição da gordura subcutânea (PALMER; CLEGG, 2015). Sendo assim, o padrão androide é perceptível nos homens, mas as mulheres também podem apresentar esse padrão, especialmente durante a menopausa. O padrão ginoide é comum em mulheres em idade reprodutiva (PALMER; CLEGG, 2015). A forma corporal também influencia as consequências da obesidade, com maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares para cinturas grandes, mas menor risco para quadris grandes (HILL *et al.*, 2018).

Em um estudo caso-controle realizado em 1997, observou-se que indivíduos com obesidade apresentaram uma pressão intra-abdominal significativamente maior comparado com os controles com peso adequado ($18 \pm 0,7$ versus $7 \pm 1,6$ cm H₂O, $p < 0,001$), (SUGERMAN *et al.*, 1997). Portanto, quando a gordura se acumula na cavidade abdominal, a pressão abdominal aumenta. Os pesquisadores também afirmaram que o aumento da pressão abdominal foi associado com o diâmetro abdominal e comorbidades relacionadas à obesidade.

O conceito estabelecido que define o TA é a presença de adipócitos, que possuem a capacidade única de acumular grandes quantidades de lipídios em gotículas especializadas e conferir aos depósitos de gordura sua aparência característica (ZWICK *et al.*, 2018; BRADFORD *et al.*, 2019; STIEBER *et al.*, 2019). De forma geral, o TA é um órgão disseminado ao longo de todo corpo com capacidade ilimitada de aumentar durante a obesidade. Inúmeros depósitos variados podem ser definidos pela sua localização, dimensão, estrutura celular e funções específicas (ROMACHO *et al.*, 2014).

O TA não regula apenas a homeostase energética, como também atua como órgão endócrino, onde secreta moléculas bioativas, conhecidas como adipocinas. As adipocinas, por sua vez, são essenciais para a regulação de distintos processos biológicos, como inflamação, resistência à insulina e metabolismo de glicose e lipídios (ROMACHO *et al.*, 2014; NEELAND *et al.*, 2018).

O TA Branco (TAB) configura a maioria do TA sendo encontrado ao redor dos principais órgãos e vasos sanguíneos da cavidade abdominal, como também no tecido subcutâneo. É responsável pelo armazenamento do excedente de

energia na forma de triglicerídeos e o aumento do acúmulo de TA marrom (TAM), sobretudo em depósitos viscerais (LEE *et al.*, 2013; PICHÉ *et al.*, 2020). Ademais, destaca-se a atuação como um notável órgão endócrino para produzir adipocinas e citocinas sistemicamente. O TAM equivale meramente a 4,3% de todos os TA em adultos e pode ser detectado em depósitos cervicais, supraclaviculares, axilares, paraespinhais, mediastinais e abdominais (VIRTANEN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2018). Vale ressaltar que os recém-nascidos apresentam um TAM interescapular; ele não será mais visível na fase adulta, pois diminui de tamanho com o tempo (LIDELL *et al.*, 2013).

O ganho de peso e a obesidade promovem alterações fenotípicas no TAB caracterizadas pelo desenvolvimento de adipócitos inflamados e disfuncionais (HOTAMISLIGIL, 2006, 2017). A inflamação é representada pela elevação do fluxo sanguíneo, dilatação capilar, infiltração de células imunes e liberação de moléculas imunorreguladoras, como citocinas e quimiocinas, que promovem a neutralização de substâncias tóxicas e a reparação de tecidos danificados (REYES-FARIAS *et al.*, 2021). Vários distúrbios metabólicos, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, disfunção do sistema imunológico e inflamação crônica de baixo grau vem sendo identificados na obesidade ou no sobrepeso (PARARASA *et al.*, 2015; PÉREZ *et al.*, 2016).

Quando se trata de distúrbios metabólicos, a saúde do TA é crucial, porque executa funções metabólicas imprescindíveis; de tal forma, quando o mesmo está disfuncional pode ocasionar distintas doenças patológicas e metabólicas (PALAVICINI *et al.*, 2021). A obesidade é uma disfunção crônica reconhecida pelo seu estado inflamatório sistêmico de baixo grau. Essa condição patológica preestabelece o desenvolvimento de diversas doenças, tais como DM2, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica, câncer, osteoartrite, infarto, entre outras (MAGHRAOUI *et al.*, 2014).

1.4 EPIDEMIOLOGIA: PERSPECTIVAS HISTÓRICAS E TENDÊNCIAS FUTURAS

Os avanços econômicos e tecnológicos, urbanização, estilo de vida mais estressante e sedentário e hábitos alimentares pouco saudáveis nos países em

desenvolvimento e nos desenvolvidos, vêm sendo apontados como os principais argumentos para o aumento da prevalência do excesso de peso e da obesidade em todo o mundo (LEVINE; KOTZ, 2005). Estas tendências globais no aumento de peso e na obesidade criam uma pressão significativa nos sistemas de saúde e na gestão econômica em países que buscam um tratamento adequado (WITHROW; ALTER, 2011).

Em 2016, 1,3 milhões de adultos em todo o mundo tinham excesso de peso e, entre 1975 e 2016, o número de adultos com obesidade aumentou de 100 milhões para 671 milhões (69 para 390 milhões de mulheres, 31 para 281 milhões de homens) (BENTHAM *et al.*, 2017). O relatório *World Obesity Atlas 2023* sustenta que cerca de 38% da população mundial está com sobrepeso ou obesidade (*WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022*, 2022). A prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou desenfreadamente (CHOOI *et al.*, 2019) e este cenário pode ser observado nos gráficos a seguir (**Figuras 4 e 5**).

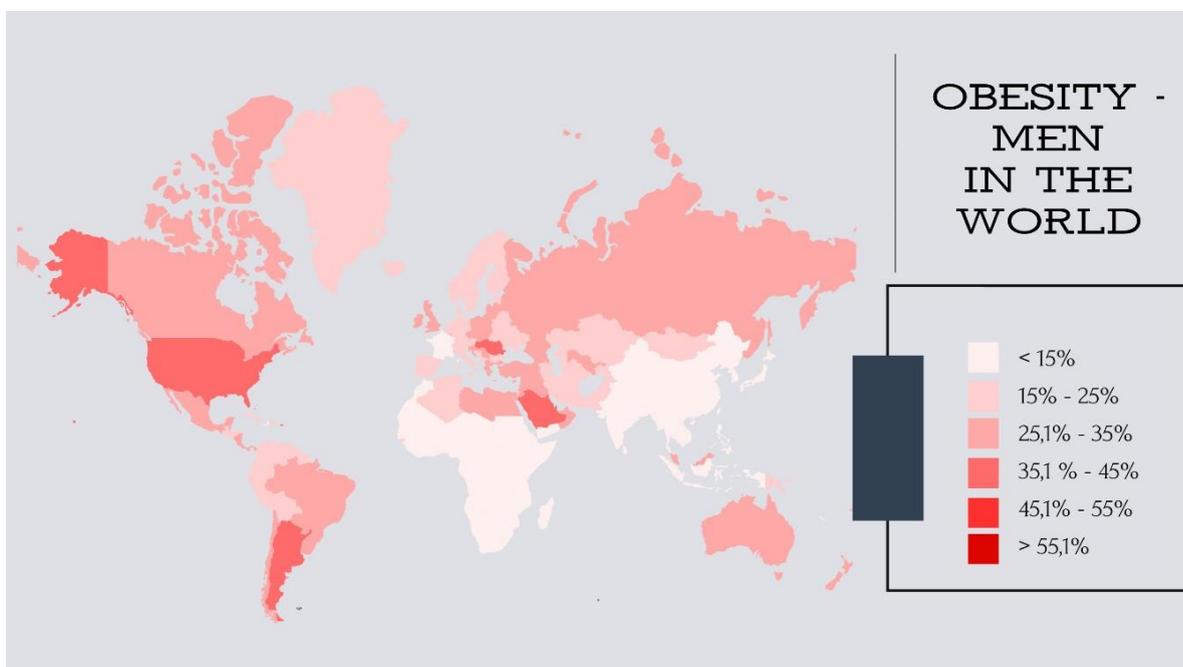


Figura 4: Prevalência de obesidade no sexo masculino. Dados epidemiológicos dos países sugerindo uma maior incidência de indivíduos com obesidade nas Américas comparado com os demais países em indivíduos do sexo masculino. Entretanto, alguns territórios que não estão destacados apresentaram percentagens mais elevadas como Samoa Americana (70,29%), Nauru (69,65%), Tokelau (67,05%), Ilhas Cook (66,05%) e Niue (63,71%). Dados disponíveis em *WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022*, 2022. **Fonte:** elaborada pela autora.

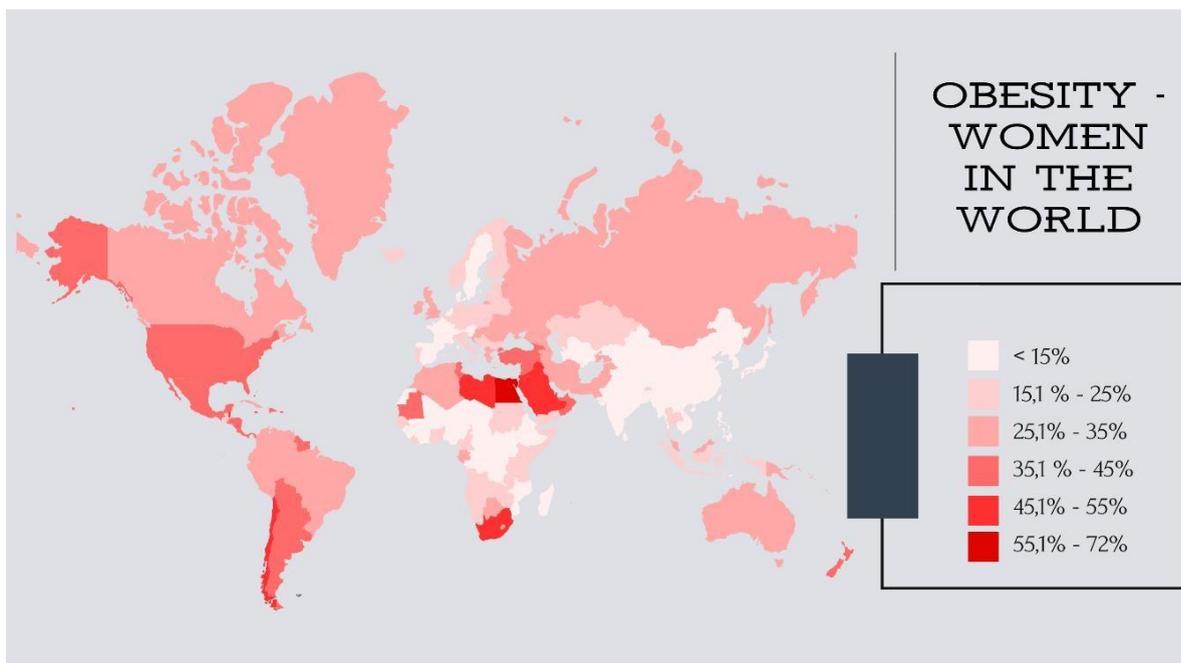


Figura 5: Prevalência de obesidade no sexo feminino. Dados epidemiológicos de mulheres com obesidade destacados por países. Nota-se que em indivíduos do sexo feminino apresentam taxas bem mais elevadas comparado aos indivíduos do sexo oposto, especialmente em relação aos países do continente africano. De mesmo modo, as maiores porcentagens foram observadas em territórios, tais como Samoa Americana, Nauru, Tokelau, Ilhas Cook e Niue. Dados disponíveis em *WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022, 2022*. **Fonte:** elaborada pela autora.

O panorama global difere de país para país, com algumas regiões, como partes da Europa e da América do Norte, a registrarem uma elevada prevalência de obesidade (*WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022, 2022*). Embora as taxas de obesidade e o número de pessoas com obesidade sejam mais elevados na região das Américas, o número de pessoas com obesidade que mais cresce está atualmente nos países de baixa e média renda e nos pequenos estados insulares em desenvolvimento (*WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022, 2022*).

Globalmente, a prevalência da obesidade é maior nas mulheres do que nos homens devido à influência da idade e do estado reprodutivo como, por exemplo, a menopausa. De acordo com as últimas estimativas, até 2030, quase 14% dos homens e 20% das mulheres na população mundial sofrerão de obesidade, e a prevalência da obesidade de classes I/II e obesidade de classe III serão: 18% e 6%, respectivamente (*WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022, 2022*).

Com base na análise do contexto histórico dos últimos 50 anos, constatou-se que no Brasil, uma economia emergente e com elevada desigualdade, o antagonismo nas tendências temporais entre desnutrição e obesidade ocorre com frequência irregular, especialmente na população pediátrica (SPERANDIO; PRIORE, 2017). Um recente registro epidemiológico nacional mostrou que as taxas de obesidade aumentaram significativamente de 20,8% em 2013 para 25,9% em 2019, e ainda mais entre adultos (FERREIRA *et al.*, 2021). Os aumentos mais significativos foram registados no grupo etário dos 40 aos 59 anos e no grupo masculino de rendimento médio. No entanto, os maiores aumentos ocorreram entre mulheres não brancas com menor escolaridade (FERREIRA *et al.*, 2021). Além disso, dados recentes de 2020 mostram que o custo total da obesidade no Brasil é cerca de 6,3 milhões de dólares anuais, desde custos médicos diretos a custos indiretos através da redução da produtividade e do bem-estar, portanto, sugerindo que a obesidade não é só um problema de saúde, mas também impacta na economia do país (BRAGA *et al.*, 2020).

1.5 ASPECTOS ETIOLÓGICOS

A obesidade é uma doença complexa que é influenciada por diversas predisposições individuais, tais como os fatores genéticos, epigenéticos, biológicos, hormonais, microbianos e eventos precoces da vida (GORDON-LARSEN; HEYMSFIELD, 2018). Ela também é influenciada por fatores ambientais como a geografia, estado nutricional e exposição a poluentes, além dos fatores de estilo de vida, como os hábitos sociais e custo ou disponibilidade de alimentos (GORDON-LARSEN; HEYMSFIELD, 2018) (**Figura 6**). Portanto, infere-se o quão comum é a obesidade e que tem uma etiologia complexa e específica. Sendo assim, a seguir serão abordados mais detalhadamente os fatores adquiridos, alimentares, metabólicos e genéticos envolvidos na obesidade.

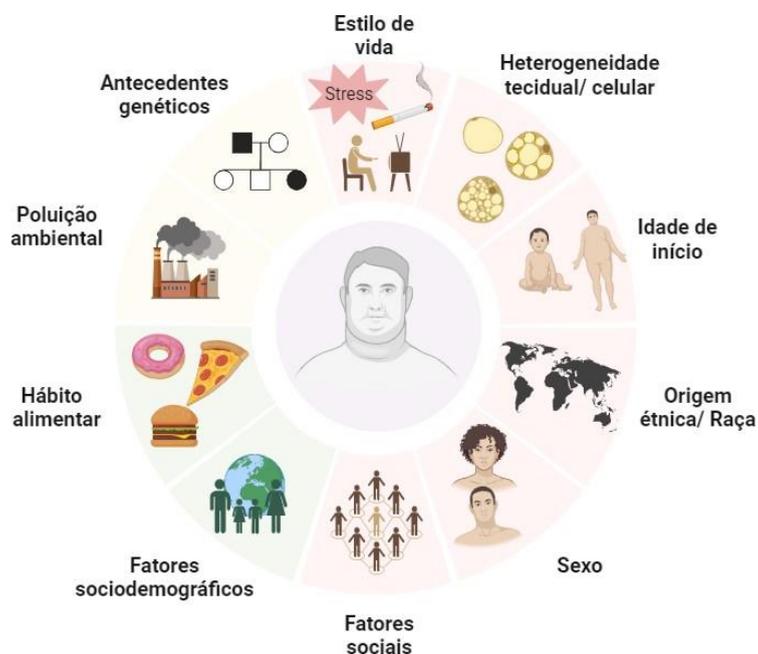


Figura 6: Algumas fontes potenciais de heterogeneidade na obesidade. A obesidade é uma doença multifatorial, na qual inúmeros aspectos sejam eles genéticos, ambientais ou até mesmo o estilo de vida estão de algum modo influenciando e proporcionando então uma grande heterogeneidade no fenótipo da doença. **Fonte:** elaborada pela autora.

1.5.1 FATORES ADQUIRIDOS

A etiologia da obesidade adquirida é constantemente questionada (ARCHER *et al.*, 2018). Desde meados do século XX, o aumento do sedentarismo é uma evidência relevante que pode estar determinando este fenótipo em humanos (ARCHER *et al.*, 2018; LAVIE *et al.*, 2019).

A atividade física apresenta um papel importantíssimo para a saúde humana mediante o fato de ser a principal determinante modificável do consumo calórico (SHOOK *et al.*, 2015; BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2021). Outro ponto significativo é que quando os indivíduos reduzem a atividade física, conseqüentemente o seu consumo é diminuído de forma mais lenta do que o gasto calórico, fazendo com que haja uma hiperfagia relativa e acarretando num balanço energético positivo, ou seja, os indivíduos ingerem mais calorias do que gastam (SHOOK *et al.*, 2015; BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2021). Por fim, um outro aspecto mencionado no estudo

de Bosy e colaboradores (2021) diz que à medida que a atividade física é reduzida, as demandas de energia do músculo esquelético também reduzem, diminuindo o número de calorias distribuídas ao músculo esquelético e aumentando o número de calorias que podem ser armazenadas nas células adiposas (BOSY-WESTPHAL *et al.*, 2021).

A partir do momento que a inatividade física e o comportamento sedentário excessivo se tornam rotineiros, os distúrbios metabólicos associados acarretam na obesidade adquirida através da hipertrofia (incrementos no tamanho das células adiposas) e hiperplasia (incrementos do número de adipócitos, e desenvolvimento ectópico). Em outras palavras, ocorre a deposição de células adiposas no tecido não adiposo (ARCHER *et al.*, 2018).

1.5.2 FATORES ALIMENTARES

Como mencionado anteriormente, a OMS assegura que a obesidade é o resultado de um desequilíbrio energético em que a ingestão de energia excede o gasto energético durante um longo período de tempo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). A literatura elucidou que dietas ricas em gordura e calorias estão intimamente relacionadas à crescente prevalência de obesidade no mundo. Mediante a isso, foi relatado que pessoas com obesidade têm maior preferência alimentar por gordura, pois os alimentos gordurosos são inatamente apreciados, seja pelas propriedades oro sensoriais ou pelos efeitos digestivos e metabólicos (PROSERPIO *et al.*, 2017).

Descobriu-se também que as crianças de famílias com obesidade ou com sobrepeso preferem mais alimentos gordurosos do que as crianças de pais eutróficos. Ao que parece, essa preferência por alimentos gordurosos pode ser fator de causa e não um resultado da doença (COX *et al.*, 2016).

As gorduras são fontes concentradas de energia que apresentam efeitos recompensadores após o consumo. Foi demonstrado no estudo de Iatrídi e colaboradores (2019) uma diferença na preferência alimentar de indivíduos com obesidade de acordo com o sexo. As mulheres tenderam a preferir alimentos doces

e gordurosos enquanto que os homens preferiram alimentos salgados e gordurosos (IATRIDI *et al.*, 2019).

Um estudo recente encontrou evidências de que pessoas com sobrepeso preferem mais alimentos doces do que pessoas eutróficas. Mesmo com a hipótese de o desejo por doces em indivíduos com obesidade ser esperada e bastante estudada, os resultados ainda são conflitantes (IATRIDI *et al.*, 2019).

Estudos vêm investigando a associação entre o fenótipo de preferência pelo gosto doce e o IMC. Garneau e colaboradores (2018) não relataram associação numa amostra de crianças e jovens enquanto que Iatrídi *et al.* (2020) observaram que pessoas com idade mais avançada que gostam de doces apresentavam maior IMC e massa livre de gordura mais alta (GARNEAU *et al.*, 2018; IATRIDI *et al.*, 2020).

Sendo assim, baseados nestas descobertas, os pesquisadores propõem que a exposição a um ambiente obesogênico favorece para o aumento da preferência por doces. A investigação sobre a saciedade sensorial sugere que a redução da ingestão de alimentos e da diversidade alimentar de alimentos saborosos e ricos em energia pode ajudar a tratar e prevenir a obesidade (GARNEAU *et al.*, 2018; IATRIDI *et al.*, 2020). Portanto, estudos sobre a saciedade sensorial específica são necessários para que possamos compreender melhor o papel dos alimentos na obesidade.

1.5.3 FATORES METABÓLICOS

A ligação entre obesidade e inflamação crônica de baixo grau não está totalmente elucidada; contudo, distintos mecanismos vêm sendo sugeridos. Os estudos demonstram que o TA produz mais de 50 hormônios e adipocinas (WAKI; TONONZOZ, 2007; MAGHRAOUI *et al.*, 2014).

A leptina é uma importante adipocina cujos efeitos anorexígenos regulam a saciedade e a ingestão alimentar. Sua concentração sanguínea é proporcional à quantidade de TAB e ao IMC. A leptina é um hormônio pulsátil imprescindível delegado pela homeostase energética e diversas funções neuroendócrinas (GAMMONE; D'ORAZIO, 2015). A leptina, conjuntamente com a grelina, regula o equilíbrio energético e o peso corporal e desempenha um papel no armazenamento

de energia. Depois de ser liberada na corrente sanguínea, a leptina se liga a receptores no hipotálamo, fornecendo informações sobre o estado das reservas de energia do corpo e promovendo a saciedade (OBRADOVIC *et al.*, 2021). Numa situação de obesidade, inicialmente tem-se uma elevação da leptina; entretanto, com o passar do tempo o indivíduo tem uma resistência a essa adipocina. Desta forma, mesmo apresentando níveis elevados no sangue, a leptina não cumpre seu papel. E assim, os hormônios anorexígenos não são ativados, há uma resistência à leptina, e por conta disso um aumento na vontade de comer.

Com o avanço dos estudos acerca das adipocinas associadas à obesidade, destaca-se uma outra adipocina, o inibidor - 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), um membro da família dos inibidores da serina protease (TSCHONER *et al.*, 2012). É responsável pela regulação da inflamação e da fibrinólise, já que a adipocina afeta a migração celular e a angiogênese ao competir com a ligação da integrina à matriz extracelular (GUERRO-MILLO, 2004). Em humanos, está aumentada no plasma de crianças, adolescentes e adultos obesos (GREENBERG; OBIN, 2006; GIORDANO *et al.*, 2011; MANTOVANI *et al.*, 2011; SINGH *et al.*, 2012). A deficiência de PAI-1 e o tratamento com inibidor de PAI-1 previnem a obesidade induzida pela dieta rica em gordura, a resistência à insulina e a esteatose hepática (SCHÄFER *et al.*, 2001; MA *et al.*, 2004; CRANDALL *et al.*, 2006), em parte aumentando o gasto energético associado à resistência hipotalâmica à leptina (HOSAKA *et al.*, 2020) e ao aumento da lipólise dos adipócitos (MA *et al.*, 2004; HOSAKA *et al.*, 2020).

A adiponectina é um tipo de adipocina que eleva proporcionalmente a gordura subcutânea, mas reduz com o acúmulo de gordura visceral. Sua principal função fisiológica é elevar a sensibilidade à insulina. A diminuição das concentrações plasmáticas de adiponectina está associada à resistência à insulina, e isso foi observado em diversas condições patológicas, como obesidade, DM2 e aterosclerose (FANG; JUDD, 2018). A concentração de adiponectina é inversamente proporcional à concentração de muitas citocinas inflamatórias, como proteína C-reativa, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Sendo assim, acredita-se que o estado inflamatório crônico da obesidade tenha

altas concentrações desses marcadores inflamatórios, que são potentes inibidores da expressão da adiponectina (NEAG; SMITH, 2022).

A resistina, uma adipocina pró-inflamatória, está envolvida em processos patológicos tais como resistência à insulina, inflamação, disfunção endotelial e aterosclerose (ACQUARONE *et al.*, 2019). Essa adipocina influi na resistência à insulina por meio do antagonismo da insulina, reduzindo assim a captação e o metabolismo da glicose nos adipócitos, células musculares e outros tecidos (MOON *et al.*, 2003). Ademais, está associada a processos pró-inflamatórios que impactam de forma significativa em doenças metabólicas, inflamatórias e autoimunes (ACQUARONE *et al.*, 2019). É responsável por controlar diversos processos fisiológicos e está envolvida na manutenção de fatores imunológicos como TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 (TRIPATHI *et al.*, 2020). Sabe-se que o acúmulo dessa adipocina previne o estresse celular e auxilia as células a entrarem em estado apoptótico (TRIPATHI *et al.*, 2020); contudo, os mecanismos de sua expressão, regulação, secreção e circulação ainda não estão completamente elucidados (APALASAMY *et al.*, 2015).

1.5.4 FATORES GENÉTICOS

A hereditariedade é um relevante fator de risco para a obesidade. Estudos de segregação familiar mostram herdabilidade de 40%; em contrapartida, estima-se uma variação de 70% no peso corporal em gêmeos (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004; WARDLE *et al.*, 2008). Hábitos nutricionais inadequados das gestantes podem predispor à obesidade durante a vida intrauterina, o que provoca alterações na expressão gênica, complicações perinatais e aumenta o risco de síndrome metabólica, dentre outras doenças que podem expressar na idade adulta (SCHMIDT *et al.*, 2019).

Fatores genéticos colaboram para o desenvolvimento e manutenção do TA e de processos regulatórios como proliferação, diferenciação e apoptose celular. Além disso, executa um papel na predisposição de um indivíduo à hiperplasia do TA. Entretanto, ainda existem muitas lacunas, sendo necessários mais estudos

para melhorar a compreensão desta temática (JOHNSON; HIRSCH, 1972; HIRSCH; BATCHELOR, 1976).

A exploração da herança da obesidade e dos genes associados tem sido dificultada pela compreensão limitada da genética ao nível do genoma humano e das vias biológicas associadas à obesidade. Por outro lado, os avanços nos estudos de associação genômica ampla (GWAs) e no sequenciamento de nova geração aumentaram as evidências de associações genéticas e o reconhecimento de causas monogênicas e poligênicas da obesidade. Dados recentes da literatura mencionam que aproximadamente 127 *loci* no genoma humano foram associados à obesidade por estudos de GWAS (SINGH *et al.*, 2017), e mais de 500 genes relacionados à essa doença foram detectados em humanos (DUIS; BUTLER, 2022).

A obesidade, em sua grande maioria, tem origem multifatorial e poligênica, ou seja, está associada não só a fatores genéticos predisponentes, como também associada ao sedentarismo (desequilíbrio na ingestão e gasto energético) e a fatores sociais e culturais. Esses fatores não genéticos, como dieta e atividade física, também parecem influenciar a regulação da atividade genética através de alterações nas assinaturas epigenéticas (ROHDE *et al.*, 2019). A seguir, será abordado detalhadamente que a obesidade pode ser classificada como sindrômica ou não sindrômica, assim como se apresentar geneticamente em duas formas distintas, a forma monogênica e a poligênica.

1.5.4.1 SINDRÔMICA

A obesidade sindrômica ou pleiotrópica é caracterizada como adiposidade combinada com particularidades dismórficas, anomalias congênitas típicas de órgãos, e/ou atraso no desenvolvimento e/ou deficiência intelectual. A literatura já descreveu mais de 79 síndromes de obesidade (KAUR *et al.*, 2017), sendo as mais comuns a síndrome de Prader-Willi, causada pela perda ou dano da cópia paterna do cromossomo 15q11.2-13; e a Bardet-Biedl, uma ciliopatia autossômica recessiva rara (OUSSAADA *et al.*, 2019). Destas síndromes, 55 têm a obesidade considerada uma característica fundamental; em contrapartida, a prevalência de obesidade nas

demais síndromes foi mais elevada do que na população em geral (KAUR *et al.*, 2017).

Atualmente, as intervenções comuns para perda de peso são baseadas em mudanças no estilo de vida, terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia, uma vez que ainda não existem tratamentos específicos baseados em evidências para a obesidade sindrômica (KAUR *et al.*, 2017).

1.5.4.2 NÃO SINDRÔMICA

A) Obesidade monogênica

A obesidade monogênica não-sindrômica apresenta mutações em um único gene, englobando apenas cerca de <5% de todos os casos de obesidade (FOUCAN *et al.*, 2018). Esta é causada por mutações genéticas únicas ou deleções cromossômicas, podendo ter um padrão de herança autossômico dominante ou recessivo. Essas mutações patogênicas estão presentes em genes que desempenham um papel importante na manutenção da homeostase energética. Assim, mutações com perda de função em qualquer um desses genes pode levar à interrupção dessa via de sinalização, causando obesidade monogênica (PAOLACCI *et al.*, 2019; ROHDE *et al.*, 2019). A obesidade grave de início precoce é rara e está frequentemente associada à hiperfagia e distúrbios endócrinos (HUVENNE *et al.*, 2016).

A maioria das mutações genéticas associadas à obesidade monogênica foram descobertas através de estudos experimentais em camundongos transgênicos. As mutações genéticas estão localizadas principalmente em regiões que codificam proteínas pertencentes à via leptina-melanocortina e ao desenvolvimento do hipotálamo, sendo estas responsáveis pela manutenção do equilíbrio energético através da ingestão alimentar e do gasto energético. Dentre os genes mais estudados temos o *receptor de leptina (LEPR)*, *proopiomelanocortina (POMC)*, *leptina (LEP)* e o *receptor de melanocortina 4 (MC4R)* (KOVES; ROTH, 2018).

A leptina é o principal hormônio que regula a saciedade. A via da leptina regula no interior do núcleo arqueado, no qual os neurônios contendo melanocortina são

sintetizados com suporte do gene *POMC*. Alterações nas proteínas POMC, PCSK1 e LEPR conduzem à disfunção da saciedade, hiperfagia e diminuição do gasto energético (MILLINGTON, 2007).

B) Obesidade Poligênica

A obesidade é geralmente uma característica complexa, com muitos *loci* genômicos contribuindo de forma incremental para modular a suscetibilidade de um indivíduo a desenvolver este fenótipo. A obesidade poligênica é a forma mais comum, causada por centenas de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (*SNPs*) e tem herança semelhante a outras características e doenças complexas (CROUCHA; BODMER, 2020).

A obesidade poligênica, como foi mencionado, é causada pela presença de diversas variantes comuns; entretanto, quando essas variantes são isoladas apresentam pouco ou nenhum efeito metabólico, mas juntas levam a uma suscetibilidade ao ganho de peso (CROUCHA; BODMER, 2020). As características poligênicas na sua grande maioria intervêm de forma aditiva, a fim de que os efeitos dos alelos individuais resultam em um tamanho de efeito combinado. Khera e colaboradores (2019) identificaram e validaram um preditor poligênico que contém 2,1 milhões de variáveis comuns para medir a tendência à obesidade (KHERA *et al.*, 2019).

1.6 TRATAMENTO

Apesar dos inúmeros avanços nas estratégias, o tratamento da obesidade ainda continua a ser um grande desafio. As mudanças no estilo de vida são as abordagens mais significativas para perder peso e reduzir a massa adiposa corporal. É bem sabido que restringir a energia dietética e aumentar o gasto energético através da atividade física é o pilar do tratamento da obesidade (MCCAFFERTY *et al.*, 2020).

1.6.4 FARMACOTERAPIA

Ainda que haja uma elevada variedade de moléculas disponíveis, ainda não existe uma terapia medicamentosa definitiva para a obesidade. Todos os anorexígenos e inibidores de apetite atuam através de diferentes mecanismos e promovem a diminuição da absorção de alimentos e nutrientes. Estes incluem agonistas de GLP-1R (Ozempic) (O'NEIL *et al.*, 2018), inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (RIDDERSTRÅLE *et al.*, 2014), simpaticomiméticos, drogas serotoninérgicas (APOVIAN *et al.*, 2013), inibidor da lipase pancreática (CORINA *et al.*, 2019), dentre outros mecanismos.

Os medicamentos para o tratamento da obesidade aprovados pela FDA dos EUA até 2014 incluíam: orlistat (um inibidor da lipase pancreática), fentermina/topiramato (uma combinação de agente simpaticomimético e antiepiléptico) e naltrexona/bupropiona (uma combinação de antagonista opioide e inibidor da recaptção de dopamina/norepinefrina). Esses medicamentos estão associados à perda de peso que varia de cerca de 6% (naltrexona/bupropiona) a 10% (fentermina/topiramato), mas não foi demonstrado que melhorem os resultados de doenças cardiovasculares (LAVIE *et al.*, 2018; HEFFRON *et al.*, 2020).

O fármaco Setmelanotida vem ganhando destaque, sendo um octapeptídeo ciclizado que se liga e ativa múltiplos receptores de melanocortina (MCR) (SHARMA *et al.*, 2019). Recentemente foi aprovada pela FDA para controle crônico de peso em indivíduos acima de seis anos de idade, e que apresentam obesidade devido a uma deficiência patogênica de receptores em alguns genes (CLÉMENT *et al.*, 2020; MARKHAM, 2021). Apesar de ser observada uma melhora na qualidade de vida (FORSYTHE *et al.*, 2023), diversos efeitos colaterais ocorrem em mais de 30% dos indivíduos (CLÉMENT *et al.*, 2020). Outra medicação utilizada para obesidade monogênica é a metreleptina, um análogo da leptina humana recombinante que difere da leptina por uma metionina adicional, que foi inicialmente estudada para o tratamento da obesidade, mas não foi obtida perda de peso clinicamente significativa (HEYMSFIELD *et al.*, 1999).

Além disso, vários medicamentos para perda de peso previamente aprovados foram recolhidos devido a efeitos colaterais graves. Foi demonstrado que a sibutramina aumenta o risco do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral, e a fenfluramina causa hipertensão pulmonar aguda e doença cardíaca valvar (SHARRETT *et al.*, 2020). Mais recentemente, a lorcaserina (uma 5-hidroxitiramina seletiva agonista do receptor de serotonina 2C) foi recolhida de circulação devido aos dados de segurança de longo prazo que revelaram taxas aumentadas de malignidade (SHARRETT *et al.*, 2020).

1.6.5 EXERCÍCIOS FÍSICOS

Estudos evidenciam que manter uma rotina de exercícios é um indicador de manutenção do peso a longo prazo ou prevenção do ganho de peso. A combinação de exercícios resistidos e exercícios aeróbicos reduziu o IMC e o percentual de gordura corporal em indivíduos obesos (DA ROCHA *et al.*, 2015). Da mesma forma, Skrypnik *et al.* (2015) mostraram uma diminuição significativa semelhante nos parâmetros antropométricos, como IMC, e parâmetros circulatórios em mulheres obesas após o treinamento aeróbico combinado com treinamento de resistência durante três meses (SKRYPNIK *et al.*, 2015).

As evidências sugerem que o treinamento físico afeta a expressão de microRNAs (miRNAs) em diversos tecidos celulares e desempenha um papel fundamental na programação da expressão gênica em processos patológicos e fisiológicos (FERNANDES *et al.*, 2018). O exercício aeróbico pode reduzir o conteúdo do TA, aumentando a atividade da lipase lipoproteica. Isto leva ao aumento dos níveis circulantes de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL), como também altera a composição química da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) (GOMES *et al.*, 2017).

É válido enfatizar que o exercício sem restrições alimentares resulta em apenas 3-5% de perda de peso em pacientes obesos (CHIN *et al.*, 2016). Uma variedade de padrões de intervenção dietética com proporções de macronutrientes amplamente variadas, incluindo dietas mediterrâneas, dietas com baixo teor de carboidratos, dietas com baixo teor de gordura e dietas cetogênicas foram

amplamente avaliadas e demonstraram boa eficácia na perda de peso e melhoria de distúrbios metabólicos em indivíduos com obesidade (YANNAKOULIA *et al.*, 2019).

1.6.6 CIRURGIA METABÓLICA

A cirurgia metabólica é recomendada para indivíduos com obesidade grau III, ou grau II e DM2, no caso de pacientes que o tratamento para DM2 especificado nas diretrizes não pode ser alcançado. A cirurgia visa restringir a ingestão de energia ou a absorção, sendo alcançadas reduzindo cirurgicamente o volume do estômago ou intestino para que apenas uma pequena porção do alimento possa ser absorvida (ARTERBURN; COURCOULAS, 2014).

A cirurgia bariátrica é uma estratégia altamente eficaz para perda de peso e melhoria das comorbidades em pacientes com obesidade mórbida para os quais as intervenções no estilo de vida não têm sido eficazes. Vários procedimentos cirúrgicos baseados em abordagens restritivas ou disabsortivas estão atualmente disponíveis, tais como: a gastrectomia vertical laparoscópica e a banda gástrica ajustável laparoscópica restringem significativamente a ingestão de alimentos, enquanto o *bypass* gástrico em Y de Roux é principalmente disabsortivo (ARTERBURN; COURCOULAS, 2014). Apesar das vantagens, as complicações mais recorrentes incluem *dumping*, náuseas, vômitos, diarreia, infecção, estenoses, sangramento, aumento do risco de abuso de álcool no pós-operatório e morte perioperatória (SVENSSON *et al.*, 2013).

Em suma, após todo o levantamento bibliográfico infere-se que apesar da variedade de opções de tratamento disponíveis, a resposta aos programas de perda de peso é caracterizada por uma elevada variabilidade interindividual, que pode ser parcialmente explicada por fatores genéticos e epigenéticos. Neste contexto, o desenvolvimento de novas ferramentas baseadas em nutrigenômica e informação nutrigenômica é de grande importância para o desenvolvimento de abordagens personalizadas para o tratamento da obesidade (GONI *et al.*, 2016). Portanto, esforços significativos estão sendo realizados para identificação de preditores valiosos de resposta à nutrição ou cirurgia bariátrica.

1.7 REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA PELO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E O SISTEMA DE RECOMPENSA CEREBRAL

1.7.1 ASPECTOS GERAIS

O hipotálamo é reconhecido como a principal região do cérebro que relaciona a ingestão de alimentos com as necessidades calóricas e nutricionais. Isso é possível em virtude da ação de neuropeptídeos reguladores como leptina, colecistoquinina, grelina, orexina, insulina, neuropeptídeo Y e, mediante a detecção de nutrientes, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos (COLL *et al.*, 2007; DIETRICH; HORVATH, 2009; VAN DE GIESSEN *et al.*, 2009; BLOUET; SCHWARTZ, 2010). O núcleo arqueado regula a ingestão homeostática de alimentos mediante conexões com outros núcleos hipotalâmicos e regiões extracerebrais hipotalâmicas (COLL *et al.*, 2007).

Contudo, o acúmulo de evidências sugere que outros circuitos cerebrais além daqueles que regulam a fome e a saciedade estão associados à ingestão de alimentos e ao desenvolvimento da obesidade (ROLLS, 2008). Fundamentalmente, vários sistemas límbicos, regiões corticais do cérebro, sistemas de neurotransmissores (como por exemplo a dopamina (DA)) e o hipotálamo estão envolvidos nos efeitos recompensadores dos alimentos (PETROVICH *et al.*, 2005). Não obstante, a regulação hipotalâmica da ingestão alimentar aparenta necessitar de circuitos neurais motivacionais e de recompensa para modificar o comportamento alimentar (PASSAMONTI *et al.*, 2009).

O cérebro é um órgão complexo, incumbido por diversas funções, tais como o movimento, a audição, a consciência e a memória. Na atualidade, uma grande ameaça à saúde pública são as doenças do sistema nervoso ou os desequilíbrios de substâncias neuroquímicas (TAN *et al.*, 2021). Os neurotransmissores são um dos produtos químicos essenciais utilizados em prol da comunicação celular e desempenham diversas respostas do corpo ao estresse, coordenação motora, controle cognitivo, função homeostática e comunicação entre neurônios (TAN *et al.*, 2021). Em concordância com as distintas propriedades, esses compostos são classificados em neurotransmissores monoaminas e neurotransmissores

aminoácidos. Os neurotransmissores de catecolaminas são uma classe de neurotransmissores monoamina, incluindo a adrenalina, noradrenalina e dopamina, neurotransmissores chaves na regulação da inflamação e de muitos processos fisiológicos e patológicos (JENEI-LANZL *et al.*, 2015).

Numerosos neurotransmissores, como a DA, canabinóides, opióides, ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina, assim como hormônios e neuropeptídeos, como insulina, orexina, leptina, grelina, PYY, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) atuam na ingestão de alimentos e os achados sugerem atuação em efeitos recompensadores de alimentos e medicamentos (COTA *et al.*, 2006; ATKINSON, 2008; CASON *et al.*, 2010; DICKSON *et al.*, 2012).

A DA é a principal catecolamina do cérebro e é sintetizada pelos neurônios do mesencéfalo na substância negra (SN) e na área tegmental ventral (ATV). As células dopaminérgicas estão presentes quase exclusivamente na SN e ATV e formam as quatro principais vias dopaminérgicas no cérebro dos mamíferos que estão detalhadas na Tabela 3 (LERNER *et al.*, 2021).

Tabela 3: Redes dopaminérgicas identificadas dentro do cérebro.

Via	Principais características
Via nigroestriatal	Conecta neurônios da substância negra ao putâmen caudado no estriado dorsal.
Via mesolímbica	Engloba projeções da ATV para o núcleo accumbens e os tubérculos olfatórios, associados principalmente em processos de recompensa.
Rede mesocortical	Se estende desde os neurônios tegmentais e se projeta até o córtex frontal, especialmente nas regiões pré-frontais mediais, envolvidas em atividades cognitivas e motivacionais.
Via tuberoinfundibular	Se origina no núcleo arqueado e termina na elevação média do hipotálamo, que está envolvida na regulação neuroendócrina e na liberação de prolactina.

Fonte: KOOB *et al.*, 1998; LANG; LOZANO, 1998; BEAULIEU; GAINETDINOV, 2011.

As vias cerebrais mesocorticolímbicas são redes neurais complexas “projetadas” para regular muitos processos emocionais, motivacionais e cognitivos

associados à recompensa. Sabe-se que os circuitos mesolímbicos desempenham um papel importante na mediação das propriedades reforçadoras das drogas e das recompensas naturais. Esta via começa com projeções dopaminérgicas da ATV para o núcleo accumbens (NAc) e continua até as áreas corticais frontais. O NAc é onde ocorre a identificação dos estímulos para acesso às recompensas. O córtex órbito frontal está envolvido no processo de tomada de decisão e determina a recompensa esperada de uma ação, enquanto que a regulação emocional é fornecida pelo córtex pré-frontal e giro cíngulo (WISE, 2006).

A alimentação é regulada pelo estado energético e pelos circuitos neurais que controlam a homeostase e a recompensa. Os alimentos, por sua vez, são capazes de ativar os neurônios dopaminérgicos ATV e elevam a liberação de dopamina no corpo estriado, esta projeção dopaminérgica retrata o denominador geral da maior parte das substâncias reforçadoras (WISE, 2006). As teorias neurocognitivas mais aceitas até o momento concentram-se no sistema de recompensa do cérebro, propondo que a reatividade à recompensa associada aos alimentos é um fator-chave no comportamento que promove a obesidade (STICE; YOKUM, 2016; DEVOTO *et al.*, 2018; STICE; BURGER, 2019). A hipótese de hiperresponsividade à dopamina sugere que existe uma hipersensibilidade a recompensas e uma elevação no comportamento relacionado com a alimentação, levando ao consumo excessivo de alimentos palatáveis (VERBEKEN *et al.*, 2012; KESSLER *et al.*, 2014). Mais uma hipótese aceita é a do modelo de déficit de recompensa, onde alega que pessoas insensíveis à recompensa comem de maneira excessiva para elevar seus níveis endógenos de dopamina para níveis padrões de prazer (VERBEKEN *et al.*, 2012; KESSLER *et al.*, 2014). Os achados de Wang e colaboradores evidenciaram que a prevalência de disponibilidade de receptores de dopamina estava diminuída em indivíduos com obesidade comparado aos indivíduos eutróficos (WANG *et al.*, 2001).

O sistema mesolímbico desempenha inúmeros papéis chaves, dentre os quais destaca-se sua atuação na abordagem e na evitação, no comportamento apetitivo e no processamento de recompensas (WISE, 2004; EVERITT; ROBBINS, 2005; ALCANTARA *et al.*, 2022). As vias de sinalização de DA estão implicadas na regulação das atribuições das células imunológicas. Posto que essas células são

capazes de produzir, estocar, capturar e metabolizar a DA, pois expressam tirosina hidroxilase (TH), transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2), transportador de dopamina (DAT), monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT) (COSENTINO *et al.*, 2000, 2007; BROOME *et al.*, 2020; GOPINATH *et al.*, 2020). Ademais, expressam todos os tipos de receptores de dopamina (DR) (MCKENNA *et al.*, 2002; MIYAZAKI *et al.*, 2004; MASTROENI *et al.*, 2009; GOPINATH *et al.*, 2020) (**Figura 7**).

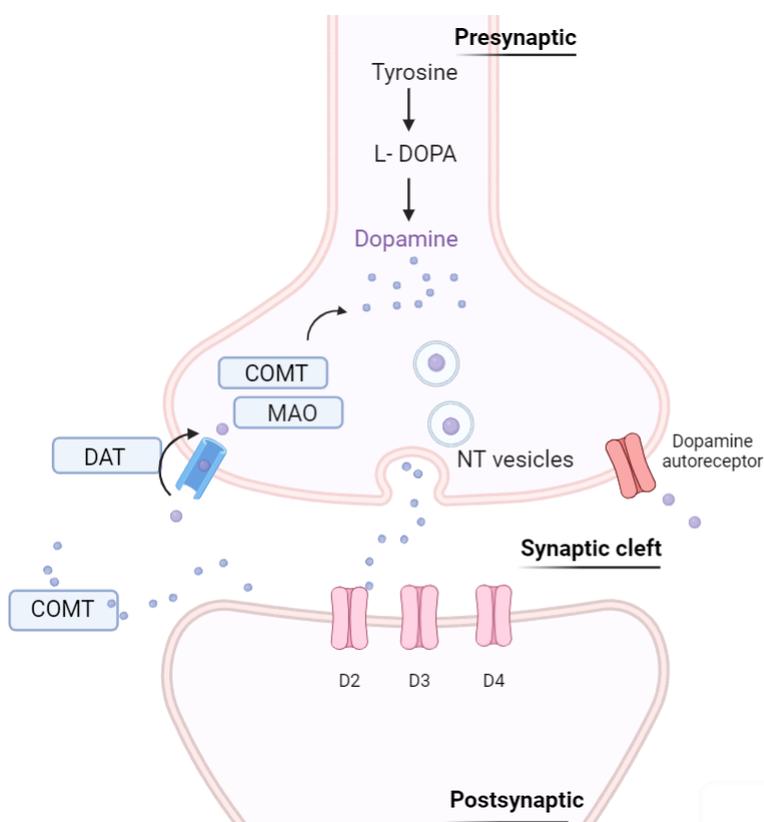


Figura 7: Estruturas cerebrais do sistema de recompensa envolvidas na obesidade. COMT: Catecol-o-metiltransferase; DAT: Transportador de Dopamina; D2: Gene do Receptor de Dopamina Tipo 2; D3: Gene do Receptor de Dopamina Tipo 3; D4: Gene do Receptor de Dopamina Tipo 4; L-DOPA: L-3,4-di-hidroxifenilalanina; MAO: Monoamina Oxidase. **Fonte:** elaborada pela autora.

Os humanos expressam subtipos de receptores de DA (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5). A família de receptores semelhantes a D1 abrange D1 e D5, em oposição à família de receptores semelhantes a D2, que abrange D2, D3 e D4 (MISHRA *et al.*, 2018). Os estudos sugerem que os receptores D2R intercedem no efeito de inibição da DA na expressão e liberação do hormônio prolactina nos

adipócitos; em contrapartida, os receptores do tipo D1 reduzem a síntese e liberação de adiponectina, leptina e IL-6 (BORCHERDING *et al.*, 2011). Em um estudo mais recente foi demonstrado que a ativação do D2R pode regular de forma positiva a produção de leptina e IL-6 nos adipócitos (WANG *et al.*, 2018). Mediante ao que foi apurado na literatura propõe-se que a DA seja uma molécula sinalizadora imprescindível que conecta adipócitos, células imunes e terminais nervosos simpáticos, desempenhando uma atribuição em doenças imunometabólicas (LEITE; RIBEIRO, 2020).

O pressuposto é que substâncias viciantes que elevam os níveis de DA no cérebro são utilizadas como uma forma de automedicação para estimular um sistema DA apático e aumentar a capacidade hedônica. Isto vem sendo associado ao risco de obesidade, com evidências apontando para D2R, que é altamente expresso na via de recompensa mesolímbica do cérebro e no gene *DRD2*, que regula a sua expressão (WANG *et al.*, 2001; MORTON *et al.*, 2006;).

O DAT é uma proteína da membrana neuronal incumbido da recaptação da dopamina extracelular nos neurônios pré-sinápticos e o deslocamento para os terminais nervosos pré-sinápticos (KRISTENSEN *et al.*, 2011; VAUGHAN; FOSTER, 2013). As mutações pontuais que modificam a sua atividade estão relacionadas a vários transtornos psiquiátricos, reiterando assim a relevância da proteína em situações normais e patológicas (MAZEI-ROBISON *et al.*, 2008; BHAT *et al.*, 2021). Estudos em animais com camundongos predispostos à obesidade observaram uma redução da expressão de *DAT* comparado aos animais resistentes à obesidade seguidos da exposição a uma dieta rica em gordura (NARAYANASWAMI *et al.*, 2013).

Além da recaptação da dopamina na fenda sináptica pelo DAT, existe também uma degradação enzimática para 3-MT por COMT. No corpo estriado dorsal, a recaptação de dopamina pelo DAT apresenta uma função relevante na liberação extracelular de dopamina, em contrapartida da enzima COMT que tem uma atribuição irrelevante (YAVICH *et al.*, 2007; MYÖHÄNEN *et al.*, 2010). Por conseguinte, as pré-sinapses DA nigroestriatais são altamente vinculadas à reabsorção de dopamina mediada através do DAT, o que permite reabastecer seu estoque de neurotransmissores. Assim, a disfunção da reabsorção da dopamina

por um longo período pode resultar na atenuação de dopamina no corpo estriado (JONES *et al.*, 1998).

As pesquisas em animais salientam que uma dieta rica em gordura causa uma regulação negativa dos receptores dopaminérgicos D2 (VAN DE GIESSEN *et al.*, 2013; ADAMS *et al.*, 2015). Em termos de nível funcional, o consumo desse tipo de dieta também provoca uma diminuição na ingestão alimentar normal, mediada pela liberação reduzida de dopamina na ATV quando o alimento menos palatável é recebido e, assim, tem uma diminuição das propriedades gratificantes da ingestão de alimentos (MAZZONE *et al.*, 2020). Sendo assim, esta redução na capacidade de ligação dos receptores de dopamina no estriado parece estar associada a uma modificação no tônus dopaminérgico do estriado, o que desencadeia em um desequilíbrio no consumo de recompensa alimentar (STICE *et al.*, 2008; VOLKOW *et al.*, 2011).

A sinalização da dopamina é mediada por diversos mecanismos independentes, tais como a síntese de dopamina, receptores de dopamina pré e pós-sinápticos e transportadores de dopamina pré-sinápticos. Apesar da alta incidência global da obesidade, seus fundamentos neurobiológicos e se eles podem ser utilizados para prever legitimamente a mudança de peso ainda não estão compreendidos. Sendo assim, variações em genes relacionados a esses processos precisam ser investigadas, já que podem interferir em um desses processos e assim, influenciar o comportamento ingestivo e a obesidade.

1.7.2 INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES EM GENES DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO

1.7.2.1 CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT)

O gene *COMT* está localizado no cromossomo 22q11.21, sendo constituído por 6 éxons e codificando uma proteína de 27 kilodaltons (kDa), denominada catecol-O-Metiltransferase, que é composta por 656 aminoácidos (IOFRIDA *et al.*, 2014) (Figura 8).

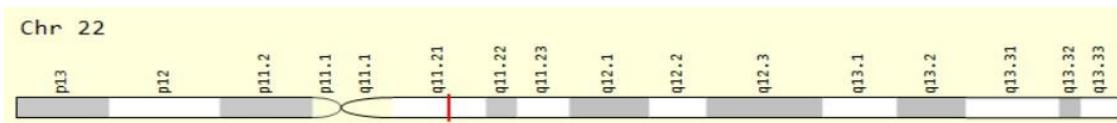


Figura 8: Localização do gene *COMT* no cromossomo 22. **Fonte:** GeneCards - Human Genes, 2024.

A *COMT* é uma importante enzima intracelular metabólica para catecolaminas, que por apresentar dois promotores gênicos pode estar apresentada de duas isoformas: *COMT* solúvel, que é solúvel no citoplasma, e *COMT* ligada à membrana, que está ligada à membrana pré sináptica, cada uma das quais é transcrita e regulada por dois promotores diferentes controlados no gene *COMT* (GARCHA; COHEN, 2015).

Sabe-se que as catecolaminas desempenham um papel imprescindível como neurotransmissor e hormônio para preservar o equilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA) (PARAVATI *et al.*, 2022). Estudos demonstraram que alterações na quantidade (excesso/deficiência) de catecolaminas, incluindo alterações na atividade da *COMT*, podem causar excesso/deficiência de ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (GARCHA; COHEN, 2015; PARAVATI *et al.*, 2022).

A *COMT* degrada a dopamina em mais de 60% no córtex pré-frontal e cerca de 15% no corpo estriado (DAUVILLIERS *et al.*, 2015). O metabolismo anormal da dopamina no córtex pré-frontal pode alterar a plasticidade sináptica em humanos e modelos animais (ELSWORTH *et al.*, 2013).

O SNP mais comumente estudado refere-se a uma substituição no éxon 4 do gene, alterando o nucleotídeo guanina (G) por adenina (A) e fazendo com que haja uma alteração de aminoácido no polipeptídeo: ao invés de codificar uma valina (Val) tem-se a codificação do aminoácido metionina (Met) (HANDOKO *et al.*, 2004). A variante denominada rs4680 [c.472G>A ou p.(Val158Met)] desempenha um papel importante na atividade de *COMT* no córtex pré-frontal (SHUKLA *et al.*, 2016), tendo em vista que, leva a alterações no desempenho da atividade enzimática (LACHMAN *et al.*, 1996).

A atividade enzimática na presença da Val em homozigose foi 40% maior do que da Met em homozigose, com níveis intermediários de atividade na heterozigose (RIBEIRO *et al.*, 2017). Comparado ao alelo Met, o alelo Val da *COMT* tem maior

atividade e uma degradação mais eficaz de dopamina, resultando em níveis mais baixos desse neurotransmissor no córtex pré-frontal (SHUKLA *et al.*, 2016). A diminuição da atividade da enzima COMT aumenta os níveis corticais de dopamina (CHEN *et al.*, 2004) e, assim, o processamento inflexível de estímulos emocionais, um possível mecanismo responsável pela desregulação emocional (DRABANT *et al.*, 2006).

Outro SNP do gene *COMT* analisado no estudo é o rs6269 (c.1-98A>G), localizado na região promotora, caracterizado por uma transição de A para G. Esta alteração influencia os locais de ligação dos reguladores Capacidade Total de Combinação do Ferro (CTCF) (WARD; KELLIS, 2012). CTCF é uma proteína adaptativa usada por todos os vertebrados, que reconhece e se liga a uma variedade de sequências de DNA independentes, agindo como isolante, repressor ou ativador transcricional, dependendo do contexto do sítio de ligação (JEONG; PFEIFER, 2004).

1.7.2.2 RECEPTOR DE DOPAMINA D2 (*DRD2*)

O *DRD2* está localizado no cromossomo 11, em 11q23, e codifica, em seus cerca de 65Kb de extensão, uma proteína que apresenta 443 aminoácidos (**Figura 9**). Apresenta oito regiões codificantes (éxons) que são transcritas em um mRNA de 2.713 kb (GENECARDS - HUMAN GENES, 2024).



Figura 9: Localização do gene *DRD2* no cromossomo 11. **Fonte:** GeneCards - Human Genes, 2024.

O *DRD2* afeta a via de transmissão de sinal, que pode ocorrer de dois modos distintos. O *DRD2* se liga às proteínas G e estimula a atividade do *DRD2*, que inibe a adenilato ciclase e reduz os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) (PAVLOV *et al.*, 2012). A literatura relata que o *DRD2* reduz (BABENKO *et al.*, 2020) e regula negativamente a proteína quinase A (PKA) (CHEN *et al.*, 2013). No outro modo, o *DRD2* estimula o complexo de sinalização de treonina quinase 1

(AKT1), proteína fosfatase 2A (PP2A) e β -arrestina2 para ativar o glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β), transduzir o comportamento dependente de dopamina e regular negativamente a atividade de PKA (FATIMA *et al.*, 2020).

Um dos polimorfismos do gene *DRD2* bastante estudado por alterar a disponibilidade de sua proteína é uma inserção/deleção de guanina (G) (Ins/Del) (rs1799732 ou g.113475530dup). Esse SNP está localizado -141 5' UTR após o éxon 7 podendo regular a transcrição de *DRD2* através do controle na ligação de fatores de transcrição (ARINAMI *et al.*, 1997). Outro SNP bastante estudado no gene *DRD2* é um polimorfismo de íntron denominado rs1076560 (c.811-83G>T), que está associado ao *splicing* do mRNA (ZHANG *et al.*, 2007). O SNP está localizado no íntron 6, resultando em uma isoforma mais curta em comparação com a isoforma longa (MOYER *et al.*, 2011). Assim, os portadores do alelo A reduzem a ligação aos ligantes do receptor D2 (BERTOLINO *et al.*, 2010). A presença do genótipo CC está associada ao aumento da expressão de mRNA do receptor de D2 no corpo estriado e no córtex pré-frontal e melhor processamento cognitivo do que o genótipo AC (ZHANG *et al.*, 2007). A disponibilidade reduzida de receptores D2 somatodendríticos afetou a busca por novidades e a impulsividade (ZALD *et al.*, 2008). A diminuição da expressão desses receptores no hipocampo e no núcleo accumbens correlacionou-se com o aumento do comportamento de procura de drogas quando a indisponibilidade da droga foi sinalizada (TACELOSKY *et al.*, 2015).

1.7.2.3 TRANSPORTADOR DE DOPAMINA (SLC6A3/DAT1)

O gene *SLC6A3*, também conhecido como gene transportador de dopamina *DAT1*, está localizado no cromossomo 5p15.33, apresenta 15 éxons e codifica uma proteína de 620 aminoácidos de massa molecular de 68 kDa (**Figura 10**). Alguns dos polimorfismos no *locus SLC6A3* estão associados às alterações na expressão gênica, na atividade transcricional e na disponibilidade da proteína (VAN DE GIESSEN *et al.*, 2009).

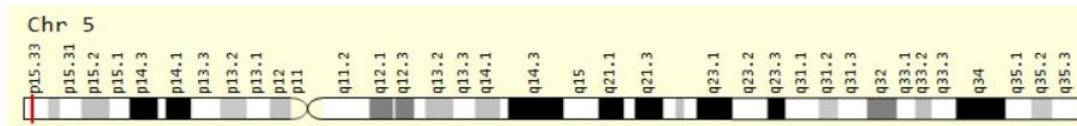


Figura 10: Localização do gene *SLC6A3* no cromossomo 5. **Fonte:** GeneCards - Human Genes, 2024.

A membrana pré-sináptica abriga não apenas receptores de dopamina, mas também transportadores de dopamina (DAT). Um mecanismo importante para desativar a sinalização dopaminérgica é a recaptação pré-sináptica de volta aos neurônios pré-sinápticos da dopamina pelo DAT, exercendo assim o controle espaço-temporal da dopamina extracelular e garantindo estoques intracelulares suficientes de dopamina (KRISTENSEN *et al.*, 2011). DAT é membro do grupo de proteínas de transporte transmembrana dependentes de sódio/cloro da família de solutos 6 (SLC6), que também inclui transportadores de serotonina, norepinefrina, GABA e glicina, entre outros (TORRES *et al.*, 2004; HE *et al.*, 2009).

A literatura relata que a variante rs2652511, localizada em um potencial sítio de ligação ao fator de transcrição em 5', altera a atividade transcricional e, assim, afeta a expressão de DAT (VAN DE GIESSEN *et al.*, 2009). Os estudos vêm relatando que a região 5' do *DAT1* contém múltiplos locais de reconhecimento para inúmeros fatores de transcrição que regulam a expressão específica do tecido através do domínio promotor (SACCHETTI *et al.*, 1999), e da proteína de ligação líder 1 (LBP-1) (RUBIE *et al.*, 2001). Rubie e colaboradores (2001) realizaram um estudo *in silico* utilizando a região 5'-UTR do *DAT1* e sugeriram que o alelo G do polimorfismo rs2652511 introduz um sítio de ligação para LBP-1. Portanto, este SNP pode determinar diferenças na ativação transcricional e na expressão específica no cérebro de produtos DAT1. Quando fatores de transcrição semelhantes a LBP-1 se ligam e suprimem a expressão do alelo G do polimorfismo, os portadores do alelo A expressam níveis mais elevados de mRNA de DAT1 do que os seus homólogos portadores do alelo G (RUBIE *et al.*, 2001).

1.7.2.4 ANKYRIN REPEAT AND KINASE DOMAIN CONTAINING 1 (ANKK1)

O gene *ANKK1* abrange aproximadamente 1,38 Kb no braço longo do cromossomo 11, localizado na porção 23.2. Este gene contém pelo menos oito

éxons que codificam uma proteína de 765 aminoácidos que funciona como uma serina/treonina quinase (NEVILLE *et al.*, 2004) (Figura 11).

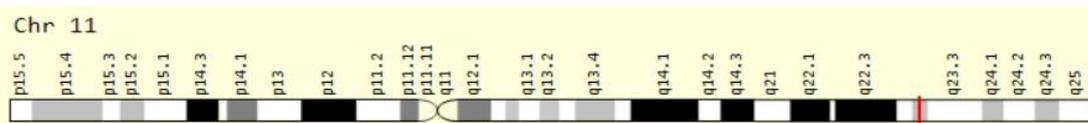


Figura 11: Localização do gene *ANKK1* no cromossomo 11. **Fonte:** GeneCards - Human Genes, 2024.

O gene *ANKK1* codifica uma suposta quinase expressa no sistema nervoso central em desenvolvimento e em adultos. Contém aproximadamente 13.000 nucleotídeos e é expresso em células astrogliais (HOENICKA *et al.*, 2010). Ademais, existem algumas evidências de que esta proteína está associada ao sistema dopaminérgico (GARRIDO *et al.*, 2011; PONCE *et al.*, 2016), contudo, o papel do gene *ANKK1* e da sua proteína na fisiopatologia da dependência permanece obscuro.

Uma das variações genéticas encontradas nesse gene é o polimorfismo de nucleotídeo único rs1800497 (c.2137G>A ou p.Glu713Lys), comumente chamado de Taq1A, que altera o nucleotídeo G por A na região codificadora de *ANKK1*, que está localizado adjacente ao gene *DRD2* (NEVILLE *et al.*, 2004). Foi relatado anteriormente que esta variante está associada à diminuição da densidade do receptor DRD2 no cérebro. Descobriu-se que esse SNP do *ANKK1* influencia a ligação da dopamina em controles saudáveis (DENG *et al.*, 2015; MA *et al.*, 2015). Este polimorfismo está associado a comportamentos de dependência, como alcoolismo, tabagismo e alimentação excessiva (BARNARD *et al.*, 2009; NOBLE *et al.*, 1991).

Variações nos genes *DRD2* e *ANKK1* afetam a função dos circuitos de recompensa mediados pela dopamina no cérebro e o risco de alimentação excessiva e obesidade (CHAN *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2012). Estudos de imagem evidenciam que os portadores do alelo A1 (G) apresentam um número significativamente reduzido de sítios de ligação ao DRD2 no núcleo caudado e estriado, bem como atividade dopaminérgica reduzida, em comparação com os portadores A2/A2 (NOBLE *et al.*, 1991; NOBLE *et al.*, 1997). Essa deficiência no

sistema dopaminérgico devido ao alelo A1 estaria associada às diferentes formas de vícios, como citado anteriormente (VERECZKEI *et al.*, 2013).

Dado o conhecimento atual dos efeitos diretos da dopamina no TA, as variantes que atuam na via de recompensa são importantes para avaliar os efeitos sobre o fenótipo da obesidade. A avaliação dos SNPs propostos neste estudo tem importância no fato de serem pouco estudados, mas com forte evidência de possuir alguma importância no desenvolvimento da obesidade.

1.8 SAÚDE MENTAL E OBESIDADE

As evidências apontam que as associações entre obesidade, saúde cerebral e saúde mental estão interligadas, presumindo que a obesidade modifica os correlatos físicos da estrutura e função cerebral (CHEN *et al.*, 2018). As pesquisas epidemiológicas preliminares proporcionaram evidências envolvendo o ganho de peso na ocorrência de sintomas psiquiátricos (ISTVAN; ZAVELA; WEIDNER, 1992; MOORE; DEPUE, 2016).

Como foi mencionado anteriormente, a obesidade está relacionada a adversidades de saúde mental, em particular, a ansiedade e a depressão (ALGHAMDI *et al.*, 2018). O fato de o indivíduo apresentar obesidade ou sobrepeso impacta diretamente na sua saúde mental, pois pode levar à baixa autoestima, insatisfação corporal e depressão (MORADI *et al.*, 2022). Ainda, existe uma relação entre essas variáveis a partir de uma rotina diária limitada, como a baixa atividade física, problemas conjugais, vulnerabilidade ao abuso emocional e físico, e a carga de problemas físicos relacionados com a obesidade (SCOTT *et al.*, 2008).

Um estudo realizado nos Estados Unidos com cerca de 40.000 pessoas apontou que o aumento do peso corporal e do IMC estão associados a uma maior incidência de depressão e pensamentos e/ou tentativas suicidas (CARPENTER *et al.*, 2000). Cerca de 43% dos adultos com depressão apresentam obesidade e os adultos com doenças mentais apresentam mais chances de serem obesos comparados aos adultos sem depressão (PRATT; BRODY, 2014). Verificou-se que o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) tem um impacto na saúde mental, como na ansiedade e na depressão, culminando numa deterioração da

qualidade de vida (SINGLETON *et al.*, 2019). Ademais, estudos de metanálises longitudinais evidenciaram que essa relação é bidirecional; assim dizendo, a obesidade e a depressão aumentam o risco de depressão e vice-versa, a presença de transtornos depressivos na história do paciente aumenta o risco de obesidade (BLAINE, 2008; LUPPINO *et al.*, 2010; MANNAN *et al.*, 2016B, 2016A).

Uma revisão sistemática recente avaliou a depressão como fator de risco para obesidade, como também, investigaram estudos onde a obesidade fosse um fator de risco para depressão. Os achados são controversos, mas existe um maior consenso quando se trata de obesidade aumentando o risco de depressão. Contudo, os achados mostram que ambos estão relacionados, apesar de ainda ser um desafio estabelecer o significado de tal associação (BLASCO *et al.*, 2020).

As emoções são reguladas por processos neurais localizados no mesencéfalo, límbico e cortical (FULTON *et al.*, 2022). Regiões cerebrais límbicas interconectadas, contendo a ATV, NAc, estriado dorsal, amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (PFC) estão envolvidas na mediação da depressão e da ansiedade (KRISHNAN; NESTLER, 2008).

A DA pode ser um fator que relaciona a obesidade com os transtornos de humor, especialmente considerando que alterações desadaptativas na transmissão dopaminérgica foram observadas na obesidade (GATT *et al.*, 2015; HESHMATI; RUSSO, 2015; NESTLER, 2015). O processamento de recompensas é multifacetado no qual abrange distintos componentes. Nos indivíduos com depressão são observadas adversidades relacionadas ao sistema de recompensa, tais como aprendizagem de recompensa reduzida e respostas inadequadas à recompensa (VRIEZE *et al.*, 2013; NASSIMA; SOUHEYLA, 2014). A aprendizagem de recompensa reduzida refere-se à capacidade diminuída de integrar informações de reforço passado, levando à tomada de decisões conservadoras relacionadas à recompensa, e demonstrou estar positivamente associada à gravidade da anedonia (VRIEZE *et al.*, 2013).

A diminuição do tônus de dopamina no corpo estriado tem sido descrita em indivíduos com obesidade e em modelos animais (DÉCARIE-SPAIN *et al.*, 2016). Nos estudos de roedores obesos com depressão que ocasionam anedonia estão relacionados a anomalias da dopamina mesolímbica (HESHMATI; RUSSO, 2015).

Apesar da hipótese de que a inflamação periférica, a desregulação hormonal e a genética contribuam para a comorbidade entre a obesidade e os transtornos mentais, os mecanismos dos circuitos neurais e as principais vias dos neurotransmissores relacionados ainda não foram elucidados (DINIZ *et al.*, 2019; OGRODNIK *et al.*, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O estudo visa investigar variantes genéticas na via dopaminérgica e suas influências na saúde mental, na obesidade grave ou características relacionadas em uma população do Rio de Janeiro, Brasil.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar diferenças nos parâmetros demográficos, antropométricos, pressóricos e bioquímicos entre indivíduos eutróficos e com obesidade grave.
- Descrever a frequência dos polimorfismos: *rs4680* e *rs6269* do gene *COMT*, *rs1076560* e *rs1799732* do gene *DRD2*, *rs1800497* do gene *ANKK1* e *rs2652511* do gene *DAT1* em indivíduos com obesidade grave e eutróficos.
- Inferir a associação das variantes genéticas à suscetibilidade à obesidade;
- Averiguar a relação entre as variações genéticas e a variabilidade nos parâmetros antropométricos, bioquímicos, marcadores inflamatórios e de pressão arterial entre os grupos.
- Analisar a tríade variantes genéticas, obesidade e depressão/ansiedade a fim de compreender a associação entre elas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo originou-se de um subprojeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP IOC/FIOCRUZ) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE 09225113.00000.5248), em parecer consubstanciado sob o número 346.634 (Anexo 1).

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito para entrada no estudo e análise de amostras do material biológico (Anexo 2). Mediante à assinatura do TCLE, foi realizada a coleta de sangue periférico e preenchimento de questionários sociodemográficos, incluindo características demográficas, estado de saúde, exposição a medicamentos, doenças crônicas pré-existentes, nutrição e histórico familiar de doenças pré-existentes. Ademais, foi aplicada uma escala de ansiedade e depressão a fim de compreender o estado emocional dos participantes (Anexo 3). Além disso, foram coletadas as medições antropométricas de todos os participantes do estudo.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O presente trabalho contempla um desenho transversal do tipo caso-controle, no qual foram utilizadas 538 amostras de ambos os sexos da população do estado do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

O estudo é composto pelo grupo de casos contendo 332 pacientes com obesidade grave ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), recrutados da organização não governamental, conhecida como Grupo de Resgate à Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO) e no Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica (PROCIBA). Todos os participantes são candidatos a cirurgia bariátrica pelo SUS. O grupo controle é formado por 206 voluntários com peso adequado ($IMC 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$). Os critérios de exclusão foram gravidez, lactação e uso de medicamentos para controle de peso para ambos os grupos.

As variáveis demográficas foram autorreferidas pelos participantes e apuradas por intermédio da ficha sociodemográfica utilizada por entrevistadores

qualificados do estudo. A classificação do tom da pele foi baseada nos critérios do Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em pele em branca, parda, preta e outras (indígena e amarela [asiática]). O hábito de exercício físico foi classificado em “sim” ou “não” segundo o relato do exercício do mês anterior à entrevista. O estado conjugal foi especificado em solteiro, casado/união, separado/divorciado ou viúvo.

Quanto à análise do material biológico coletou-se sangue periférico de cada indivíduo participante do estudo para extração de DNA, análises bioquímicas e a análise molecular. As amostras de sangue venoso foram coletadas e centrifugadas a 4.000 rpm por 15 min. Os soros foram congelados a -20° C até a análise bioquímica, a fim de mensurar a glicose, colesterol total (CT), colesterol HDL, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG), hemoglobina glicada e proteína C reativa (PCR).

Um exame físico completo e medidas antropométricas foram aplicados a todos os pacientes. Os dados fenotípicos dos indivíduos foram coletados com os mesmos vestindo roupas leves, com meias finas ou descalços. O peso corpóreo foi medido usando balanças calibradas com precisão de 0,1 kg. A altura foi registrada com aproximação de 0,1 centímetro.

O IMC foi calculado com base no valor de peso e altura de forma individual. A medição da CC foi feita com uma fita métrica inelástica no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca, enquanto a CQ foi medida na parte mais larga da circunferência do quadril. A RCQ foi calculada de forma individual com base nos valores obtidos de CC e CQ.

O questionário correspondente à Escala de Ansiedade e Depressão (HAD) (ZIGMOND; SNAITH, 1983) pondera as características de ansiedade e depressão (Anexo 3). Este é um questionário autorrelatado que vem sendo vastamente aplicado em pesquisas e práticas clínicas. O HAD consiste em 14 perguntas que mensuram indicativos mentais e somáticos e são pontuados numa escala de 0 (ausente) a 3 (grave), compreendendo humor ansioso, tensão, medo e comportamento na entrevista. De forma mais detalhada, a escala de depressão abrange cerca de 7 perguntas e avalia sintomas de depressão passados na última semana. Para mensurar esses dados as opções de resposta variam de 0 (*Nunca*) a 3 (*quase sempre*). Para cada subescala, as pontuações são classificadas como provável (12–21), possíveis (8–11) e improváveis (0–7). De mesmo modo, a

subescala de ansiedade determina os sintomas de ansiedade, onde também é constituída por 7 perguntas e a pontuação integral varia entre 0 e 21 pontos.

3.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS E HORMONAIS

Em relação aos parâmetros bioquímicos foram analisados inúmeros componentes básicos, tais como a glicemia em jejum, CT, colesterol HDL, TG, hemoglobina glicada e PCR por intermédio do método oxidase-peroxidase (BioSystems). O LDL teve o seu nível apurado através da fórmula de Friedewald ($LDL-c = CT - HDLc - TG/5$). Por fim, a PCR foi medida pelo método de aglutinação em látex, enquanto para a hemoglobina glicada foi utilizado o imunoensaio de inibição turbidimétrica.

Quanto aos parâmetros hormonais foi seguido o protocolo estabelecido pelo fabricante no qual foi feita a medição da leptina, proteína quimioatraente de monócitos resistina-1/CCL2 (MCP1) e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) através das esferas magnéticas de adipócitos humanos (Millipore-Merck [cat# HADCYMAG-61k]), no sistema de análise multiplexadora Bio-Plex 200.

3.4 ANÁLISES DE BIOLOGIA MOLECULAR

As etapas das análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz (IOC-FIOCRUZ), e estão descritas a seguir.

3.4.1 EXTRAÇÃO DE DNA

O DNA genômico foi isolado de células do sangue periférico usando um sistema de extração de DNA comercial, QIAamp Blood Kit, Qiagen (Valencia, CA, EUA), segundo as instruções do fabricante. Em seguida, a concentração e a pureza do DNA foram avaliadas pela metodologia de absorbância usando o espectrofotômetro NanoDrop 1000 V3.7 (Thermo Fisher Scientific).

3.4.2 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS

A técnica para a análise dos polimorfismos genéticos utilizadas no estudo foi a Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR) empregando o método TaqMan® (Thermo-Fisher, Carlsbad, CA, EUA) com os ensaios específicos descritos na Tabela 4.

O sistema TaqMan® tem como mecanismo de sua ação dependente da atividade da exonuclease 5'-3' da Taq polimerase, que hidrolisa a sonda anexada durante a amplificação por PCR. A sonda TaqMan possui uma molécula fluorescente denominada *repórter* ligado à sua extremidade 5', enquanto na extremidade 3' apresenta uma *quencher*. Na presença da sequência alvo, a sonda TaqMan liga-se a jusante de um dos locais do iniciador. No decorrer da PCR, quando a polimerase replica uma sequência de DNA à qual uma sonda TaqMan está ligada, a atividade de exonuclease 5' da polimerase degrada a sonda, clivando o *reporter*. Desde o momento que ocorre a disjunção do fluoróforo do *quencher*, a elevação da intensidade da fluorescência é captada pelo dispositivo. Portanto, o padrão de fluorescência associado às sondas e a emissão de luz é elevada determinando o genótipo (**Figura 12A e B**).

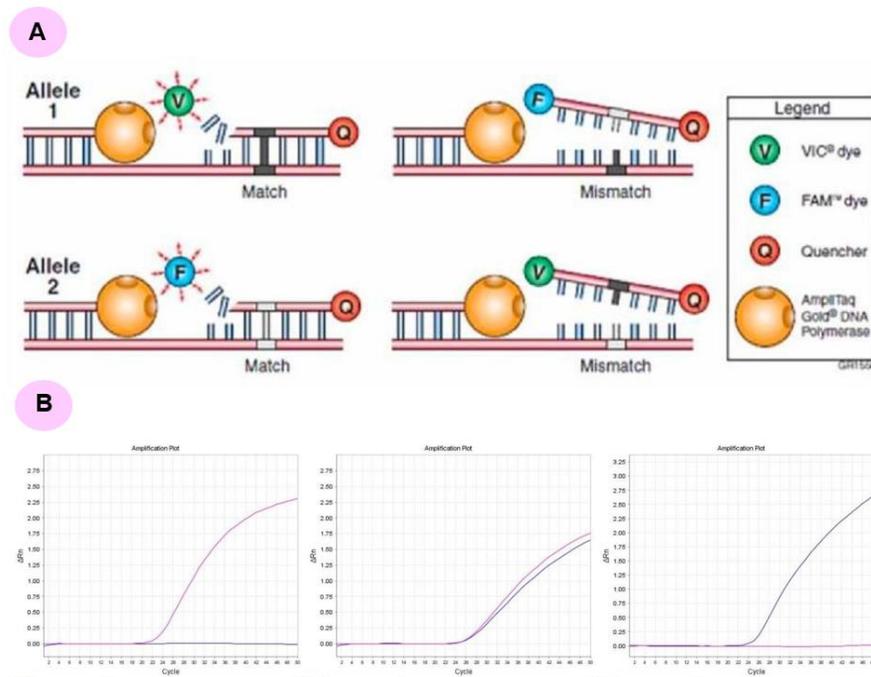


Figura 12: Descrição do ensaio TaqMan®. a) A figura exemplifica os possíveis resultados a serem observados através da técnica. Quando se observa apenas um aumento da sonda com o fluoróforo VIC indica a presença de um genótipo homozigoto tipo 1; quando apenas FAM indica um genótipo

homozigoto tipo 2; e quando ambos os fluoróforos são observados indica um heterozigoto (User Guide TaqMan®, Life Technologies). **Fonte:** MELO-FELIPPE *et al.*, 2016; b) Exemplo dos possíveis genótipos bialélicos. **Fonte:** Dados do estudo, 2024.

Tabela 4: Caracterização geral dos polimorfismos genéticos do estudo.

Ref Seq ID	Símbolo	Localização cromossômica	Tipo de mutação	ID do ensaio TaqMan
rs4680	COMT	22q11.21	G>A <i>Missense</i>	C_25746809_50
rs6269	COMT	22q11.21	A>G <i>Missense</i>	C__2538746_10
rs1076560	DRD2	11q23.2	C>A Sinônima	C__2278888_10
rs1799732	DRD2	11q23.2	- / G Ins/Del	C_33641686_10
rs1800497	ANKK1	11q23.2	G>A <i>Missense</i>	C_7486676_10
rs2652511	SLC6A3/ DAT1	5p15.33	A>G Sinônima	C_16273213_10

Para preparar a mistura de reação para amplificação das amostras em placas de 96 poços, foram utilizados os reagentes mencionados na imagem 13A. Em seguida, a placa foi selada e inserida no termociclador StepOne™ (Thermo Fisher Scientific Brasil), que envolve ciclos repetidos entre diferentes temperaturas que estão apresentados na figura 13B.

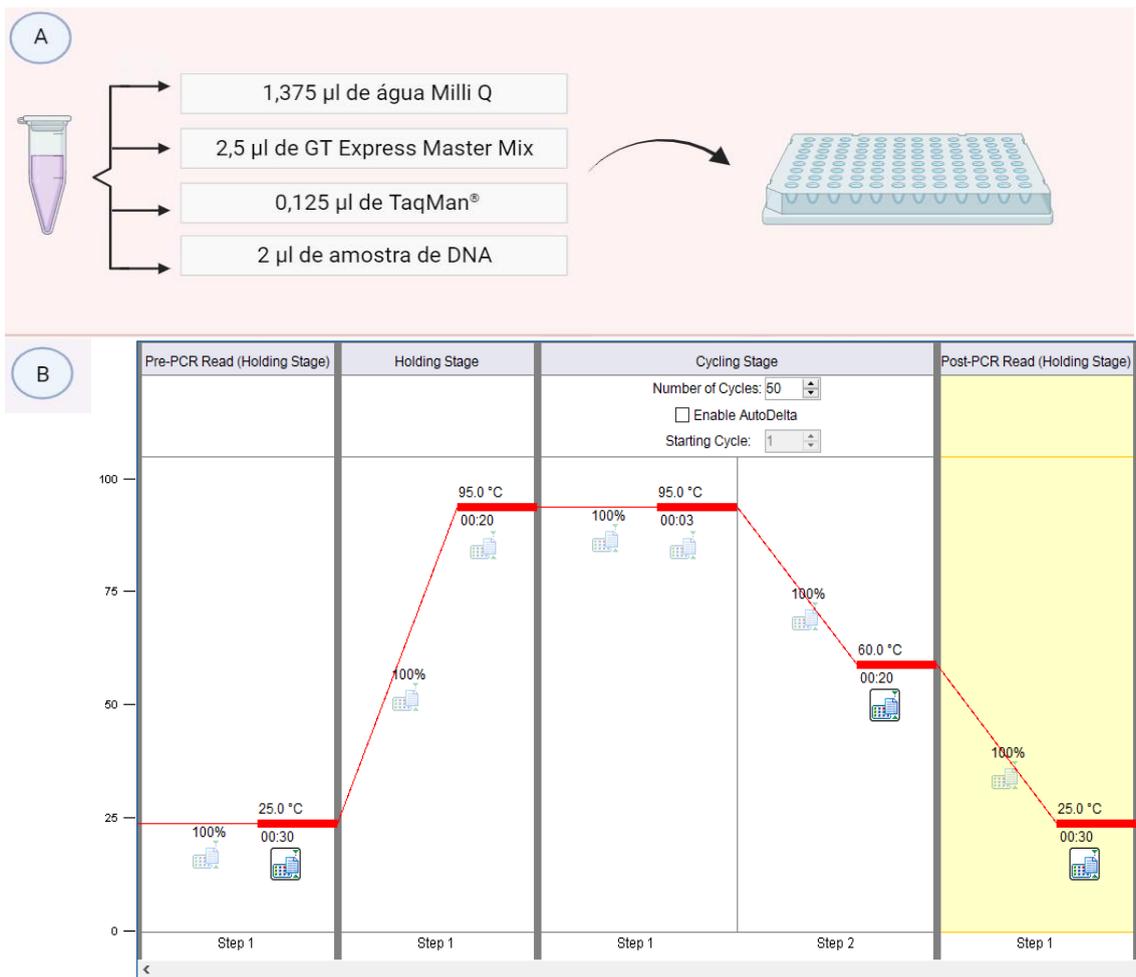


Figura 13: Caracterização dos reagentes e temperatura da amplificação. a) reagentes e suas respectivas concentrações utilizadas para preparação da reação. O volume final de 4 µl é referente a cada poço; b) temperatura referente às etapas da PCR em tempo real: 25°C por 30s, 95°C por 20s para desnaturação inicial, e 50 ciclos de 95°C por 3s e 60°C por 20s; para finalizar 25°C por 30s. **Fonte:** Dados do estudo, 2024.

A genotipagem das amostras foi feita através de uma análise individual das amostras usando o software StepOne™ e determinado em conformidade com o padrão de emissão dos fluoróforos VIC e FAM. A Figura 12b mostra um exemplo de como os genótipos são observados.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As análises estatísticas foram conduzidas com o software IBM SPSS versão 22.0. Os dados de distribuição contínua foram submetidos aos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, para verificação da normalidade da distribuição. Mediante ao fato de que nem todos os dados estão em distribuição normal foi-se utilizado testes não paramétricos para comparar o grupo caso e o controle. Quanto aos parâmetros clínicos e antropométricos entre os grupos o teste de Mann-Whitney foi aplicado nas variáveis contínuas, enquanto as demográficas categóricas foram testadas através do teste de Qui-Quadrado (χ^2).

Os dados foram analisados seguindo o método caso-controle, no qual a frequência relativa do alelo variante foi determinada em casos e controles. A determinação de ocorrência de desvios ao equilíbrio de Hardy Weinberg foi determinada através do teste do χ^2 . A associação dos polimorfismos com o quadro de obesidade foi calculada como a proporção de chances (OR=*odds ratio*) de possuir o alelo variante e pertencer ao grupo de pacientes comparada ao risco de pertencer ao grupo controle e possuir o alelo variante, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os valores de OR foram calculados através de regressão logística, controlando pelas variáveis idade, sexo, cor da pele, prática de atividade física e estado civil. Além disso, na estratégia de deter falso-positivos foi adotada a correção de Bonferroni, resultando em um limiar de significância de 0,008 para o método de comparações múltiplas.

A análise dos parâmetros de adiposidade e parâmetros metabólicos tais como

peso, IMC, CC, HC, RCQ, glicose, CT, HDL, LDL e TG foram analisados por regressão linear com o intuito de estabelecer essa relação aos SNPs do estudo. Para isso, as variáveis foram ajustadas para sexo, idade, cor da pele, prática de atividade física, estado civil e IMC. Exceto para as variáveis peso e IMC que não foi utilizado o parâmetro IMC como variável de ajuste. Como as variáveis apresentaram uma ausência de normalidade na distribuição, elas foram transformadas em logaritmo para a realização das análises. Valores de p menores que 0,008 foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 ASPECTOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS

Um total de 538 amostras foram avaliadas, das quais 206 são controles e 332 casos com obesidade. A Tabela 5 contempla os dados obtidos da análise estatística acerca das características clínico-demográficas das amostras caso e controle do estudo.

Referente à variável idade, observa-se um média de 36 anos na amostra total, especificamente no grupo controle a idade média foi de 29 anos enquanto no grupo caso foi observado uma média de 40 anos de idade, dados esses com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Com relação ao sexo, na amostra controle foi verificado 62,14% e 37,86% do sexo feminino e masculino, respectivamente. Na amostra caso 81,02% do sexo feminino e 18,98% do sexo masculino ($p < 0,001$).

Quanto ao recorte de cor ou raça foi observado um predomínio de indivíduos autodeclarados brancos no grupo controle enquanto no grupo caso evidenciou-se uma maior preponderância de indivíduos de pele parda ou preta ($p < 0,001$). Em relação ao estado civil, verificou-se uma maior proporção de pessoas no grupo de casos que são casadas ou vivendo em união estável e separadas/divorciadas contrastado com o grupo de controle ($p < 0,001$). Em termos de idade e atividade física, o grupo controle apresentou indivíduos que realizaram mais atividade física contraposto ao grupo obeso ($p < 0,0001$).

Foi evidenciado maior escolaridade no grupo controle, onde 41% dos indivíduos apresentam a pós-graduação completa contrastando com o grupo caso, onde apenas 2% concluíram a pós-graduação e cerca de 37% apresentam como maior grau de escolaridade o 2º grau completo ($p < 0,0001$). Dos participantes do estudo, apenas cerca de 8,29% reportaram ser fumantes no grupo controle e 6,21% no caso, sem diferença significativa entre os grupos ($p < 0,385$).

Como resultado da escala de ansiedade e depressão, verificamos uma possível prevalência de depressão em 4% nos indivíduos controle e 35% nos indivíduos caso, enquanto os resultados que incluem sintomas mínimos em cerca de 74% dos controles e 42% dos casos ($p < 0,0001$). Resultados semelhantes foram

observados aos sintomas de depressão. E apenas 4% do grupo amostral controle apresenta a possibilidade e 27,9% do grupo caso ($p < 0,0001$).

Com relação aos aspectos antropométricos, nossos resultados mostraram diferenças estatísticas entre os grupos caso e controle em relação ao peso corporal, IMC, CC, CQ, RCQ e BAI, no qual o grupo caso apresentou dados significativamente maiores em comparação ao controle ($p < 0,001$).

Os dados obtidos na análise bioquímica evidenciaram valores mais elevados no grupo caso ao ser comparado com os indivíduos eutróficos. Contudo, é possível apurar na tabela a existência de ressalvas em relação ao colesterol HDL e a altura, já que é observado o inverso. E por fim, os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica são mais elevados no grupo caso, sugerindo que o grupo controle apresenta um perfil cardiovascular mais saudável.

Tabela 5: Valores dos parâmetros antropométricos e componentes metabólicos em indivíduos caso e controle do estudo.

Variáveis	N	Total	N	Controles	N	Casos	p
Idade (anos)	538	36 (28; 46)	206	29 (24; 37)	332	40 (32; 49)	<0,001
Sexo	538						
Feminino		397 (73,79)	206	128 (62,14)	332	269 (81,02)	<0,001
Masculino		141 (26,21)		78 (37,86)		63 (18,98)	
Cor	537						
Branco		252 (46,93)		141 (68,45)		111 (33,53)	
Negro		99 (18,44)	206	15 (7,28)	331	84 (25,39)	
Pardo		178 (33,15)		50 (24,27)		128 (38,67)	<0,001
Amarela		7 (1,30)		0 (0,00)		7 (2,11)	
Indígena		1 (0,18)		0 (0,00)		1 (0,30)	
Prática de atividade física	531						
Sim		176 (33,15)	206	108 (52,43)	325	68 (20,92)	<0,001
Não		355 (68,85)		98 (47,57)		257 (79,08)	
Tabagismo	527						
Sim		37 (7,02)	205	17 (8,29)	322	20 (6,21)	0,385

Variáveis	N	Total	N	Controles	N	Casos	p
Não		490 (92,98)		188 (91,71)		302 (93,79)	
Estado civil	536						
Solteiro		240 (44,78)		127 (61,65)		113 (34,24)	
Casado/vive junto		219 (40,86)		64 (31,07)		155 (46,97)	
Separado/divorciado		36 (6,72)	206	5 (2,43)	330	31 (9,39)	<0,001
Viúvo		22 (4,10)		7 (3,39)		15 (4,55)	
Outro		19 (3,54)		3 (1,46)		16 (4,85)	
Escolaridade	435						
Analfabeto		1 (0,00)		0 (0,00)		1 (0,00)	
1º grau incompleto		70 (17,0)		4 (4,00)		66 (20,00)	
1º grau completo		44 (10,0)		2 (2,00)		42 (13,00)	
2º grau incompleto		43 (10,0)		1 (1,00)		42 (13,00)	
2º grau completo		127 (29,00)	107	6 (5,00)	328	121 (37,00)	<0,001
Superior incompleto		48 (11,00)		21 (20,00)		27 (8,00)	
Superior completo		30 (7,00)		11 (10,00)		19 (6,00)	

Variáveis	N	Total	N	Controles	N	Casos	p
Pós- graduação incompleta		20 (4,00)		18 (17,00)		2 (1,00)	
Pós- graduação completa		52 (12,00)		44 (41,00)		8 (2,00)	
Ansiedade	419						
Improvável		208 (49,64)		74 (74,00)		134 (42,01)	
Possível		92 (21,96)	100	20 (20,00)	319	72 (22,57)	<0,001
Provável		119 (28,40)		6 (4,00)		113 (35,42)	
Depressão	419						
Improvável		237 (56,56)		88 (88,00)		149 (46,71)	
Possível		89 (21,24)	100	8 (8,00)	319	81 (25,39)	<0,001
Provável		93 (22,20)		4 (4,00)		89 (27,90)	
Peso (kg)	538	105,55 (67,00; 132,30)	206	62,05 (56,80; 70,00)	332	126,25 (109,50; 144,38)	<0,001
Altura (m)	538	1,65 (1,59; 1,71)	206	1,68 (1,61; 1,74)	332	1,63 (1,58; 1,69)	<0,001
IMC (kg/m2)	538	40,20 (23,38; 48,90)	206	22,73 (21,06; 23,93)	332	46,65 (41,80; 52,68)	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	534	121,00 (84,00; 139,63)	206	81,00 (75,00; 85,50)	328	135,00 (125,00; 146,88)	<0,001
Circunferência do quadril (cm)	534	129,00 (99,50; 146,00)	206	98,00 (93,00; 101,00)	328	141,75 (132,00; 152,00)	<0,001

Variáveis	N	Total	N	Controles	N	Casos	p
RCQ	538	0,91 (0,83; 0,98)	206	0,83 (0,78; 0,88)	332	0,96 (0,90; 1,00)	<0,001
BAI	534	42,10 (28,10; 51,60)	206	26,90 (24,30; 29,50)	328	49,35 (44,40; 56,22)	<0,001
Glicose (mg/dL)	464	93,00 (86,00; 105,00)	193	88,00 (83,00; 93,50)	271	99,00 (90,00; 113,00)	<0,001
Colesterol Total (mg/dL)	463	186,00 (160,00; 216,00)	193	177,00 (156,00; 199,50)	270	193,00 (165,00; 223,00)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	463	50,00 (43,00; 60,00)	193	58,00 (47,50; 69,00)	270	47,00 (41,00; 53,00)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	538	103,00 (76,00; 128,00)	206	101,00 (81,00; 121,00)	332	107,00 (71,00; 137,00)	0,315
VLDL (mg/dL)	534	18,00 (12,00; 26,00)	202	15,00 (11,00; 20,00)	332	22,00 (13,00; 30,00)	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	538	92,50 (60,00; 133,00)	206	74,50 (55,75; 100,00)	332	111,00 (68,50; 153,00)	<0,001
Hemoglobina (mg/dL)	377	5,40 (5,00; 5,59)	174	5,10 (4,90; 5,40)	203	5,80 (5,10; 6,30)	<0,001
PCR	374	0,54 (0,15; 1,31)	173	0,15 (0,08; 0,32)	201	1,13 (0,62; 2,35)	<0,001
PAS	522	123,0 (112,0; 140,0)	190	117,50 (109,00; 126,00)	332	130,00 (115,25; 149,00)	<0,001
PAD	515	80,0 (72,0; 90,0)	190	76,00 (68,00; 83,00)	325	86,00 (76,00; 96,00)	<0,001

Legenda: BAI: índice de adiposidade corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; RCQ: Relação Cintura-Quadril; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAD: Pressão Arterial Diastólica. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PCR: Proteína C-reativa; VLDL: Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

4.2 INVESTIGAÇÃO DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA OBESIDADE

Um total de 538 amostras foram amplificadas e genotipadas para cada um dos polimorfismos do estudo. A distribuição dos genótipos se encontra em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) em ambos os grupos amostrais (casos e controles).

4.2.1 COMT

Para o polimorfismo *COMT* rs6269, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a distribuição de alelos e de genótipos entre os grupos caso e controle ($p = 0,447$ e $p = 0,506$, respectivamente). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no modelo dominante para o alelo G (AG+GG versus AA) ($p = 0,375$), assim como para o modelo recessivo (GG versus AG+AA) ($p = 0,758$). Por fim, em relação ao modelo overdominante, o genótipo AG não demonstrou diferença significativa do ponto de vista estatístico, quando comparados aos genótipos AA+GG ($p = 0,558$) (**Tabela 6**).

Em relação ao polimorfismo rs4680 do gene *COMT* não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas duas distribuições, alélica e genotípica ($p = 0,130$ e $p = 0,137$, respectivamente). Na análise dos modelos dominante, recessivo e overdominante os achados também não foram estatisticamente relevantes, no qual os valores de p são respectivamente: $p = 0,208$, $p = 0,217$ e $p = 0,741$ (**Tabela 6**).

4.2.2 DRD2

A distribuição dos genótipos do polimorfismo rs1076560 em *DRD2* não apresentou resultados estatisticamente significativos ($p = 0,542$), conforme pode ser observado na Tabela 6. Em relação a análise alélica, o alelo mutante A mostrou uma tendência à associação com um aumento no risco à obesidade, com um *OR* de 1,526 (IC 95% 0,986 - 2,361, $p = 0,058$). Quanto ao modelo dominante para a variante A (CA+AA), observou-se um *OR* de 1,626 (IC 95% 1,003 - 2,634, $p = 0,048$) sugerindo um aumento do risco na presença do alelo A, entretanto, após a correção de Bonferroni esses achados deixam de ser significativos ($p > 0,008$). Os demais

modelos, recessivo e overdominante, não apresentaram significância estatística ($p=0,645$ e $p=0,061$, respectivamente).

As análises do polimorfismo rs1799732 do gene *DRD2* mostraram que o genótipo ins/ins apresentou um OR de 0,343 (IC 95% 0,127 - 0,928, $p=0,035$), quando comparado ao genótipo del/del, sugerindo um efeito protetor para esse genótipo (**Tabela 6**). Achados semelhantes também foram encontrados no modelo recessivo, no qual o genótipo ins/ins obteve uma OR de 0,633 (IC 95% 0,403 - 0,992, $p=0,046$), indicando novamente um efeito protetor quando comparado com a combinação dos genótipos del/del + del/ins. Em relação a distribuição alélica, o alelo ins mostrou uma associação significativa com um efeito protetor comparado com o alelo Del ($p=0,019$). Todavia, apesar desses achados nos modelos aditivo, recessivo e na distribuição dos alelos, após a correção de Bonferroni a base estatística não se torna mais sólida, tendo em vista que o valor de p significativo passa a ser abaixo de 0,008. O modelo dominante e overdominante também não apresentaram resultados estatisticamente relevantes ($p=0,059$ e $p=0,320$, respectivamente).

4.2.3 DAT1

O polimorfismo em *DAT1* rs2652511 mostrou uma distribuição de frequência semelhante entre os grupos e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos genótipos heterozigoto e homozigoto mutante e alelos ($p=0,544$; $p=0,388$ e $p=0,391$, respectivamente). Assim como também não foi observada diferença para os modelos dominante, recessivo e overdominante ($p=0,439$; $p=0,533$; $p=0,911$, respectivamente) (**Tabela 6**).

4.2.4 ANKK1

O polimorfismo *ANKK1* rs1800497 mostrou uma associação estatisticamente significativa, com um risco de forma dependente da quantidade de alelos A (**Tabela 6**). O genótipo GA conferiu uma elevação moderada com um OR de 1,617 (IC 95% 1,044 - 2,505, $p=0,031$), enquanto o genótipo AA com uma OR de 3,540 (IC 95%: 1,373 - 9,127, $p=0,009$) conferiu uma elevação substancial. Entretanto, após a correção de Bonferroni, o valor de p perde sua significância. Da mesma forma, em

relação à distribuição dos alelos verificou-se o alelo A com um *OR* de 3,540 (IC 95% 1,373 - 9,127, $p= 0,009$), resultado não significativo estatisticamente após a correção. O modelo dominante para o alelo A (GA + AA) tem uma *OR* de 1,789 (IC 95% 1,173 - 2,729, $p= 0,007$), mostrando que a presença de ao menos um alelo A leva a um risco significativamente aumentado em comparação ao genótipo GG. O modelo recessivo sugere que a presença dos dois alelos A aumenta ainda mais o risco, apesar de não ser significativo do ponto de vista estatístico após a correção, com um *OR* de 2,852 (IC 95% 1,131 - 7,192, $p= 0,026$). Quanto ao modelo overdominante, os achados não foram estatisticamente significativos ($p= 0,115$).

Tabela 6: Distribuição de frequências dos polimorfismos em uma amostra de indivíduos do Estado do Rio de Janeiro.

Gene (Polimorfismo)	Controle n (%)		Caso n (%)		OR (95% CI)	p
	206		332			
COMT (rs6269)						
<i>Modelo aditivo</i>						
AA	68	(0,33)	108	(0,32)	1,00 (Ref.)	-
AG	102	(0,50)	159	(0,48)	1,223 (0,761 - 1,965)	0,406
GG	36	(0,17)	65	(0,20)	1,226 (0,672 - 2,237)	0,506
<i>Modelo dominante</i>						
AA	68	(0,33)	108	(0,33)	1,00 (Ref.)	-
AG+GG	138	(0,67)	224	(0,67)	1,224 (0,783 - 1,912)	0,375
<i>Modelo recessivo</i>						
AA+AG	170	(0,83)	267	(0,80)	1,00 (Ref.)	-
GG	36	(0,17)	65	(0,20)	1,087 (0,640 - 1,847)	0,758
<i>Modelo overdominante</i>						
AA+GG	104	(0,50)	173	(0,52)	1,00 (Ref.)	-
AG	102	(0,50)	159	(0,48)	1,133 (0,746 - 1,722)	0,558
<i>Alelo</i>						
A	238	(0,58)	375	(0,56)	1,00 (Ref.)	-
G	174	(0,42)	289	(0,44)	1,122 (0,834 - 1,509)	0,447
COMT (rs4680)						
<i>Modelo aditivo</i>						
GG	69	(0,33)	135	(0,41)	1,00 (Ref.)	-
GA	101	(0,49)	152	(0,45)	0,811 (0,512 - 1,284)	0,372
AA	36	(0,18)	45	(0,14)	0,622 (0,332 - 1,163)	0,137
<i>Modelo dominante</i>						
GG	69	(0,33)	135	(0,41)	1,00 (Ref.)	-
GA+AA	137	(0,67)	197	(0,59)	0,758 (0,492 - 1,167)	0,208
<i>Modelo recessivo</i>						
GG+GA	170	(0,83)	287	(0,86)	1,00 (Ref.)	-
AA	36	(0,18)	45	(0,14)	0,697 (0,393 - 1,236)	0,217
<i>Modelo overdominante</i>						
GG+AA	105	(0,51)	180	(0,54)	1,00 (Ref.)	-

Gene (Polimorfismo)	Controle n (%)		Caso n (%)		OR (95% CI)	p
	206		332			
GA	101	(0,49)	152	(0,45)	0,932 (0,612 - 1,418)	0,741
<i>Alelo</i>						
G	239	(0,58)	422	(0,64)	1,00 (Ref.)	-
A	173	(0,42)	242	(0,36)	0,793 (0,588 - 1,070)	0,130
DRD2 (rs1076560)						
<i>Modelo aditivo</i>						
CC	157	(0,76)	227	(0,68)	1,00 (Ref.)	-
CA	45	(0,22)	98	(0,30)	1,625 (0,990 - 2,670)	0,055
AA	4	(0,02)	7	(0,02)	1,628 (0,340 - 7,806)	0,542
<i>Modelo dominante</i>						
CC	157	(0,76)	227	(0,68)	1,00 (Ref.)	-
CA+AA	49	(0,24)	105	(0,32)	1,626 (1,003 - 2,634)	0,048
<i>Modelo recessivo</i>						
CC+CA	202	(0,98)	325	(0,98)	1,00 (Ref.)	-
AA	4	(0,02)	7	(0,02)	1,442 (0,303 - 6,856)	0,645
<i>Modelo overdominante</i>						
CC+AA	161	(0,78)	234	(0,70)	1,00 (Ref.)	-
CA	45	(0,22)	98	(0,30)	1,606 (0,979 - 2,633)	0,061
<i>Alelo</i>						
C	359	(0,87)	552	(0,83)	1,00 (Ref.)	-
A	53	(0,13)	112	(0,17)	1,526 (0,986 - 2,361)	0,058
DRD2 (rs1799732)						
<i>Modelo aditivo</i>						
del/del	6	(0,03)	33	(0,10)	1,00 (Ref.)	-
del/ins	53	(0,26)	119	(0,36)	0,484 (0,173 - 1,351)	0,166
ins/ins	147	(0,71)	180	(0,54)	0,343 (0,127 - 0,928)	0,035
<i>Modelo dominante</i>						
del/del	6	(0,03)	33	(0,10)	1,00 (Ref.)	-
del/ins+ins/ins	200	(0,97)	299	(0,90)	2,571 (0,964 - 6,860)	0,059
<i>Modelo recessivo</i>						
del/del+del/ins	59	(0,29)	152	(0,46)	1,00 (Ref.)	-
ins/ins	147	(0,71)	180	(0,54)	0,633 (0,403 - 0,992)	0,046

Gene (Polimorfismo)	Controle n (%)		Caso n (%)		OR (95% CI)	p
	206		332			
<i>Modelo overdominante</i>						
del/del+ins/ins	153	(0,74)	213	(0,64)	1,00 (Ref.)	-
del/ins	53	(0,26)	119	(0,36)	1,267 (0,795 - 2,022)	0,320
<i>Alelo</i>						
del	65	(0,16)	185	(0,28)	1,00 (Ref.)	-
ins (dupG)	347	(0,84)	479	(0,72)	0,646 (0,449 - 0,930)	0,019
DAT1 (rs2652511)						
<i>Modelo aditivo</i>						
AA	43	(0,21)	86	(0,26)	1,00 (Ref.)	-
AG	104	(0,50)	164	(0,49)	0,850 (0,502 - 1,438)	0,544
GG	59	(0,29)	82	(0,25)	0,768 (0,421 - 1,400)	0,388
<i>Modelo dominante</i>						
AA	43	(0,21)	86	(0,26)	1,00 (Ref.)	-
AG+GG	163	(0,79)	246	(0,74)	0,821 (0,499 - 1,352)	0,439
<i>Modelo recessivo</i>						
AA+AG	147	(0,71)	250	(0,75)	1,00 (Ref.)	-
GG	59	(0,29)	82	(0,25)	0,859 (0,532 - 1,385)	0,533
<i>Modelo overdominante</i>						
AA+GG	102	(0,50)	168	(0,51)	1,00 (Ref.)	-
AG	104	(0,50)	164	(0,49)	0,976 (0,643 - 1,484)	0,911
<i>Alelo</i>						
A	190	(0,46)	336	(0,51)	1,00 (Ref.)	-
G	222	(0,54)	328	(0,49)	0,877 (0,650 - 1,184)	0,391
ANKK1 (rs1800497)						
<i>Modelo aditivo</i>						
GG	119	(0,58)	149	(0,45)	1,00 (Ref.)	-
GA	78	(0,38)	146	(0,44)	1,617 (1,044 - 2,505)	0,031
AA	9	(0,04)	37	(0,11)	3,540 (1,373 - 9,127)	0,009
<i>Modelo dominante</i>						
GG	119	(0,58)	149	(0,45)	1,00 (Ref.)	-
GA+AA	87	(0,42)	183	(0,55)	1,789 (1,173 - 2,729)	0,007
<i>Modelo recessivo</i>						

Gene (Polimorfismo)	Controle n (%)		Caso n (%)		OR (95% CI)	p
	206		332			
GG+GA	197	(0,96)	295	(0,89)	1,00 (Ref.)	-
AA	9	(0,04)	37	(0,11)	2,852 (1,131 - 7,192)	0,026
<i>Modelo overdominante</i>						
GG +AA	128	(0,62)	186	(0,56)	1,00 (Ref.)	-
GA	78	(0,38)	146	(0,44)	1,408 (0,920 - 2,156)	0,115
<i>Alelo</i>						
G	316	(0,77)	444	(0,67)	1,00 (Ref.)	-
A	96	(0,23)	220	(0,33)	3,540 (1,373 - 9,127)	0,009

Legenda: Valor de p ajustado para 0,008.

4.3 INVESTIGAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, METABÓLICOS, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E PRESSÓRICOS ATRAVÉS DE REGRESSÃO LINEAR

Cada polimorfismo foi analisado quanto aos parâmetros antropométricos, bioquímicos, pressóricos e marcadores inflamatórios, sendo eles: peso, IMC, BAI, CC, CQ, RCQ, CT, HDL, LDL, VLDL, TG, glicose, hemoglobina, PCR, MCP1, PAI1, resistina, PAS e PAD por intermédio da regressão linear. Esses dados são relevantes a fim de compreendermos como as variações genéticas podem contribuir para diferenças individuais na saúde metabólica e, inclusive na saúde cardiovascular (**Tabela 7**).

4.3.1 *COMT*

COMT rs4680 exerceu influência significativa no IMC, na qual a variante genética apresenta uma associação com um fator de proteção para o parâmetro antropométrico ($p= 0,008$, $\beta= -0,025 \pm 0,009$, respectivamente). Enquanto a variante *rs6269* não apresentou associação com nenhum dos parâmetros.

4.3.2 *DRD2*

Em relação aos parâmetros antropométricos avaliados, apenas o peso e o IMC foram influenciados pelo SNP *rs1799732*. Nota-se que o alelo mutante não é um fator de risco, mas sim um fator de proteção a um menor peso ($p= 0,003$, $\beta= -0,033 \pm 0,011$; $p= 0,005$, $\beta= -0,030 \pm 0,011$, respectivamente).

Para o marcador de inflamação PCR, os portadores de dois alelos selvagem (del/del) mostraram valores de mediana maiores comparado aos outros genótipos ($p= 0,005$, $\beta= -0,132 \pm 0,046$).

4.3.3 *DAT1*

Em todos os parâmetros antropométricos, bioquímicos, pressóricos e marcadores inflamatórios avaliados no estudo não foi observado nenhum efeito do polimorfismo *rs2652511* em *DAT1*.

4.3.4 ANKK1

Por fim, em relação ao polimorfismo *rs1800497* em *ANKK1*, foi observado que o genótipo homocigoto mutante AA apresentou uma maior mediana quando comparado aos genótipos GG ou GA nos parâmetros antropométricos peso e IMC ($p= 0,003$, $\beta= 0,032 \pm 0,010$; $p= 0,002$, $\beta= 0,032 \pm 0,010$).

Tabela 7: Associação do índice de adiposidade corporal e componentes metabólicos dos participantes do estudo.

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
Peso (kg)	AA	176	104,6 (69,0; 128,7)	GG	204	113,2 (66,3; 137,4)	CC	384	102,6 (64,4; 131,5)	del/del	39	129,0 (96,5; 153,3)	AA	129	109,0 (70,7; 134,6)	GG	268	99,0 (63,5; 128,7)
	AG	261	105,0 (66,6; 131,5)	GA	253	104,5 (67,0; 129,1)	CA	143	112,9 (72,3; 134,3)	del/ins	172	111,8 (74,9; 135,2)	AG	268	105,1 (66,0; 132,9)	GA	224	110,0 (70,3; 136,4)
	GG	101	115,5 (63,9; 137,7)	AA	81	100,6 (65,9; 126,8)	AA	11	118,0 (61,7; 143,5)	ins/ins	327	98,0 (63,7; 127,3)	GG	141	104,7 (62,0; 130,5)	AA	46	121,1 (103,8; 133,2)
β	0,013 ±0,009			- 0,024 ± 0,010			0,028 ±0,013			- 0,033 ±0,011			- 0,005 ± 0,010			0,032 ± 0,010		
p	0,177			0,013			0,036			0,003			0,592			0,003		
IMC (kg/m²)	AA	176	40,0 (23,8; 46,8)	GG	204	42,8 (23,6; 50,4)	CC	384	39,4 (23,2; 47,4)	del/del	39	49,3 (37,7; 55,0)	AA	129	42,1 (24,0; 49,2)	GG	268	37,6 (22,9; 46,9)
	AG	261	40,2 (23,1; 49,4)	GA	253	38,9 (23,4; 47,0)	CA	143	42,6 (24,0; 50,1)	del/ins	172	42,6 (24,5; 49,1)	AG	268	40,1 (23,5; 49,3)	GA	224	42,1 (23,9; 49,6)
	GG	101	41,9 (23,2; 50,3)	AA	81	38,8 (23,3; 46,3)	AA	11	44,9 (24,6; 53,7)	ins/ins	327	37,6 (22,9; 47,1)	GG	141	40,3 (22,9; 47,0)	AA	46	45,6 (38,8; 50,1)
β	0,013 ±0,009			-0,025 ± 0,009			0,028 ±0,013			- 0,030 ±0,011			- 0,005 ± 0,009			0,032 ± 0,010		
p	0,169			0,008			0,031			0,005			0,593			0,002		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
BAI	AA	175	41,3 (28,7; 50,3)	GG	203	44,8 (28,8; 54,9)	CC	382	41,2 (27,8; 51,3)	del/del	39	48,3 (38,0; 59,1)	AA	128	42,3 (27,8; 52,1)	GG	266	38,9 (27,5; 50,2)
	AG	259	42,1 (27,7; 52,0)	GA	251	41,3 (27,9; 50,6)	CA	141	44,4 (29,4; 52,2)	del/ins	171	45,5 (30,1; 52,2)	AG	266	42,4 (28,0; 51,5)	GA	222	44,1 (28,5; 51,7)
	GG	100	44,1 (28,9; 53,5)	AA	80	39,6 (26,9; 48,7)	AA	11	51,2 (33,1; 53,2)	ins/ins	324	39,4 (27,5; 50,3)	GG	140	40,5 (28,2; 51,6)	AA	46	47,8 (38,8; 53,4)
β	-0,003 ±0,003			0,003 ± 0,003			0,002 ±0,004			- 0,001 ±0,004			0,002 ±0,003			0,000 ± 0,004		
p	0,406			0,332			0,638			0,789			0,568			0,915		
CC (cm)	AA	175	119,0 (85,0; 136,0)	GG	203	127,0 (84,5; 144,0)	CC	382	118,1 (83,0; 139,0)	del/del	39	134,0 (111,0; 150,0)	AA	128	124,5 (85,0; 142,0)	GG	266	111,5 (82,0; 138,0)
	AG	259	120,0 (82,5; 139,0)	GA	251	118,0 (83,5; 137,5)	CA	141	126,0 (85,5; 141,0)	del/ins	171	125,0 (87,5; 142,5)	AG	266	121,0 (84,0; 140,0)	GA	222	125,0 (84,4; 141,6)
	GG	100	127,7 (84,4; 143,4)	AA	80	111,5 (84,0; 131,0)	AA	11	131,0 (81,0; 141,5)	ins/ins	324	114,0 (82,0; 137,4)	GG	140	119,0 (82,0; 137,4)	AA	46	128,0 (112,9; 138,5)
β	-0,002 ±0,003			0,002 ±0,002			0,000 ±0,003			0,001 ±0,003			0,000 ±0,002			- 0,001 ± 0,003		
p	0,446			0,337			0,941			0,698			0,955			0,737		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
CQ (cm)	AA	175	127,0 (100,0; 143,0)	GG	203	133,0 (100,5; 149,0)	CC	382	126,0 (99,0; 145,0)	del/del	39	137,0 (125,0; 155,5)	AA	128	130,2 (99,0; 146,0)	GG	266	123,7 (99,0; 145,0)
	AG	259	129,0 (99,0; 146,0)	GA	251	127,0 (99,0; 143,5)	CA	141	133,5 (103,2;147, 0)	del/ins	171	133,5 (102,0; 147,0)	AG	266	128,0 (100,0; 147,0)	GA	222	132,0 (100,0; 146,6)
	GG	100	132,7 (100,0; 148,0)	AA	80	123,7 (98,6; 140,7)	AA	11	144,0 (100,0; 156,0)	ins/ins	324	122,2 (98,0; 142,9)	GG	140	127,7 (99,0; 145,4)	AA	46	139,7 (118,0; 150,7)
β	-0,001 ±0,002			0,002 ± 0,002			0,001 ±0,003			- 0,003 ±0,002			0,001 ±0,002			- 0,001 ± 0,002		
p	0,585			0,410			0,823			0,187			0,646			0,506		
RCQ	AA	176	0,91 (0,83; 0,98)	GG	204	0,92 (0,85; 0,98)	CC	384	0,90 (0,83; 0,98)	del/del	39	0,93 (0,85; 0,98)	AA	129	0,92 (0,84; 0,98)	GG	268	0,90 (0,83; 0,97)
	AG	261	0,90 (0,83; 0,97)	GA	253	0,90 (0,83; 0,97)	CA	143	0,92 (0,84; 0,98)	del/ins	172	0,92 (0,84; 0,98)	AG	268	0,91 (0,83; 0,97)	GA	224	0,92 (0,84; 0,98)
	GG	101	0,92 (0,86; 0,98)	AA	81	0,89 (0,83; 0,98)	AA	11	0,90 (0,83; 0,96)	ins/ins	327	0,90 (0,83; 0,97)	GG	141	0,91 (0,83; 0,97)	AA	46	0,93 (0,86; 0,98)
β	-0,001 ±0,002			0,001 ± 0,002			0,000 ±0,003			0,004 ±0,003			- 0,001 ± 0,002			0,000 ± 0,003		
p	0,723			0,739			0,924			0,141			0,737			0,877		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
CT (mg/dL)	AA	158	187,0 (157,5; 219,2)	GG	171	187,0 (161,0; 220,0)	CC	331	184,0 (159,0; 215,0)	del/del	33	184,0 (157,0; 221,0)	AA	108	187,0 (160,2; 215,7)	GG	231	188,0 (161,0; 219,0)
	AG	220	182,0 (160,0; 214,7)	GA	219	183,0 (158,0; 212,0)	CA	123	185,0 (156,0; 217,0)	del/ins	145	186,0 (160,0; 219,5)	AG	235	185,0 (160,0; 216,0)	GA	195	181,0 (156,0; 212,0)
	GG	85	193,0 (160,0; 220,0)	AA	73	193,0 (167,5; 218,0)	AA	9	202,0 (190,0; 230,5)	ins/ins	285	186,0 (159,0; 214,5)	GG	120	185,0 (156,0; 216,0)	AA	37	200,0 (170,0; 226,0)
β	0,002 ±0,006			- 0,000 ± 0,006			-0,003 ±0,008			- 0,001 ±0,007			- 0,002 ± 0,006			- 0,003 ± 0,007		
p	0,739			0,965			0,751			0,864			0,687			0,687		
HDL (mg/dL)	AA	158	49,0 (43,0; 59,5)	GG	171	49,0 (43,0; 60,0)	CC	331	51,0 (43,0; 62,0)	del/del	33	50,0 (43,0; 56,8)	AA	108	49,0 (44,0; 59,0)	GG	231	51,0 (44,0; 62,0)
	AG	220	51,0 (43,0; 61,0)	GA	219	50,0 (43,0; 60,0)	CA	123	49,0 (43,0; 55,0)	del/ins	145	50,0 (42,0; 59,0)	AG	235	50,0 (43,0; 61,0)	GA	195	49,0 (42,0; 58,0)
	GG	85	49,0 (42,7; 60,0)	AA	73	52,4 (44,0; 61,5)	AA	9	48,5 (43,5; 60,5)	ins/ins	285	50,0 (44,0; 61,0)	GG	120	50,0 (44,0; 60,7)	AA	37	49,0 (45,0; 54,0)
β	0,000 ±0,006			0,001 ± 0,006			-0,014 ±0,009			- 0,001 ±0,007			- 0,005 ± 0,006			- 0,008 ± 0,007		
p	0,972			0,936			0,098			0,940			0,465			0,264		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)
LDL (mg/dL)	AA	176	107,5 (82,0; 136,0)	GG	204	104,5 (72,5; 132,0)	CC	384	102,0 (76,0; 126,0)	del/del	39	98,0 (86,0; 143,0)	AA	129	104,0 (71,5; 130,0)	GG	268	104,5 (76,0; 127,0)
	AG	261	99,0 (71,0; 125,5)	GA	253	101,0 (78,0; 125,0)	CA	143	102,0 (75,0; 132,0)	del/ins	172	103,5 (75,2; 128,0)	AG	268	102,0 (77,2; 127,7)	GA	224	98,5 (74,2; 126,0)
	GG	101	106,0 (80,0; 132,0)	AA	81	109,0 (77,5; 138,0)	AA	11	122,0 (108,0; 145,0)	ins/ins	327	102,0 (75,0; 127,0)	GG	141	104,0 (76,0; 129,0)	AA	46	112,5 (89,2; 143,5)
β	0,002 $\pm 0,008$			- 0,003 $\pm 0,009$			0,003 $\pm 0,012$			- 0,011 $\pm 0,010$			0,003 $\pm 0,008$			0,001 $\pm 0,009$		
p	0,810			0,772			0,779			0,280			0,690			0,921		
VLDL (mg/dL)	AA	174	19,0 (13,0; 28,0)	GG	204	18,0 (11,2; 26,0)	CC	380	18,0 (12,0; 26,0)	del/del	39	18,0 (12,0; 24,0)	AA	127	18,0 (11,0; 25,0)	GG	266	18,0 (11,7; 26,0)
	AG	259	18,0 (10,0; 26,0)	GA	249	18,0 (11,0; 26,5)	CA	143	20,0 (12,0; 29,0)	del/ins	169	20,0 (11,5; 26,0)	AG	267	18,0 (12,0; 27,0)	GA	222	19,0 (12,0; 27,0)
	GG	101	19,0 (12,0; 25,5)	AA	81	19,0 (13,0; 28,0)	AA	11	21,0 (9,0; 23,0)	ins/ins	326	17,5 (12,0; 27,0)	GG	140	18,5 (11,0; 26,0)	AA	46	18,5 (9,7; 26,5)
β	-0,002 $\pm 0,012$			0,022 $\pm 0,012$			0,009 $\pm 0,017$			0,028 $\pm 0,014$			- 0,005 $\pm 0,012$			- 0,003 $\pm 0,013$		
p	0,846			0,070			0,595			0,049			0,695			0,819		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
TG (mg/dL)	AA	176	96,5 (64,2; 141,5)	GG	204	94,0 (59,0; 129,7)	CC	384	91,5 (60,0; 130,0)	del/del	39	88,0 (59,0; 118,0)	AA	129	90,0 (54,5; 129,0)	GG	268	91,5 (59,2; 131,7)
	AG	261	89,0 (54,0; 130,5)	GA	253	91,0 (59,5; 138,0)	CA	143	99,0 (62,0; 145,0)	del/ins	172	97,5 (60,2; 131,0)	AG	268	95,0 (63,0; 135,7)	GA	224	94,0 (63,2; 134,0)
	GG	101	93,0 (61,0; 128,5)	AA	81	93,0 (65,5; 139,0)	AA	11	106,0 (45,0; 117,0)	ins/ins	327	92,0 (61,0; 138,0)	GG	141	90,0 (52,0; 130,0)	AA	46	91,5 (47,2; 130,5)
β	-0,006 ±0,013			0,020 ± 0,013			0,002 ±0,018			0,040 ±0,015			- 0,010 ± 0,013			- 0,011 ± 0,015		
p	0,666			0,124			0,906			0,010			0,453			0,437		
Glicose (mg/dL)	AA	158	94,0 (86,7; 105,0)	GG	171	93,0 (87,0; 105,0)	CC	332	92,0 (86,0; 103,0)	del/del	33	91,0 (84,0; 104,0)	AA	108	93,0 (86,0; 108,0)	GG	232	92,5 (87,0; 103,0)
	AG	221	92,0 (86,0; 103,0)	GA	220	94,0 (86,2; 106,0)	CA	123	95,0 (88,0; 107,0)	del/ins	145	94,0 (87,0; 108,0)	AG	236	93,0 (86,2; 104,0)	GA	195	93,0 (86,0; 107,0)
	GG	85	93,0 (87,0; 110,5)	AA	73	92,0 (85,0; 101,5)	AA	9	91,0 (87,5; 98,5)	ins/ins	286	92,0 (86,0; 103,0)	GG	120	93,0 (86,0; 102,7)	AA	37	97,0 (87,5; 106,0)
β	-0,001 ±0,006			- 0,004 ± 0,006			-0,003 ±0,009			- 0,006 ±0,007			- 0,004 ± 0,006			- 0,006 ± 0,007		
p	0,919			0,490			0,735			0,413			0,561			0,431		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)
Hemoglobina (mg/dL)	AA	131	5,4 (5,0; 5,9)	GG	136	5,4 (5,0; 6,1)	CC	264	5,4 (5,0; 6,0)	del/del	25	5,8 (5,4; 6,5)	AA	91	5,4 (5,1; 5,9)	GG	188	5,3 (5,0; 5,9)
	AG	178	5,3 (4,9; 5,9)	GA	178	5,4 (5,0; 6,0)	CA	104	5,4 (5,0; 6,0)	del/ins	113	5,4 (4,9; 6,0)	AG	188	5,3 (4,9; 6,0)	GA	159	5,4 (4,9; 6,0)
	GG	68	5,5 (5,0; 6,0)	AA	63	5,2 (4,9; 5,7)	AA	9	5,4 (4,7; 5,6)	ins/ins	239	5,3 (5,0; 5,8)	GG	98	5,4 (4,9; 5,9)	AA	30	5,5 (5,1; 6,0)
β	-0,003 $\pm 0,005$			- 0,007 $\pm 0,005$			-0,007 $\pm 0,007$			- 0,012 $\pm 0,006$			0,003 $\pm 0,005$			- 0,003 $\pm 0,005$		
p	0,492			0,168			0,287			0,048			0,588			0,645		
PCR	AA	129	0,65 (0,19; 1,39)	GG	135	0,56 (0,18; 1,60)	CC	260	0,48 (0,15; 1,29)	del/del	24	1,29 (0,75; 6,23)	AA	90	0,53 (0,14; 1,31)	GG	184	0,44 (0,13; 1,19)
	AG	177	0,47 (0,11; 1,11)	GA	177	0,50 (0,12; 1,30)	CA	105	0,72 (0,19; 1,48)	del/ins	112	0,67 (0,21; 1,61)	AG	186	0,49 (0,15; 1,26)	GA	160	0,67 (0,15; 1,66)
	GG	68	0,57 (0,15; 1,63)	AA	62	0,64 (0,16; 1,12)	AA	9	0,55 (0,16; 0,85)	ins/ins	238	0,41 (0,11; 1,15)	GG	98	0,68 (0,12; 1,54)	AA	30	0,60 (0,24; 1,00)
β	-0,029 $\pm 0,038$			0,029 $\pm 0,039$			-0,021 $\pm 0,053$			- 0,132 $\pm 0,046$			0,050 $\pm 0,039$			0,013 $\pm 0,043$		
p	0,453			0,460			0,684			0,005			0,200			0,767		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)	Genótipos	<i>n</i>	Mediana (25; 75)
LEP	AA	40	2212,1 (1127,7; 3039,9)	GG	49	2408,3 (1632,1; 3185,3)	CC	82	2293,1 (866,5; 2859,2)	del/del	10	2098,0 (1631,3; 3502,6)	AA	27	2457,4 (1596,9; 2858,5)	GG	59	1926,2 (676,6; 2750,2)
	AG	62	2254,1 (776,4; 2920,6)	GA	54	2283,4 (774,1; 2869,9)	CA	36	2404,1 (1818,3; 3563)	del/ins	39	2540,0 (1596,8; 3099,4)	AG	69	2329,7 (883,8; 3176,0)	GA	50	2570,8 (1876,0; 3506,2)
	GG	18	2688,7 (1639,3; 3430,5)	AA	17	1902,2 (845,8; 3490,4)	AA	2	1665,79 (510,83; 0,00)	ins/ins	71	2238,5 (804,3; 2969,7)	GG	24	2159,4 (996,7; 2805,2)	AA	11	2099,6 (1646,5; 2904,3)
β	0,012 ±0,045			0,015 ± 0,044			0,123 ±0,058			0,074 ±0,048			0,053 ± 0,047			0,102 ± 0,047		
p	0,791			0,731			0,038			0,122			0,268			0,032		
MCP1	AA	40	253,4 (154,4; 312,8)	GG	49	257,2 (198,5; 422,1)	CC	82	247,7 (151,5; 357,1)	del/del	10	245,3 (135,9; 320,1)	AA	27	246,6 (180,0; 314,5)	GG	59	248,6 (154,4; 347,2)
	AG	62	250,5 (151,5; 364,9)	GA	54	262,0 (174,9; 336,7)	CA	36	261,9 (211,5; 393,0)	del/ins	39	240,8 (164,7; 361,9)	AG	69	258,0 (155,2; 365,9)	GA	50	261,4 (174,1; 396,6)
	GG	18	271,5 (219,1; 490,8)	AA	17	208,2 (130,9; 368,2)	AA	2	274,6 (219,5; 0,00)	ins/ins	71	261,3 (177,2; 384,2)	GG	24	253,9 (132,1; 394,8)	AA	11	250,7 (137,9; 329,7)
β	0,072 ±0,035			- 0,047 ± 0,035			0,074 ±0,047			0,045 ±0,039			- 0,002 ± 0,038			0,006 ± 0,039		
p	0,043			0,191			0,123			0,245			0,967			0,882		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)
PA11	AA	40	2541,8 (19341,7; 33401,8)	GG	49	25649,0 (20682, 2; 31057,7)	CC	82	25210,0 (18073,5; 32087,8)	del/del	10	23271,5 (16288, 6; 27152,8)	AA	27	26884,8 (21458, 6; 31045,5)	GG	59	24968,0 (19262, 9; 33868,6)
	AG	62	26127,4 (18073,5; 32997,6)	GA	54	26624,3 (18691, 2; 34056,0)	CA	36	27314,3 (20963,0; 31683,1)	del/ins	39	26231,5 (20878, 5; 30758,5)	AG	69	26234,8 (19740, 3; 33957,7)	GA	50	27472,1 (20558, 1; 31586,3)
	GG	18	28174,9 (22169,9; 31201,0)	AA	17	26231,5 (19390, 1; 35829,5)	AA	2	30601,0 (22832,5; 0,00)	ins/ins	71	26884,8 (19262, 9; 34138,7)	GG	24	23146,6 (18653, 2; 30793,6)	AA	11	22832,5 (20197, 4; 38369,4)
β	0,023 ±0,038			- 0,003 ± 0,037			0,086 ±0,050			0,004 ±0,041			- 0,010 ± 0,040			0,020 ± 0,040		
p	0,548			0,933			0,087			0,921			0,800			0,613		
RESISTINA	AA	40	8601,4 (6824,5; 10722,7)	GG	49	8569,5 (5846,6; 10742,7)	CC	82	8210,9 (5806,7; 10519,5)	del/del	10	8748,7 (6516,0; 9915,3)	AA	27	7420,8 (5874,7; 9427,4)	GG	59	8214,7 (5874,7; 10565,4)
	AG	62	7718,0 (5634,3; 10441,4)	GA	54	8601,4 (6284,2; 10702,5)	CA	36	8954,0 (6454,9; 11271,1)	del/ins	39	7254,8 (5679,8; 9427,4)	AG	69	8585,3 (6213,7; 10591,8)	GA	50	8449,0 (6164,5; 10835,7)
	GG	18	9209,0 (6861,6; 11157,5)	AA	17	7188,2 (4516,1; 9957,9)	AA	2	9147,2 (8585,3; 0,00)	ins/ins	71	8741,2 (6264,6; 10934,0)	GG	24	9755,6 (6255,6; 12002,3)	AA	11	8861,9 (6725,2; 10727,7)
β	0,001 ±0,034			- 0,016 ± 0,034			0,082 ±0,045			0,052 ±0,037			0,060 ± 0,036			0,020 ± 0,036		
p	0,983			0,631			0,073			0,166			0,101			0,592		

Parâmetros	COMT rs6269			COMT rs4680			DRD2 rs1076560			DRD2 rs1799732			DAT1 rs2652511			ANKK1 rs1800497		
	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)	Genótipos	n	Mediana (25; 75)
PAS	AA	170	123,5 (114,7; 144,0)	GG	195	126,0 (113,0; 140,0)	CC	370	123,0 (111,7; 140,0)	del/del	38	125,0 (117,0; 142,7)	AA	129	122,0 (112,0; 140,0)	GG	257	123,0 (110,5; 137,0)
	AG	257	122,0 (110,0; 136,0)	GA	248	122,0 (112,2; 137,0)	CA	141	125,0 (113,0; 142,0)	del/ins	166	126,0 (114,0; 140,0)	AG	258	125,5 (113,0; 140,0)	GA	219	123,0 (112,0; 140,0)
	GG	95	127,0 (114,0; 140,0)	AA	79	121,0 (109,0; 145,0)	AA	11	112,0 (104,0; 127,0)	ins/ins	318	122,5 (110,0; 138,2)	GG	135	120,0 (110,0; 138,0)	AA	46	126,5 (114,2; 150,5)
β	0,004 $\pm 0,006$			- 0,004 $\pm 0,006$			0,002 $\pm 0,008$			0,001 $\pm 0,006$			0,003 $\pm 0,006$			0,009 $\pm 0,006$		
p	0,481			0,481			0,011			0,925			0,645			0,141		
PAD	AA	168	82,0 (73,0; 91,7)	GG	192	81,0 (73,0; 90,0)	CC	366	80,5 (72,0; 90,0)	del/del	38	86,0 (80,0; 92,5)	AA	127	80,0 (70,0; 90,0)	GG	253	80,0 (73,0; 90,0)
	AG	253	80,0 (70,0; 90,0)	GA	245	81,0 (71,0; 90,0)	CA	138	80,0 (72,0; 91,2)	del/ins	164	82,0 (73,0; 91,7)	AG	256	81,0 (74,0; 90,7)	GA	217	80,0 (71,0; 90,0)
	GG	94	81,0 (75,0; 90,0)	AA	78	78,0 (70,0; 90,0)	AA	11	75,0 (69,0; 84,0)	ins/ins	313	80,0 (70,0; 90,0)	GG	132	80,0 (70,2; 90,0)	AA	45	84,0 (73,0; 92,5)
r	-0,001 $\pm 0,006$			0,003 $\pm 0,006$			-0,002 $\pm 0,008$			- 0,010 $\pm 0,007$			0,003 $\pm 0,006$			0,002 $\pm 0,007$		
p	0,908			0,680			0,813			0,163			0,665			0,767		

* para p; valor com diferenças entre obesos graves e normais

Legenda: BAI: índice de adiposidade corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: Relação Cintura-Quadril; CT: colesterol total; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; LEP: Leptina; MCP-1: Proteína Quimiotática De Monócitos-1; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAI-1: Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PCR: Proteína C-reativa; TG: triglicerídeos; VLDL: Lipoproteína de Densidade Muito Baixa. Valor de p ajustado para 0,008.

4.2.2 INVESTIGAÇÃO DA TRÍADE VARIANTE GENÉTICA, OBESIDADE E SAÚDE MENTAL ATRAVÉS DE REGRESSÃO LINEAR

Os detalhes da análise de ansiedade e depressão evidenciam que na população do estudo os SNPs avaliados não apresentaram resultados significativos, exceto para o *DAT1 rs2652511* que mostrou um valor de p de 0,006 na variável ansiedade, sugerindo assim que existe uma relação entre eles (**Tabela 8**).

Tabela 8: Influência entre as variantes genéticas e ansiedade e depressão.

Polimorfismos		Ansiedade	Depressão
<i>COMT rs6269</i>	p	0,592	0,126
<i>COMT rs4680</i>	p	0,414	0,326
<i>DRD2 rs1076560</i>	p	0,764	0,684
<i>DRD2 rs1799732</i>	p	0,255	0,880
<i>DAT1 rs2652511</i>	p	0,006	0,875
<i>ANKK1 rs1800497</i>	p	0,883	0,883

5 DISCUSSÃO

A obesidade vem gerando uma grande preocupação não só no âmbito da pesquisa como também na saúde pública. Sendo inclusive considerada como uma epidemia grave, já que o seu crescimento tem sido de maneira exponencial.

A maioria dos mecanismos hedônicos da obesidade está intimamente associada ao sistema de recompensa cerebral. Conforme apresentado nas deliberações citadas anteriormente, o sistema dopaminérgico exerce influência na via de recompensa que regula comportamentos alimentares, inclusive de dependência alimentar. Portanto, há a possibilidade de ser um denominador comum para o incremento da obesidade. Quando o sistema mesocorticolímbico de recompensa da dopamina se torna disfuncional, devido a influências genéticas e ambientais, pode ocasionar um colapso na cascata de recompensa e resulta em comportamento patológico. Contudo, o envolvimento da dopamina na alimentação patológica e na obesidade ainda é pouco compreendido.

Mediante a isso, nosso grupo de pesquisa busca investigar os mecanismos genéticos envolvidos no desenvolvimento da obesidade na população brasileira, especialmente em uma coorte do estado do Rio de Janeiro. O presente estudo fornece uma investigação acerca das variações genéticas *COMT rs6269*, *COMT rs4680*, *DRD2 rs1076560*, *DRD2 rs1799732*, *ANKK1 rs1800497* e *DAT1 rs2652511* e sua possível influência na obesidade, como também sua relação na saúde e no bem-estar mental.

Estudos sobre transtornos de dependência em humanos vêm sendo predominantemente associados à disponibilidade de DA, tendo em vista que a função dopaminérgica na via de recompensa do cérebro é um importante fator de risco para o seu desenvolvimento (BLUM *et al.*, 2000). Os estudos apontam que os indivíduos com obesidade mostraram uma liberação mais exacerbada de dopamina no corpo estriado e NAc em *feedback* a imagens de alimentos palatáveis após a ingestão de uma refeição calórica (EISENSTEIN *et al.*, 2020). Já nos indivíduos eutróficos, as taxas de prazer da ingestão alimentar correspondiam à liberação de dopamina no corpo estriado (SMALL *et al.*, 2003; THANARAJAH *et al.*, 2019).

O presente estudo sugere que, embora esses polimorfismos não mostrem associação com a ocorrência da obesidade, exceto o *ANKK1 rs1800497*, foram

encontrados dados estatisticamente significativos em diversos parâmetros avaliados.

Quanto ao fenótipo da obesidade e/ou características clínicas relacionadas até o momento, nenhum relato na literatura foi encontrado acerca da variante *COMT* rs6269. Apesar disso, é relevante destacar que a variante está presente na região promotora do gene (WARD; KELLIS, 2012). Dito isso, afirma-se que ela apresenta um efeito funcional, embora seja pouco discutido o direcionamento deste impacto. No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas nas frequências alélicas e genótípicas entre o grupo caso e o controle, e não foi observada significância estatística quanto aos demais modelos estudados. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de associação deste SNP em indivíduos com obesidade. Apesar desta pesquisa ser inédita para a obesidade, esse SNP vem sendo estudado em uma variedade de transtornos mentais ou psicológicos (CHEN *et al.*, 2011; KUZNETSOV *et al.*, 2023), comportamento suicida (CALATI *et al.*, 2011), Doença de Parkinson (LIN *et al.*, 2018), entre outras condições. São necessários mais estudos com um número amostral mais elevado, pois já se tem o entendimento de que estudos com haplótipos desta variante e o rs4680 impactam na redução da atividade enzimática e, apesar de não ter encontrado associação no presente estudo, a variante em questão pode influenciar no desenvolvimento da obesidade em outras populações.

Estudos em humanos sugerem que diferenças genéticas na funcionalidade da *COMT* estão relacionadas às diferenças no desempenho da atividade neuronal ocorrida em tarefas cognitivas que dependem da DA pré-frontal (SCHMACK *et al.*, 2015). O SNP rs4680 do *COMT* tem sido alvo de intensa pesquisa nas últimas décadas relacionado a doenças cardiovasculares, DM, dentre outros fatores de risco. O alelo mutante tem sido associado a características de personalidade, como uma maior tendência à preocupação, além de estar relacionado à impulsividade e a emoções negativas (BIELIŃSKI *et al.*, 2017). Apesar da presença do alelo mutante (A) reduzir a atividade enzimática, no presente estudo, não houve associação entre a variante *COMT* rs4680 e o desenvolvimento de obesidade grave. Estes resultados corroboram estudos das populações da Espanha, da Dinamarca e do Reino Unido, que não mostraram associação com risco de obesidade (NEED *et al.*, 2006; KRING *et al.*, 2009; ARRUE *et al.*, 2023). Contrastando com os dados do presente estudo, um estudo em indivíduos turcos

encontrou uma frequência do genótipo GA significativamente maior no grupo controle comparado com o grupo caso ($p= 0,001$) (AVSAR *et al.*, 2017).

Em nosso grupo caso constituído por indivíduos com obesidade, foi observada uma elevada prevalência de comorbidades comparado ao grupo controle eutrófico, tais como hipertensão e diabetes. Diante disso, nós também analisamos os SNPs e os índices de adiposidade corporal e componentes metabólicos por intermédio da regressão linear. Para o *COMT* rs4680 foi encontrado valor de p significativo para o IMC (0,008); de forma semelhante Kring e colaboradores (2009) observaram que o genótipo GG também foi associado ao IMC e à glicose (KRING *et al.*, 2009). Em uma pesquisa com homens suecos com idade média de 51 anos foi encontrada uma associação entre o genótipo AA e uma elevada frequência cardíaca, pressão arterial, CC e RCQ (ANNERBRINK *et al.*, 2008). Entretanto, no estudo de Need e colaboradores (2006) não foi encontrada nenhuma relação significativa.

No estudo de Rivera-Iñiguez (2019), com um grupo amostral de mexicanos, observou-se que os portadores do genótipo de maior risco GA + AA estavam relacionados com aspectos relacionados à abordagem alimentar ($p= 0,002$) (RIVERA-IÑIGUEZ *et al.*, 2019). Em um estudo com adolescentes noruegueses, essa variante de *COMT* foi associada à falta de apetite/alimentação insuficiente (SARDAHAEI *et al.*, 2017). Enquanto em uma pesquisa recente com canadenses, não foram encontradas evidências de que o *COMT* rs4680 esteja associado à resposta à intervenção comportamental para TCAP (HEIDINGER *et al.*, 2021).

COMT apresenta uma influência na regulação da PA (JORDAN *et al.*, 2002; MASUDA *et al.*, 2006). Em relação aos dados pressóricos, em nosso estudo não foi observada contribuição dessa variante genética e na literatura os resultados são conflitantes. Na população adulta europeia foi observado que o genótipo GG foi mais prevalente em indivíduos com PAS (HAGEN *et al.*, 2007). Enquanto em outro estudo com homens europeus o genótipo AA comparado com o genótipo GG foi relatado como associado a maior PA (ANNERBRINK *et al.*, 2008), o mesmo foi observado no estudo de homens japoneses (Stewart *et al.*, 2009) e em uma população multiétnica americana de homens e mulheres (CHI HTUN *et al.*, 2011).

O estudo de Tworoger e colaboradores (2004) avaliou o SNP *COMT* rs4680 em mulheres na pós-menopausa, que tiveram resultados modestamente relacionados às medidas basais de gordura e pareceu modificar o efeito da intervenção com exercício na perda de gordura (TWOROGER *et al.*,

2004). Portanto, há possíveis discrepâncias entre os estudos envolvendo distintas populações, cujos aspectos fisiopatológicos e estilos de vida variados podem influenciar o efeito do SNP analisado.

Como mencionado anteriormente, existem cinco receptores de dopamina, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5. No presente estudo foram avaliadas as variantes rs1076560 e rs1799732 do gene *DRD2*, polimorfismos funcionais que alteram a expressão, *splicing* ou até mesmo a atividade neuronal. Mediante a isso, tais alterações genéticas vêm sendo estudadas devido a sua possível influência nas habilidades cognitivas e inclusive para o fenótipo de obesidade. Acredita-se que esta alteração na disponibilidade dos receptores reduz a sensibilidade do sistema de recompensa, fazendo com que haja uma hiperfagia como forma de compensar essa deficiência de recompensa.

Alterações nos receptores dopaminérgicos requerem investigação, posto que a quantidade e funcionalidade podem estar sendo afetadas na presença de variantes nos seus genes. O *DRD2* rs1799732 é uma variante de transcrição não codificadora, e já foi observado que o alelo selvagem (del) reduz a força do promotor, sendo assim essa variante vem aparentando ter um efeito benigno (ARINAMI *et al.*, 1997). No presente estudo, o *DRD2* rs1799732 foi associado ao peso, IMC e PCR, corroborando alguns achados observados no estudo de Aliasghari e colaboradores(2021) com um grupo populacional de iranianos. Os autores observaram uma distribuição genotípica distinta entre os grupos, no qual mulheres com obesidade apresentaram maiores frequências dos genótipos heterozigotos e homozigotoselvagem comparado ao grupo eutrófico (ALIASGHARI *et al.*, 2021).

O transtorno mais recorrente associado aos indivíduos com obesidade é o TCAP e alguns estudos buscam investigar se existe uma associação entre o TCAP e uma hiper-responsividade à recompensa. Davis e colaboradores (2021) avaliaram diferentes SNPs em um grupo amostral de canadenses adultos obesos com e sem TCAP, dentre os quais destaca-se o *DRD2* rs1799732. Os resultados indicaram que o genótipo não é um incremento para o fenótipo nem características clínicas relacionadas na população estudada (DAVIS *et al.*, 2012). Como também não foi observada relação com a dependência ou reforço alimentar em estudo transversal de indivíduos chilenos (HIDALGO *et al.*, 2023).

O gene *DRD2* também vem sendo amplamente estudado quanto à genética

do comportamento e na psiquiatria. Os indivíduos portadores do alelo A do SNP rs1076560 têm uma menor ligação dos ligantes ao receptor D2, e como essa variante está associada ao processo de *splicing*, isso acarretaria um déficit maior de evitação em indivíduos com o alelo variante. Consequentemente, indivíduos portadores do alelo C demonstraram um melhor aprendizado de evitação, enquanto os portadores da variante A apresentaram menor evitação, mas um aprendizado de recompensa superior (BERTOLINO *et al.*, 2010). Ademais, algumas pesquisas buscam compreender se existe uma relação entre as alterações genéticas no sistema dopaminérgico e indivíduos em tratamento com antipsicóticos. É sabido que tal tratamento culmina em muitos casos em obesidade e distúrbios metabólicos. Um estudo na população espanhola investigou essa questão e observou um maior IMC associado ao genótipo Ins/Ins no *DRD2* rs1799732, enquanto nos parâmetros de distúrbios cardiometabólicos ou pressão arterial não foi observada nenhuma alteração (ARRUE *et al.*, 2023).

Mediante ao que foi mencionado sobre a relevância da atividade física em prol da saúde humana, muitas pesquisas têm como foco central avaliar o impacto dos SNPs em programas de treinamento. Um estudo recente polonês avaliou ambas as variantes do gene *DRD2* estudadas no presente estudo. Apenas o genótipo CC do *DRD2* rs1076560 apresentou uma redução ínfima na taxa metabólica basal, contudo, ao analisar o haplótipo não foi encontrada associação significativa (HIDALGO *et al.*, 2023).

As variações genéticas no gene *DAT1* têm sido objeto de investigação, com um enfoque particular em um polimorfismo de número variável de repetições *em tandem* (VNTR). Esse polimorfismo tem sido estudado devido ao seu impacto na disponibilidade do DAT1 no cérebro humano. Apesar do VNTR ser amplamente estudado em vários distúrbios neuropsiquiátricos, os estudos vêm buscando também compreender os haplótipos do DAT1 em relação ao impacto na expressão desse gene. E de fato, os resultados são promissores, já que se tem observado distinção na expressão de DAT estriatal em estudos *in vivo* (DRGON *et al.*, 2006; GREENWOOD; KELSOE, 2003). Apesar disso, ainda há muito a entender sobre tais efeitos na expressão do gene em humanos. Fontana *et al.* (2015) também conduziram uma investigação sobre o impacto individual de diversas variantes genéticas e de haplótipos. Os resultados indicaram que o VNTR emerge como o fator predominante na associação com uma maior disponibilidade de DAT no

estriado (FONTANA *et al.*, 2015).

Contudo, supõem-se que outros SNPs ao redor do VNTR também poderiam ser responsáveis por influenciar o fenótipo da obesidade. Em nosso estudo foi investigado o *DAT1* rs2652511. Esse SNP reduz a quantidade de mRNA, afetando o processo de transcrição e que conseqüentemente culmina no impacto da expressão gênica. É sabido que a ingestão de alimentos eleva os níveis de dopamina no cérebro. Além disso, a quantidade de dopamina liberada em resposta à alimentação tem sido associada com a intensidade do prazer experimentado durante o processo de ingestão alimentar. Um estudo brasileiro investigou a ingestão alimentar e o estado nutricional em crianças em variantes de genes do sistema dopaminérgico (FONTANA *et al.*, 2015), e, assim como em nosso estudo, não se observou associação com *DAT1* rs2652511.

A variante genética mais amplamente investigada do sistema dopaminérgico em relação à obesidade é a variante rs1800497. Essa variante em *ANKK1* pode ser relevante para o desenvolvimento e regulação adequada das vias dopaminérgicas, tendo em vista que leva a uma diminuição da expressão, densidade e ligação às proteínas do DRD2 no corpo estriado em portadores do alelo A (NEVILLE *et al.*, 2004; KLEIN *et al.*, 2007; FRIEND *et al.*, 2017). Esta redução na disponibilidade de DRD2 é um aspecto recorrente da dependência e é considerado o endofenótipo central que leva ao uso compulsivo de drogas e alimentação compulsiva (FRIEND *et al.*, 2017). Indivíduos portadores de A1 são mais propensos a ter circunferência abdominal aumentada (STICE *et al.*, 2008; JOCHAM *et al.*, 2009; DURAN-GONZALEZ *et al.*, 2011) e a variante tem sido associada à obesidade (NOBLE *et al.*, 1994; DURAN-GONZALEZ *et al.*, 2011).

Inúmeras pesquisas sugeriram a presença da disfunção dopaminérgica do metabolismo em indivíduos ou animais em estado de obesidade. Contudo, ainda há muitas lacunas a respeito das inter-relações entre obesidade e dopamina. Uma das hipóteses aceitas seria que indivíduos com obesidade apresentam uma diminuição de receptores de dopamina comparados a indivíduos eutróficos, levando a um consumo excessivo na tentativa de compensar o estado hipodopaminérgico, resultando no desenvolvimento do fenótipo da doença (COMINGS; BLUM, 2000; STICE *et al.*, 2008). O estudo de Davis e colaboradores (2008), constituído maioritariamente por caucasianos, observou que os indivíduos com obesidade relataram maior sensibilidade à recompensa comparados ao grupo

controle entre os portadores do alelo A1 (DAVIS *et al.*, 2008). Mediante os resultados encontrados no estudo e os dados obtidos na literatura nota-se que a incidência de SNPs do sistema dopaminérgico e a obesidade são significativos. Um estudo recente constituído por mulheres do noroeste do Irã observou diferenças significativas nas frequências genóticas entre o grupo eutrófico e o grupo com obesidade em relação ao *ANKK1* rs1800497 ($p= 0,007$) (ALIASGHARI *et al.*, 2021). Em contrapartida, o estudo contendo crianças chilenas não encontrou significância estatística por genótipo para variáveis antropométricas ou para escores de comportamento alimentar a respeito do mesmo SNP (OBREGÓN *et al.*, 2017). De forma semelhante, um estudo alemão recente não observou associação do alelo mutante sobre o IMC, portanto, mesmo o indivíduo sendo portador de pelo menos um alelo de risco, isso não foi significativamente associado ao IMC (BEYER *et al.*, 2021).

A população mexicana vem gerando preocupação, tendo em vista que cerca de 72% desses indivíduos apresentam sobrepeso ou obesidade. Alterações no sistema dopaminérgico vêm sendo investigadas não só para o fenótipo da obesidade como também para o TCAP. No estudo caso-controle de Palacios e colaboradores (2018) o *ANKK1* rs1800497 apresentou uma associação significativa, posto que o alelo A foi associado na atribuição na etiologia do TCAP em indivíduos com obesidade (PALACIOS *et al.*, 2018). Na população mexicana-americana com predomínio de adolescentes foi constatado que o alelo A é um incremento para a obesidade, e de mesmo modo também foi observada uma associação significativa com IMC ($p= 0,04$) (DURAN-GONZALEZ *et al.*, 2011). De forma semelhante, no presente estudo o SNP foi associado ao IMC ($p= 0,002$). Recentemente, Rivera-Iñiguez (2019) observaram que o alelo A foi associado ao risco de níveis anormais de glicose, triglicérides e VLDL ($p= 0,036$; $p= 0,011$; $p= 0,007$; respectivamente) (RIVERA-IÑIGUEZ *et al.*, 2019). Esses dados foram diferentes do presente estudo, já que em nossa amostra da população do estado do Rio de Janeiro esses parâmetros não foram associados ($p= 0,431$; $p= 0,437$; $p= 0,819$; respectivamente).

A principal limitação do estudo é a disponibilidade de dados na literatura, com exceção do *ANKK1* rs1800497 que é mais frequentemente estudado, com dados de distintas populações. Cardel e colaboradores (2019), em um estudo com crianças do Alabama, constataram que indivíduos portadores dos dois alelos de

risco foram relacionados a um consumo excessivo de açúcares e alimentos calóricos. É sabido que indivíduos com obesidade de modo geral têm uma dieta hipercalórica, portanto, esses achados são considerados como uma ameaça eventual para o incremento precoce de excesso de adiposidade (CARDEL *et al.*, 2019). Uma pesquisa realizada na América do Norte, especificamente no Canadá, constatou que os portadores do alelo A do grupo TCAP com obesidade relataram maior sensibilidade à recompensa do que o grupo controle. Já os homocigotos AA com TCAP e obesidade apresentaram maior IMC comparados aos demais genótipos ($p= 0,03$). Ademais, foi observado que os indivíduos do sexo masculino, pertencentes ao grupo caso, e que eram portadores do alelo A tinham um IMC mais elevado (DAVIS *et al.*, 2012).

Do exposto, os resultados e as referências na literatura indicam que os SNPs do sistema dopaminérgico podem interferir nos processos metabólicos. Entretanto, os estudos são heterogêneos, devido à falta de consenso mediante ao pequeno número amostral, e ainda, ao fator limitante referente à escassez de dados sobre as interações gene - gene e gene - ambiente.

Como mencionado anteriormente, o comprometimento da função do SNC tem sido associado à obesidade que, por sua vez, afeta a saúde mental. Compreender a associação e o impacto da obesidade na saúde e no bem-estar mental em indivíduos com obesidade é essencial, já que a qualidade de vida dessas pessoas está sendo afetada. Até o momento está bem elucidada na literatura a recorrência de ansiedade e depressão em indivíduos com obesidade, entretanto, ainda há uma expressiva lacuna acerca desta inter-relação, na qual tais modificações são causais ou consequência das alterações metabólicas e de humor. Cerca de 40 anos atrás, Wise (1982), em seu estudo com antagonistas do receptor de dopamina, demonstrou de forma inédita que o sistema dopaminérgico poderia de alguma forma contribuir para comportamentos semelhantes à depressão (WISE, 1982).

Nesse contexto, o estudo buscou compreender as alterações neurogenéticas associadas que levam à disforia de recompensa cerebral ou à ansiedade e à depressão. Sendo assim, investigamos a influência entre a obesidade, as variantes genéticas e os transtornos mentais ansiedade e depressão. É perceptível o quão escasso são os estudos acerca de tal tríade. Neste estudo, foi observada associação significativa entre o SNP *DAT1* rs2652511 e a ansiedade em indivíduos com obesidade, descoberta inédita na literatura. Entretanto, já se tem relato que

esta variante foi associada a potenciais sítios de reconhecimento transcricional, e os resultados obtidos neste estudo mostra a influência do alelo mutante G resultando numa desordem na saúde mental e social dos indivíduos com obesidade. Em estudos de camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura foram observados comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão (OGRODNIK *et al.*, 2019; XIA *et al.*, 2021). Posto que existam alguns estudos neste campo, os achados ainda são escassos e frequentemente incertos, e a questão continua sem solução. Portanto, é notável que a escassez de estudos faz com que muitas lacunas permaneçam abertas.

Bieliński e colaboradores (2017) analisaram uma amostra contendo indivíduos poloneses com obesidade perante a influência dos SNPs quanto aos transtornos depressivos. Em seu estudo foram analisados dois SNPs, um deles foi o *COMT* rs4680 também avaliado no vigente estudo. Diferentemente do achado do nosso estudo, os portadores do genótipo AA obtiveram pontuações elevadas nas escalas de depressão, e ainda também foi observada associação entre portadores do alelo Val e valores maiores de IMC (BIELIŃSKI *et al.*, 2017).

Em indivíduos com obesidade, as variações no sistema dopaminérgico fronto-mesolímbico estão intimamente associadas a um sistema de recompensa disfuncional (KENNY, 2011; MAZZONE *et al.*, 2020). Apesar de termos encontrado em nosso estudo associação significativa no modelo dominante, a relação entre o gene *ANKK1* e a obesidade não é determinística, já que a obesidade é uma doença multifatorial. A complexidade do sistema dopaminérgico e as interações dos SNPs nos permite afirmar que tais relações precisam ser melhor investigadas não só na nossa coorte, mas também em outros grupos étnicos.

Em suma, nossos achados são uma contribuição relevante para caracterização das variantes genéticas aos riscos da obesidade, e tais divergências com a literatura observadas podem ser atribuídas à diversidade nos grupos étnicos e tamanhos amostrais dos estudos. Sendo assim, fornecemos evidências consistentes que podem oferecer um auxílio para o desenvolvimento de um diagnóstico precoce, um aconselhamento genético ou até mesmo contribuir para uma futura medicina personalizada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 CONCLUSÕES

- Os SNPs estudados nos genes *ANKK1*, *COMT*, *DRD2* e *DAT1* não são um incremento para o desenvolvimento da obesidade em nossa amostra. Contudo, no modelo dominante para o alelo A foi encontrada associação com o SNP rs1800497 em *ANKK1*.
- O alelo A *ANKK1* rs1800497 foi associado às variáveis antropométricas peso e IMC.
- *DRD2* rs1799732 foi associado ao peso e IMC e ao marcador de inflamação PCR.
- *COMT* rs4680 apresentou influência no IMC.
- As variantes *DAT1* rs2652511, *DRD2* rs1076560 e *COMT* rs6269 não apresentaram nenhuma influência nas características relacionadas à obesidade.
- *DAT1* rs2652511 mostrou associação com ansiedade nos indivíduos obesos.

6.2 PERSPECTIVAS

A importância da identificação de marcadores genéticos específicos pode levar à identificação precoce de indivíduos com risco aumentado para o desenvolvimento da obesidade grave. Estas novas informações poderiam promover uma modificação no modelo de prognóstico, diagnóstico e tratamento dos pacientes. Além dessas medidas, diante de achados relevantes neste trabalho, outros estudos poderão ser desenvolvidos em busca de medicamentos que possam atuar de forma específica nestes marcadores.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACQUARONE, E. *et al.* Resistin: A reappraisal. **Mechanisms of ageing and development**, v. 178, p. 46–63, 1 mar. 2019.
- ADAMS, W. K. *et al.* Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling - two markers of addiction vulnerability. **The European journal of neuroscience**, v. 42, n. 12, p. 3095–3104, 1 dez. 2015.
- ALCANTARA, I. C. *et al.* Acts of appetite: neural circuits governing the appetitive, consummatory, and terminating phases of feeding. **Nature metabolism**, v. 4, n. 7, p. 836, 1 jul. 2022.
- AL-GHAMDI, S. *et al.* Prevalence of overweight and obesity based on the body mass index; a cross-sectional study in Alkharj, Saudi Arabia. **Lipids in health and disease**, v. 17, n. 1, 5 jun. 2018.
- ALIASGHARI, F. *et al.* Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. **Eating and Weight Disorders**, v. 26, n. 1, p. 305–312, 1 fev. 2021a.
- ALIASGHARI, F. *et al.* Genotypes of ANKK1 and DRD2 genes and risk of metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study on Iranian women. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 15, n. 5, p. 449–454, 1 set. 2021b.
- ANNERBRINK, K. *et al.* Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 57, n. 5, p. 708–711, 1 maio 2008.
- APALASAMY, Y. D. *et al.* Polymorphisms of the resistin gene and their association with obesity and resistin levels in Malaysian Malays. **Biochemical genetics**, v. 53, n. 4–6, p. 120–131, 28 jun. 2015.
- APOVIAN, C. M. *et al.* A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II). **Obesity** (Silver Spring, Md.), v. 21, n. 5, p. 935, maio 2013.
- ARCHER, E.; LAVIE, C. J.; HILL, J. O. The Contributions of ‘Diet’, ‘Genes’, and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 89–102, 1 jul. 2018.

ARINAMI, T. *et al.* A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. **Human molecular genetics**, v. 6, n. 4, p. 577–582, abr. 1997.

ARRUE, A. *et al.* Multilocus Genetic Profile Reflecting Low Dopaminergic Signaling Is Directly Associated with Obesity and Cardiometabolic Disorders Due to Antipsychotic Treatment. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 8, 1 ago. 2023.

ARTERBURN, D. E.; COURCOULAS, A. P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. **BMJ**, v. 349, 27 ago. 2014.

ATKINSON, T. J. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 9, n. 2, p. 108–120, mar. 2008.

AVSAR, O. *et al.* Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? **Neuroscience Letters**, v. 654, p. 28–32, 27 jul. 2017.

BABENKO, V. N. *et al.* Dopamine response gene pathways in dorsal striatum MSNs from a gene expression viewpoint: CAMP-mediated gene networks. **BMC Neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 1–14, 26 mar. 2020.

BARNARD, N. D. *et al.* D2 dopamine receptor Taq1A polymorphism, body weight, and dietary intake in type 2 diabetes. **Nutrition** (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 25, n. 1, p. 58–65, jan. 2009.

BEAULIEU, J. M.; GAINETDINOV, R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 1, p. 182–217, mar. 2011.

BENTHAM, J. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **Lancet** (London, England), v. 390, n. 10113, p. 2627, 12 dez. 2017.

BERTOLINO, A. *et al.* Genetically Determined Measures of Striatal D2 Signaling Predict Prefrontal Activity during Working Memory Performance. **PLoS ONE**, v. 5, n. 2, 22 fev. 2010.

BEYER, F. *et al.* Higher BMI, but not obesity-related genetic polymorphisms, correlates with lower structural connectivity of the reward network in a population-based study. **International journal of obesity** (2005), v. 45, n. 3, p. 491–501, 1 mar. 2021.

BHAT, S. *et al.* Functional and Biochemical Consequences of Disease Variants in Neurotransmitter Transporters: A Special Emphasis on Folding and Trafficking Deficits. **Pharmacology & therapeutics**, v. 222, p. 107785, 6 jun. 2021.

BIELIŃSKI, M. *et al.* Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 13, p. 2221, 18 ago. 2017.

BLAINE, B. Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. **Journal of health psychology**, v. 13, n. 8, p. 1190–1197, nov. 2008.

BLASCO, B. V. *et al.* Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. **Psychiatry investigation**, v. 17, n. 8, p. 715–724, 1 ago. 2020.

BLOOMGARDEN, Z. T. Prevention of Obesity and Diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 11, p. 3172–3178, 1 nov. 2003.

BLOUET, C.; SCHWARTZ, G. J. Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. **Behavioural Brain Research**, v. 209, n. 1, p. 1–12, 1 maio 2010.

BLUM, K. *et al.* Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. **Journal of psychoactive drugs**, v. 32 Suppl, p. 1–112, 2000.

BORCHERDING, D. C. *et al.* Dopamine receptors in human adipocytes: expression and functions. **PloS one**, v. 6, n. 9, 26 set. 2011.

BOSY-WESTPHAL, A.; HÄGELE, F. A.; MÜLLER, M. J. Impact of Energy Turnover on the Regulation of Energy and Macronutrient Balance. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v. 29, n. 7, p. 1114–1119, 1 jul. 2021.

BRADFORD, S. T. *et al.* Methylome and transcriptome maps of human visceral and subcutaneous adipocytes reveal key epigenetic differences at developmental genes. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 9511, 2 jul. 2019.

BRAGA, B. C. *et al.* Direct and Indirect Costs of Obesity in Brazil: A Systematic Review. **Current Developments in Nutrition**, v. 4, p. nzaa063_021, jun. 2020.

BROOME, S. T. *et al.* Dopamine: an immune transmitter. **Neural Regeneration Research**, v. 15, n. 12, p. 2173, 1 dez. 2020.

CALATI, R. *et al.* Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 3, p. 309–321, 2011.

CARDEL, M. I. *et al.* Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children. **Pediatric obesity**, v. 14, n. 2, p. e12470, 1 fev. 2019.

CARPENTER, K. M. *et al.* Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. **American journal of public health**, v. 90, n. 2, p. 251–257, 2000.

CASON, A. M. *et al.* Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: implications for obesity. **Physiology & behavior**, v. 100, n. 5, p. 419, 7 jul. 2010.

CHAN, T. W. S. *et al.* Impulsivity and genetic variants in DRD2 and ANKK1 moderate longitudinal associations between sleep problems and overweight from ages 5 to 11. **International journal of obesity (2005)**, v. 38, n. 3, p. 404, 2014.

CHEN, C. *et al.* **Elevated dopamine D2 receptor in prefrontal cortex of CUMS rats is associated with downregulated cAMP-independent signaling pathway.** <https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0399>, v. 91, n. 9, p. 750–758, 2013.

CHEN, C. Y. *et al.* Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and psychopathological symptoms in Han Chinese. **Genes, brain, and behavior**, v. 10, n. 3, p. 316–324, abr. 2011.

CHEN, J. *et al.* Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 5, p. 807–821, 1 nov. 2004.

CHEN, V. C. H. *et al.* Brain structural networks and connectomes: the brain-obesity interface and its impact on mental health. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 14, p. 3199–3208, 2018.

CHI HTUN, N. *et al.* Association of the catechol-O-methyl transferase gene Val158Met polymorphism with blood pressure and prevalence of hypertension: interaction with dietary energy intake. **American journal of hypertension**, v. 24, n. 9, p. 1022–1026, set. 2011.

CHIN, S. H.; KAHATHUDUWA, C. N.; BINKS, M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know*. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 12, p. 1226–1244, 1 dez. 2016.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 92, p. 6–10, 1 mar. 2019.

CHRISTOPOULOU-ALETRA, H.; PAPAVERAMIDOU, N. Methods used by the Hippocratic physicians for weight reduction. **World Journal of Surgery**, v. 28, n. 5, p. 513–517, 19 maio 2004.

CLÉMENT, K. *et al.* Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 960–970, 1 dez. 2020.

COLINA, S. E. **Overeating: The meaning of gluttony and a fat body in the ancient world**. Praeger ed. Santa Barbara, CA: [s.n.].

COLL, A. P.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. The Hormonal Control of Food Intake. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 251, 4 abr. 2007.

COLLABORATORS, G. 2015 O. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13, 6 jul. 2017.

COMINGS, D. E.; BLUM, K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. **Progress in brain research**, v. 126, p. 325–341, 2000.

CORINA, D. *et al.* Phytochemical Characterization and Evaluation of the Antimicrobial, Antiproliferative and Pro-Apoptotic Potential of Ephedra alata Decne. Hydroalcoholic Extract against the MCF-7 Breast Cancer Cell Line. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 13, 2019.

COSENTINO, M. *et al.* HPLC-ED measurement of endogenous catecholamines in human immune cells and hematopoietic cell lines. **Life Sciences**, v. 68, n. 3, p. 283–295, 8 dez. 2000.

COSENTINO, M. *et al.* Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop. **Blood**, v. 109, n. 2, p. 632–642, 15 jan. 2007.

COTA, D. *et al.* Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? **Brain research reviews**, v. 51, n. 1, p. 85–107, jun. 2006.

COX, D. N.; HENDRIE, G. A.; CARTY, D. Sensitivity, hedonics and preferences for basic tastes and fat amongst adults and children of differing weight status: A

comprehensive review. **Food Quality and Preference**, v. 48, p. 359–367, 1 mar. 2016.

CRANDALL, D. L. *et al.* Modulation of adipose tissue development by pharmacological inhibition of PAI-1. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 26, n. 10, p. 2209–2215, out. 2006.

CROUCHA, D. J. M.; BODMER, W. F. Polygenic inheritance, GWAS, polygenic risk scores, and the search for functional variants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 32, p. 18924–18933, 11 ago. 2020.

DA ROCHA, P. E. C. P. *et al.* Efeitos de longo prazo do treinamento resistido nos indicadores de obesidade: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 17, n. 5, p. 621–634, 25 set. 2015.

DAUVILLIERS, Y.; TAFTI, M.; LANDOLT, H. P. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. **Sleep Medicine Reviews**, v. 22, p. 47–53, 1 ago. 2015

DAVIS, C. *et al.* Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 620–628, 1 abr. 2008.

DAVIS, C. *et al.* Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 328–335, 7 ago. 2012.

DÉCARIE-SPAIN, L.; HRYHORCZUK, C.; FULTON, S. Dopamine signalling adaptations by prolonged high-fat feeding. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 9, p. 136–143, 1 jun. 2016.

DENG, X. D. *et al.* Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: Evidence from a meta-analysis. **Human Immunology**, v. 76, n. 1, p. 42–51, 1 jan. 2015.

DEVOTO, F. *et al.* Hungry brains: A meta-analytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 94, p. 271–285, 1 nov. 2018.

DICKSON, S. L. *et al.* The Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Analogue, Exendin-4, Decreases the Rewarding Value of Food: A New Role for Mesolimbic GLP-1 Receptors. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 14, p. 4812, 4 abr. 2012.

DIETRICH, M. O.; HORVATH, T. L. Feeding signals and brain circuitry. **European Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 9, p. 1688–1696, 1 nov. 2009.

DINIZ, B. S. *et al.* Major depression and enhanced molecular senescence abnormalities in young and middle-aged adults. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

DODS, R. F. **Understanding diabetes: a biochemical perspective.** ChemMedChem ed. [s.l: s.n.]. v. 8

DRABANT, E. M. *et al.* Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1396–1406, 1 dez. 2006.

DRGON, T. *et al.* Common human 5' dopamine transporter (SLC6A3) haplotypes yield varying expression levels in vivo. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 26, n. 4–6, p. 875–889, jul. 2006.

DUIS, J.; BUTLER, M. G. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. **Advanced Biology**, v. 6, n. 10, p. 2101154, 1 out. 2022.

DURAN-GONZALEZ, J. *et al.* Association Study of Candidate Gene Polymorphisms and Obesity in a Young Mexican-American Population from South Texas. **Archives of Medical Research**, v. 42, n. 6, p. 523–531, ago. 2011.

DYCK, L.; LYNCH, L. Cancer, obesity and immunometabolism – Connecting the dots. **Cancer Letters**, v. 417, p. 11–20, 28 mar. 2018.

EISENSTEIN, S. A. *et al.* Striatal Dopamine Responses to Feeding are Altered in People with Obesity. **Obesity** (Silver Spring, Md.), v. 28, n. 4, p. 765, 1 abr. 2020.

ELSWORTH, J. D. *et al.* Loss of asymmetric spine synapses in prefrontal cortex of motor-asymptomatic, dopamine-depleted, cognitively impaired MPTP-treated monkeys. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 16, n. 4, p. 905, maio 2013.

EVERITT, B. J.; ROBBINS, T. W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1481–1489, nov. 2005.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. **Comprehensive Physiology**, v. 8, n. 3, p. 1031–1063, 1 jul. 2018.

FATIMA, M. *et al.* A selective D2 dopamine receptor agonist alleviates depression through up-regulation of tyrosine hydroxylase and increased neurogenesis in hippocampus of the prenatally stressed rats. **Neurochemistry International**, v. 136, p. 104730, 1 jun. 2020.

FERNANDES, T. *et al.* Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 476, p. 148–154, 15 nov. 2018.

FERREIRA, A. P. DE S. *et al.* Increasing trends in obesity prevalence from 2013 to 2019 and associated factors in Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210009, 10 dez. 2021.

FONTANA, C. *et al.* DRD4 and SLC6A3 gene polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children in early stages of development. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n. 12, p. 1607–1612, 1 dez. 2015.

FORSYTHE, E. *et al.* Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: phase 3 trial results. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 18, n. 1, 1 dez. 2023.

FORTH, C. E. David Haslam and Fiona Haslam, Fat, Gluttony and Sloth: Obesity in Literature, Art and Medicine. **Social History of Medicine**, v. 24, n. 1, p. 189–190, 1 abr. 2011.

FOUCAN, L. *et al.* High Prevalence of Rare Monogenic Forms of Obesity in Obese Guadeloupean Afro-Caribbean Children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 2, p. 539–545, 1 fev. 2018.

FRIEND, D. M. *et al.* Basal Ganglia Dysfunction Contributes to Physical Inactivity in Obesity. **Cell metabolism**, v. 25, n. 2, p. 312–321, 7 fev. 2017.

FULTON, S. *et al.* The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 33, n. 1, p. 18–35, 1 jan. 2022.

GAMMONE, M. A.; D'ORAZIO, N. Anti-Obesity Activity of the Marine Carotenoid Fucoxanthin. **Marine Drugs** 2015, Vol. 13, Pages 2196-2214, v. 13, n. 4, p. 2196–2214, 13 abr. 2015.

GARCHA, A. S.; COHEN, D. L. Catecholamine excess: Pseudopheochromocytoma and beyond. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 3, p. 218–223, 1 maio 2015.

GARNEAU, N. L. *et al.* Sweet liker status in children and adults: Consequences for beverage intake in adults. **Food Quality and Preference**, v. 65, p. 175–180, 1 abr. 2018.

GARRIDO, E. *et al.* The ANKK1 protein associated with addictions has nuclear and cytoplasmic localization and shows a differential response of Ala239Thr to apomorphine. **Neurotoxicity Research**, v. 20, n. 1, p. 32–39, 16 jul. 2011.

GATT, J. M. *et al.* Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. **Journal of Psychiatric Research**, v. 60, p. 1–13, 1 jan. 2015.

GeneCards - Human Genes | **Gene Database** | Gene Search. Disponível em: <<https://www.genecards.org/>>. Acesso em: 6 mar. 2024.

GILMAN, S. L. **Fat : a cultural history of obesity**. p. 237, 2008.

GIORDANO, R. *et al.* Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. **Clinical endocrinology**, v. 75, n. 3, p. 354–360, set. 2011.

GOMES, J. L. P. *et al.* Obesity Downregulates MicroRNA-126 Inducing Capillary Rarefaction in Skeletal Muscle: Effects of Aerobic Exercise Training. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

GONI, L. *et al.* Future Perspectives of Personalized Weight Loss Interventions Based on Nutrigenetic, Epigenetic, and Metagenomic Data. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 4, p. 905S-912S, 1 abr. 2016.

GOPINATH, A. *et al.* A novel approach to study markers of dopamine signaling in peripheral immune cells. **Journal of immunological methods**, v. 476, p. 112686, 1 jan. 2020.

GORDON-LARSEN, P.; HEYMSFIELD, S. B. Obesity as a Disease, Not a Behavior. **Circulation**, v. 137, n. 15, p. 1543–1545, 10 abr. 2018.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 2, 1 fev. 2006.

GREENWOOD, T. A.; KELSOE, J. R. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene. **Genomics**, v. 82, n. 5, p. 511–520, 1 nov. 2003.

GUERRO-MILLO, M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. **Diabetes & metabolism**, v. 30, n. 1, p. 13–19, 2004.

HAGEN, K. *et al.* High systolic blood pressure is associated with Val/Val genotype in the catechol-o-methyltransferase gene. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). **American journal of hypertension**, v. 20, n. 1, p. 21–26, jan. 2007.

HANDOKO, H. Y. *et al.* Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. **Molecular Psychiatry** 2005 10:6, v. 10, n. 6, p. 589–597, 26 out. 2004.

HE, L.; VASILIOU, K.; NEBERT, D. W. Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. **Human Genomics**, v. 3, n. 2, p. 195, 2009.

HEFFRON, S. P. *et al.* Treatment of obesity in mitigating metabolic risk. **Circulation research**, v. 126, n. 11, p. 1646, 5 maio 2020.

HEIDINGER, B. A. *et al.* No association between dopaminergic polymorphisms and response to treatment of binge-eating disorder. **Gene**, v. 781, p. 145538, 20 maio 2021.

HESHMATI, M.; RUSSO, S. J. Anhedonia and the Brain Reward Circuitry in Depression. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 2, n. 3, p. 146–153, 12 set. 2015.

HEYMSFIELD, S. B. *et al.* Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. **JAMA**, v. 282, n. 16, p. 1568–1575, 27 out. 1999.

HIDALGO VIRA, N. *et al.* No association of the dopamine D2 receptor genetic bilocus score (rs1800497/rs1799732) on food addiction and food reinforcement in Chilean adults. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 17, 2023

HILL, J. H.; SOLT, C.; FOSTER, M. T. Obesity associated disease risk: The role of inherent differences and location of adipose depots. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 33, n. 2, 1 fev. 2018.

HIRSCH, J.; BATCHELOR, B. Adipose tissue cellularity in human obesity. **Clinics in endocrinology and metabolism**, v. 5, n. 2, p. 299–311, 1976.

HOENICKA, J. *et al.* The ANKK1 Gene Associated with Addictions Is Expressed in Astroglial Cells and Upregulated by Apomorphine. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 1, p. 3–11, 1 jan. 2010.

HOSAKA, S. *et al.* Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activation Suppresses High Fat Diet-Induced Weight Gain via Alleviation of Hypothalamic Leptin Resistance. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 24 jun. 2020.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 14 dez. 2006.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 9 fev. 2017.

HUNMA, S. *et al.* Body composition-derived BMI cut-offs for overweight and obesity in Indians and Creoles of Mauritius: comparison with Caucasians. **International Journal of Obesity** (2005), v. 40, n. 12, p. 1906, 1 dez. 2016.

HUVENNE, H. *et al.* Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. **Obesity Facts**, v. 9, n. 3, p. 158, 1 jun. 2016.

IATRIDI, V. *et al.* Effects of Sweet-Liking on Body Composition Depend on Age and Lifestyle: A Challenge to the Simple Sweet-Liking—Obesity Hypothesis. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 1–21, 1 set. 2020.

IATRIDI, V.; HAYES, J. E.; YEOMANS, M. R. Quantifying Sweet Taste Liker Phenotypes: Time for Some Consistency in the Classification Criteria. **Nutrients**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2019.

IOFRIDA, C.; PALUMBO, S.; PELLEGRINI, S. Molecular genetics and antisocial behavior: Where do we stand? **Experimental Biology and Medicine**, v. 239, n. 11, p. 1514–1523, 12 nov. 2014.

ISTVAN J ZAVELA K. WEIDNER G. Body weight and psychological distress in NHANES I. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 16, p. 999–1003, 1992.

JENEI-LANZL, Z. *et al.* Anti-inflammatory effects of cell-based therapy with tyrosine hydroxylase-positive catecholaminergic cells in experimental arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 2, p. 444–451, 1 fev. 2015.

JEONG, S.; PFEIFER, K. Shifting insulator boundaries. **Nature Genetics** 2004 36:10, v. 36, n. 10, p. 1036–1037, out. 2004.

JOCHAM, G. *et al.* Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 12, p. 3695–3704, 25 mar. 2009.

JOHNSON, P. R.; HIRSCH, J. Cellularity of adipose depots in six strains of genetically obese mice. **Journal Lipid Research**, v. 13, p. 2–11, 1972.

JONES, S. R. *et al.* Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 7, p. 4029–4034, 31 mar. 1998.

JORDAN, J. *et al.* Catechol-o-methyltransferase and blood pressure in humans. **Circulation**, v. 106, n. 4, p. 460–465, 23 jul. 2002.

KAUR, Y. *et al.* A systematic review of genetic syndromes with obesity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 6, p. 603–634, 1 jun. 2017.

KEDIA-MEHTA, N. *et al.* Cytokine-induced natural killer cell training is dependent on cellular metabolism and is defective in obesity. **Blood Advances**, v. 5, n. 21, p. 4447, 11 nov. 2021.

KENNY, P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. **Neuron**, v. 69, n. 4, p. 664–679, 24 fev. 2011.

KESSLER, R. M. *et al.* Changes in dopamine release and dopamine D2/3 receptor levels with the development of mild obesity. **Synapse** (New York, N.Y.), v. 68, n. 7, p. 317–320, 2014.

KHERA, A. V. *et al.* Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. **Cell**, v. 177, n. 3, p. 587- 596.e9, 18 abr. 2019.

KLEIN, T. A. *et al.* Genetically determined differences in learning from errors. **Science** (New York, N.Y.), v. 318, n. 5856, p. 1642–1645, 7 dez. 2007.

KOOB, G. F.; SANNA, P. P.; BLOOM, F. E. Neuroscience of Addiction. **Neuron**, v. 21, n. 3, p. 467–476, 1 set. 1998.

KOVES, I. H.; ROTH, C. Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 85, n. 6, p. 478–485, 1 jun. 2018.

KRING, S. I. I. *et al.* Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes. **PloS one**, v. 4, n. 8, 19 ago. 2009.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, n. 7215, p. 894–902, 16 out. 2008.

KRISTENSEN, A. S. *et al.* SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 3, p. 585–640, set. 2011.

KURIYAN, R. Body composition techniques. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 148, n. 5, p. 648, 1 nov. 2018.

KUZNETSOV, A. *et al.* Genetic Contributors to PTSD: the Role of SNVs, Gene Interactions and Haplotypes for Developing PTSD Prevention Measures. A Comprehensive Review. **Psychiatria Danubina**, v. 35, n. Suppl 2, p. 141–149, out. 2023.

LACHMAN, H. M. *et al.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. **Pharmacogenetics**, v. 6, n. 3, p. 243–250, 1996.

LANG, A. E.; LOZANO, A. M. Parkinson's disease. Second of two parts. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 16, p. 1130–43, 15 out. 1998.

LAVIE, C. J. *et al.* Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 13, p. 1506–1531, 25 set. 2018.

LAVIE, C. J. *et al.* Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. **Circulation Research**, v. 124, n. 5, p. 799–815, 1 mar. 2019.

LEE, M.-J.; WU, Y.; FRIED, S. K. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n. 1, p. 1–11, fev. 2013.

LEE, S. *et al.* Valproate Alters Dopamine Signaling in Association with Induction of Par-4 Protein Expression. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. 45618, 24 set. 2012.

LEITE, F.; RIBEIRO, L. Dopaminergic Pathways in Obesity-Associated Inflammation. **Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**, v. 15, n. 1, p. 93–113, 1 mar. 2020.

LERNER, T. N.; HOLLOWAY, A. L.; SEILER, J. L. Dopamine, Updated: Reward Prediction Error and Beyond. **Current opinion in neurobiology**, v. 67, p. 123, 1 abr. 2021.

LEVINE, J. A.; KOTZ, C. M. NEAT – non-exercise activity thermogenesis – egocentric & geocentric environmental factors vs. biological regulation. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 184, n. 4, p. 309–318, 1 ago. 2005.

LIDELL, M. E. *et al.* Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 631–634, 21 maio 2013.

LIN, C. H. *et al.* Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with cognitive decline in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 50, p. 48–53, 1 maio 2018.

LIU, R.; NIKOLAJCZYK, B. S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. JULY, p. 1587, 2019.

LUPPINO, F. S. *et al.* Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220–229, 1 mar. 2010.

MA, L. J. *et al.* Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. **Diabetes**, v. 53, n. 2, p. 336–346, fev. 2004.

MA, Y. *et al.* Updated Findings of the Association and Functional Studies of DRD2/ANKK1 Variants with Addictions. **Molecular Neurobiology**, v. 51, n. 1, p. 281–299, 1 fev. 2015.

MAGHRAOUI, A. EL *et al.* Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, n. 1, 10 dez. 2014.

MALOMO, K.; NTLHOLANG, O. The evolution of obesity: from evolutionary advantage to a disease. **Biomedical Research and Clinical Practice**, v. 3, n. 2, 2018.

MANNAN, M. *et al.* Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. **PloS one**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2016a.

MANNAN, M. *et al.* Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. **Asian journal of psychiatry**, v. 21, p. 51–66, 1 jun. 2016b.

MANTOVANI, R. M. *et al.* Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 24, n. 5–6, p. 361–367, 1 jun. 2011.

MARKHAM, A. Setmelanotide: First Approval. **Drugs**, v. 81, n. 3, p. 397–403, 1 fev. 2021.

MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade Genetics of obesity| 327 **Rev. Nutr.** [s.l: s.n.].

MASTROENI, D. *et al.* Microglial responses to dopamine in a cell culture model of Parkinson's disease. **Neurobiology of aging**, v. 30, n. 11, p. 1805, nov. 2009.

MASUDA, M.; TSUNODA, M.; IMAI, K. Low catechol-O-methyltransferase activity in the brain and blood pressure regulation. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 29, n. 2, p. 202–205, 2006.

MAZEI-ROBISON, M. S. *et al.* Anomalous Dopamine Release Associated with a Human Dopamine Transporter Coding Variant. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 28, p. 7040, 7 jul. 2008.

MAZZONE, C. M. *et al.* High fat food biases hypothalamic and mesolimbic expression of consummatory drives. **Nature neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 1253, 1 out. 2020.

MCCAFFERTY, B. J.; HILL, J. O.; GUNN, A. J. Obesity: Scope, Lifestyle Interventions, and Medical Management. **Techniques in Vascular and Interventional Radiology**, v. 23, n. 1, 1 mar. 2020.

MCKENNA, F. *et al.* Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: A flow cytometric study. **Journal of Neuroimmunology**, v. 132, n. 1–2, p. 34–40, nov. 2002.

MELO-FELIPPE, F. B. *et al.* Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms in Specific Obsessive-Compulsive Disorder Patients' Subgroups. **Journal of molecular neuroscience : MN**, v. 58, n. 1, p. 129–136, 1 jan. 2016.

METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY. New weight standards for men and women. **Statistical Bulletin**, v. 40, p. 1–4, 1959.

METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY. Metropolitan height and weight tables. **Statistical Bulletin**, v. 64, p. 1–19, 1983.

MILLINGTON, G. W. M. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. **Nutrition & Metabolism**, v. 4, p. 18, 2007.

MISHRA, A.; SINGH, S.; SHUKLA, S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. **Journal of Experimental Neuroscience**, v. 12, 31 maio 2018.

MIYAZAKI, I. *et al.* Direct evidence for expression of dopamine receptors in astrocytes from basal ganglia. **Brain research**, v. 1029, n. 1, p. 120–123, 10 dez. 2004.

MOON, B. *et al.* Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 285, n. 1, 1 jul. 2003.

MOORE, S. R.; DEPUE, R. A. Neurobehavioral foundation of environmental reactivity. **Psychological bulletin**, v. 142, n. 2, p. 107–164, 1 fev. 2016.

MORADI, M. *et al.* Association between overweight/obesity with depression, anxiety, low self-esteem, and body dissatisfaction in children and adolescents: a

systematic review and meta-analysis of observational studies. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 62, n. 2, p. 555–570, 2022.

MORTON, L. M. *et al.* DRD2 genetic variation in relation to smoking and obesity in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 16, n. 12, p. 901–910, dez. 2006.

MOYER, R. A. *et al.* Intronic Polymorphisms Affecting Alternative Splicing of Human Dopamine D2 Receptor Are Associated with Cocaine Abuse. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 4, p. 753, mar. 2011.

MYÖHÄNEN, T. T.; SCHENDZIELORZ, N.; MÄNNISTÖ, P. T. Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. **Journal of neurochemistry**, v. 113, n. 6, p. 1632–1643, jun. 2010.

NARAYANASWAMI, V. *et al.* Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. **International journal of obesity (2005)**, v. 37, n. 8, p. 1095–1103, ago. 2013.

NASSIMA B.; SOUHEYLA B. Reward and punishment processing in depression. **Int J Humanit Soc Sci Educ**, v. 1, p. 63–68, 2014.

NEAG, E. J.; SMITH, T. J. 2021 Update on Thyroid-Associated Ophthalmopathy. **Journal of endocrinological investigation**, v. 45, n. 2, p. 235, 1 fev. 2022.

NEED, A. C. *et al.* Obesity is Associated with Genetic Variants That Alter Dopamine Availability. **Annals of Human Genetics**, v. 70, n. 3, p. 293–303, 1 maio 2006.

NEELAND, I. J. *et al.* Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. **The Lancet Diabetes and Endocrinology** **Lancet Publishing Group**, , 1 set. 2019.

NEELAND, I. J.; POIRIER, P.; DESPRÉS, J. P. The Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. **Circulation**, v. 137, n. 13, p. 1391, 3 mar. 2018.

NESTLER, E. J. Role of the Brain's Reward Circuitry in Depression: Transcriptional Mechanisms. **International review of neurobiology**, v. 124, p. 151, 2015.

NEVILLE, M. J.; JOHNSTONE, E. C.; WALTON, R. T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. **Human mutation**, v. 23, n. 6, p. 540–545, maio 2004.

NG, J. *et al.* Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. **Nature reviews. Neurology**, v. 11, n. 10, p. 567–584, 1 out. 2015.

NOBLE, E. P. *et al.* Allelic Association of the D2 Dopamine Receptor Gene With Receptor-Binding Characteristics in Alcoholism or Gene ism. **Archives of General Psychiatry**, v. 48, n. 7, p. 648–654, 1 jul. 1991.

NOBLE EP, G. L. F. J. R. T. W. JC. D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. **Am J Med Genet**, v. 2, n. 74, p. 162–6, abr. 1997.

NOBLE EP, N. R. R. T. S. K. B. M. N. L. *ET AL.* Allelic association of the human dopamine D2 receptor gene with obesity. **Int J Eating Disorder**, v. 15, p. 205–217, 1994.

OBRADOVIC, M. *et al.* Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 18 maio 2021.

OBREGÓN, A. M.; VALLADARES, M.; GOLDFIELD, G. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism and eating behavior in Chilean children. **Nutrition**, v. 35, p. 139–145, 1 mar. 2017.

OGRODNIK, M. *et al.* Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. **Cell metabolism**, v. 29, n. 5, p. 1233, 7 maio 2019.

OHLSON, L. O. *et al.* The Influence of Body Fat Distribution on the Incidence of Diabetes Mellitus: 13.5 Years of Follow-up of the Participants in the Study of Men Born in 1913. **Diabetes**, v. 34, n. 10, p. 1055–1058, 1 out. 1985.

O'NEIL, P. M. *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 637–649, 25 ago. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Ficha informativa: obesidade e sobrepeso.**

OUSSAADA, S. M. *et al.* The pathogenesis of obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 26–36, 1 mar. 2019.

PAAJANEN, T. A. *et al.* Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 31, n. 14, p. 1802–1809, 1 jul. 2010.

PALACIOS, A. *et al.* Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. **European Psychiatry**, v. 54, p. 59–64, 1 out. 2018.

PALAVICINI, J. P. *et al.* The Insulin-Sensitizer Pioglitazone Remodels Adipose Tissue Phospholipids in Humans. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 784391, 2 dez. 2021.

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. The sexual dimorphism of obesity. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 0, p. 113, 2 fev. 2015.

PAOLACCI, S. *et al.* Mendelian non-syndromic obesity. **Acta Bio Medica : Atenei Parmensis**, v. 90, n. Suppl 10, p. 87, 2 out. 2019.

PARARASA, C.; BAILEY, C. J.; GRIFFITHS, H. R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. **Biogerontology**, v. 16, n. 2, p. 235–248, 4 abr. 2015.

PARAVATI, S.; ROSANI, A.; WARRINGTON, S. J. **Physiology, Catecholamines**. StatPearls, 24 out. 2022

PASSAMONTI, L. *et al.* Personality Predicts the Brain's Response to Viewing Appetizing Foods: The Neural Basis of a Risk Factor for Overeating. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 1, p. 43, 1 jan. 2009.

PAVLOV, K. A.; CHISTIYAKOV, D. A.; CHEKHONIN, V. P. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. **Journal of Applied Genetics**, fev. 2012.

PÉREZ, L. M. *et al.* 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 12, p. 3187–3207, 15 jun. 2016.

PETROVICH, G. D.; HOLLAND, P. C.; GALLAGHER, M. Amygdalar and Prefrontal Pathways to the Lateral Hypothalamus Are Activated by a Learned Cue That Stimulates Eating. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 36, p. 8295, 9 set. 2005.

PICHÉ, M. E.; TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. **Circulation research**, v. 126, n. 11, p. 1477–1500, 22 maio 2020.

PONCE, G. *et al.* The Addiction-Related Gene Ankk1 is Oppositely Regulated by D1R- and D2R-Like Dopamine Receptors. **Neurotoxicity Research**, v. 29, n. 3, p. 345–350, 1 abr. 2016.

PRATT, L. A.; BRODY, D. J. Depression and Obesity in the U.S. Adult Household Population, 2005–2010. **NCHS Data Brief**, v. 167, p. 1–8, 2014.

PROSERPIO, C. *et al.* **Reduced taste responsiveness and increased food neophobia characterize obese adults** 1. [s.l.: s.n.].

REYES-FARIAS, M. *et al.* White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. **Biochemical Pharmacology**, v. 192, p. 114723, 1 out. 2021.

RIBEIRO, C. *et al.* Association of p.Val158Met COMT polymorphism with paranoid ideation in drug addicts. **International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health**, n. 4(Suppl. 3), p. S12, 15 nov. 2017.

RIDDERSTRÅLE, M. *et al.* Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 2, n. 9, p. 691–700, 1 set. 2014.

RIVERA-IÑIGUEZ, I. *et al.* DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. **Eating and Weight Disorders**, v. 24, n. 5, p. 835–844, 1 out. 2019.

ROHDE, K. *et al.* Genetics and epigenetics in obesity. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 92, p. 37–50, 1 mar. 2019.

ROLLS, E. T. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. **Acta physiologica Hungarica**, v. 95, n. 2, p. 131–164, jun. 2008.

ROMACHO, T. *et al.* Adipose tissue and its role in organ crosstalk. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 4, p. 733–753, abr. 2014.

ROSS, R. *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 16, n. 3, p. 177, 1 mar. 2020.

RUBIE, C. *et al.* The human dopamine transporter gene: the 5-flanking region reveals five diallelic polymorphic sites in a Caucasian population sample. **Neuroscience Letters**, v. 297, n. 2, p. 125–128, 12 jan. 2001.

SACCHETTI, P. *et al.* Characterization of the 5-flanking region of the human dopamine transporter gene. **Molecular Brain Research**, v. 74, n. 1–2, p. 167–174, 10 dez. 1999.

SALTIEL, A. R.; OLEFSKY, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 1, 1 jan. 2017.

SARDAHAEI, F. S. *et al.* Effects of single genetic variants and polygenic obesity risk scores on disordered eating in adolescents - The HUNT study. **Appetite**, v. 118, p. 8–16, 1 nov. 2017.

SCHÄFER, K. *et al.* Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic

ob/ob mice. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 10, p. 1840–1842, ago. 2001.

SCHMACK, K. *et al.* Linking unfounded beliefs to genetic dopamine availability. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, n. SEPTEMBER, p. 521, 30 set. 2015.

SCHMIDT, L.; SODER, T. F.; BENETTI, F. **Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis**. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 23, n. 2, 16 maio 2019.

SCHWARTZ H. **Never Satisfied: A Cultural History of Diets, Fantasies, and Fat**. The Free Press ed. New York, NY, USA: : [s.n.].

SCOTT, K. M. *et al.* Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. **International journal of obesity (2005)**, v. 32, n. 1, p. 192–200, 12 jan. 2008.

SHARMA, S. *et al.* Current Mechanistic and Pharmacodynamic Understanding of Melanocortin-4 Receptor Activation. **Molecules**, v. 24, n. 10, 16 maio 2019.

SHARRETT, J. *et al.* Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 11, p. 1000–1002, 10 set. 2020.

SHOOK, R. P. *et al.* Low levels of physical activity are associated with dysregulation of energy intake and fat mass gain over 1 year. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1332, 1 dez. 2015.

SHUKLA, A. A. *et al.* COMT val158met polymorphism and molecular alterations in the human dorsolateral prefrontal cortex: differences in controls and in schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 173, n. 1–2, p. 94, 1 maio 2016.

SINGH, A. *et al.* Elevated Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity, Factor VII, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Childhood Obesity: Evidence of a Procoagulant State. **British Journal of Haematology**, v. 158, n. 4, p. 523, ago. 2012.

SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes Rendus - BiologiesElsevier Masson SAS**, 1 fev. 2017.

SINGLETON, C. *et al.* Depression Partially Mediates the Association Between Binge Eating Disorder and Health-Related Quality of Life. **Frontiers in psychology**, v. 10, n. FEB, 2019.

SKRYPNIK, D. *et al.* Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity. **Obesity Facts**, v. 8, n. 3, p. 175, 22 jul. 2015.

SMALL, D. M.; JONES-GOTMAN, M.; DAGHER, A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. **NeuroImage**, v. 19, n. 4, p. 1709–1715, 1 ago. 2003.

SPERANDIO, N.; PRIORE, S. E. Inquéritos antropométricos e alimentares na população Brasileira: Importante fonte de dados para o desenvolvimento de pesquisas. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 2, p. 499–508, 2017.

STEWART, S. H. *et al.* COMT genotype influences the effect of alcohol on blood pressure: results from the COMBINE study. **American journal of hypertension**, v. 22, n. 1, p. 87–91, jan. 2009.

STICE, E. *et al.* Relation Between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by Taq IA A1 Allele. **Science**, v. 322, n. 5900, p. 449–452, 17 out. 2008.

STICE, E.; BURGER, K. Neural Vulnerability Factors for Obesity. **Clinical psychology review**, v. 68, p. 38, 1 mar. 2019.

STICE, E.; YOKUM, S. Neural Vulnerability Factors that Increase Risk for Future Weight Gain. **Psychological bulletin**, v. 142, n. 5, p. 447, 2016.

STIEBER, C. *et al.* Human Perivascular Adipose Tissue as a Regulator of the Vascular Microenvironment and Diseases of the Coronary Artery and Aorta. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 3, n. 4, p. 10–15, 1 maio 2019.

SUGERMAN, H. *et al.* Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. **Journal of Internal Medicine**, v. 241, n. 1, p. 71–79, 1 jan. 1997.

SVENSSON, P. A. *et al.* Alcohol consumption and alcohol problems after bariatric surgery in the swedish obese subjects study. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. 2444–2451, 1 dez. 2013.

TACELOSKY, D. M. *et al.* Low Expression of D2R and Wntless Correlates with High Motivation for Heroin. **Behavioral neuroscience**, v. 129, n. 6, p. 744, 1 dez. 2015.

TAN, C. *et al.* Recent Advances in In Vivo Neurochemical Monitoring. **Micromachines**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2021.

THANARAJAH, S. E. *et al.* Food Intake Recruits Orosensory and Post-ingestive Dopaminergic Circuits to Affect Eating Desire in Humans. **Cell metabolism**, v. 29, n. 3, p. 695- 706.e4, 5 mar. 2019.

TORRES, G. E. *et al.* Effect of torsinA on membrane proteins reveals a loss of function and a dominant-negative phenotype of the dystonia-associated DeltaE-torsinA mutant. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15650–15655, 2 nov. 2004.

TRIPATHI, D. *et al.* Resistin in metabolism, inflammation, and disease. **The FEBS journal**, v. 287, n. 15, p. 3141–3149, 1 ago. 2020.

TSCHONER, A. *et al.* Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD**, v. 22, n. 4, p. 340–346, abr. 2012.

TWOROGER, S. S. *et al.* The effect of CYP19 and COMT polymorphisms on exercise-induced fat loss in postmenopausal women. **Obesity research**, v. 12, n. 6, p. 972–981, 2004.

VAN DE GIESSEN, E. *et al.* High fat/carbohydrate ratio but not total energy intake induces lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in diet-induced obesity. **International journal of obesity (2005)**, v. 37, n. 5, p. 754–757, maio 2013.

VAN DE GIESSEN, E. M. *et al.* Striatal Dopamine Transporter Availability Associated with Polymorphisms in the Dopamine Transporter Gene SLC6A3. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 1, p. 45–52, 1 jan. 2009.

VAUGHAN, R. A.; FOSTER, J. D. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 9, p. 489–496, set. 2013.

VERBEKEN, S. *et al.* How is reward sensitivity related to bodyweight in children? **Appetite**, v. 58, n. 2, p. 478–483, abr. 2012.

VERECZKEI, A. *et al.* Multivariate Analysis of Dopaminergic Gene Variants as Risk Factors of Heroin Dependence. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 28 jun. 2013.

VIRTANEN, K. A. *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 15, p. 1518–1525, 9 abr. 2009.

VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; BALER, R. D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. **Trends in cognitive sciences**, v. 15, n. 1, p. 37–46, jan. 2011.

VRIEZE, E. *et al.* Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 7, p. 639–645, 1 abr. 2013.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annual review of pathology**, v. 2, p. 31–56, 2007.

WANG, G.-J. *et al.* Brain dopamine and obesity. **The Lancet**, v. 357, n. 9253, p. 354–357, 3 fev. 2001.

WANG, X. *et al.* Dopamine D2 receptor upregulates leptin and IL-6 in adipocytes. **Journal of lipid research**, v. 59, n. 4, p. 607–614, 2018.

WARD, L. D.; KELLIS, M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. Database issue, p. D930, jan. 2012.

WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022. 2022.

WISE, R. A. Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 5, n. 1, p. 39–53, 1982.

WISE, R. A. Dopamine, learning and motivation. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 5, n. 6, p. 483–494, 2004.

WISE, R. A. Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 361, n. 1471, p. 1149–1158, 29 jul. 2006.

WITHROW, D.; ALTER, D. A. The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity. **Obesity Reviews**, fev. 2011.

XIA, G. *et al.* Reciprocal control of obesity and anxiety–depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit. **Molecular Psychiatry** 2021 26:7, v. 26, n. 7, p. 2837–2853, 26 mar. 2021.

YANNAKOULIA, M. *et al.* Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. **Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 92, p. 153–162, 1 mar. 2019.

YAVICH, L. *et al.* Site-Specific Role of Catechol-O-Methyltransferase in Dopamine Overflow within Prefrontal Cortex and Dorsal Striatum. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 38, p. 10196, 9 set. 2007.

ZALD, D. H. *et al.* Midbrain Dopamine Receptor Availability Is Inversely Associated with Novelty-Seeking Traits in Humans. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 53, p. 14372, 12 dez. 2008.

ZHANG, F. *et al.* An Adipose Tissue Atlas: An Image Guided Identification of Human-like BAT and Beige Depots in Rodents. **Cell metabolism**, v. 27, n. 1, p. 252, 1 jan. 2018.

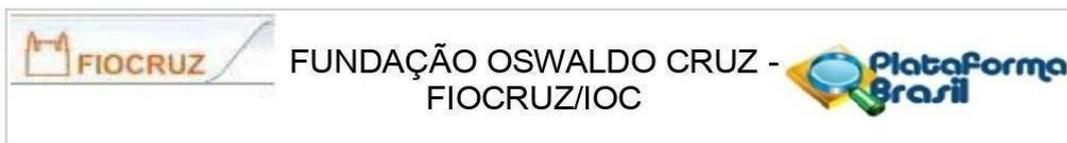
ZHANG, Y. *et al.* Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 51, p. 20552, 12 dez. 2007.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–370, 1983.

ZWICK, R. K. *et al.* Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. **Cell metabolism**, v. 27, n. 1, p. 68, 1 jan. 2018.

8 ANEXOS

8.1 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA FUNDAÇÃO OSWALDOCRUZ - FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS COM O DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO 2, OBESIDADE E MORBIDADES CORRELACIONADAS.

Pesquisador: Giselda Maria Kalil de Cabello

Área Temática: Área 1. Genética Humana.

(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 2

CAAE: 09225113.0.0000.5248

Instituição Proponente: Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC

Patrocinador Principal: Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 346.634

Data da Relatoria: 15/07/2013

Apresentação do Projeto:

Baseado-se no atual conhecimento da patogênese e da genética moduladora da obesidade, depressão e síndrome metabólica, os pesquisadores no presente estudo pretendem analisar uma variedade de polimorfismos em genes candidatos e/ou moduladores destas patologias. O estudo também pretende realizar a análise sérica dos produtos destes genes com a finalidade de averiguar a correlação genótipo/fenótipo. Uma vez que estas patologias são multifatoriais, a identificação de fatores genéticos podem ajudar na melhor compreensão da patogênese, permitindo futuramente desenvolver um perfil de risco para doenças, como as cardiovasculares, a diabetes mellitus tipo II, a obesidade mórbida e problemas decorrentes como a depressão. Além disto, a descoberta de mutações que determinam o fenótipo do indivíduo é uma premissa fundamental da pesquisa genética, uma vez que o grande progresso na compreensão das patogêneses tem permitido diversas oportunidades terapêuticas. Trata-se de um projeto nacional, onde serão estudados 600 voluntários maiores de 18 anos e de ambos os sexos (casos: 200 indivíduos com síndrome metabólica, 200 indivíduos com obesidade mórbida e como controles: 200 indivíduos saudáveis). A seleção se dará por meio de entrevistas, realizadas pelos membros da

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-4815

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 346.634

equipe de pesquisa, e exames clínicos realizados pelos médicos colaboradores responsáveis pelo acompanhamento clínico dos casos. Farão parte do projeto as seguintes Instituições: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro ea ONG Grupo de Resgate a Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO). O projeto será desenvolvido no Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz em colaboração com o Laboratório de Imunofarmacologia/IOC/Fiocruz. O estudo está sob a coordenação da Dra. Giselda Maria Kalil de Cabello do Laboratório de Genética Humana/IOC. Serão utilizadas no estudo amostras de DNA, extraído de leucócitos de sangue periférico, provenientes de pacientes que preencham os critérios clínicos de obesidade mórbida e/ou pelo menos três dos cinco critérios da síndrome metabólica e como controle - voluntários saudáveis que não apresentem os sintomas clínicos relacionados. As amostras de DNA serão estocadas para a pesquisa por um prazo mínimo de dez (10) anos e armazenados no Laboratório de Genética Humana (LGH-IOC). Tanto as amostras de sangue e DNA derivado delas, quanto respectivas fichas de dados clínicos serão armazenadas e constituirão: a) um Bancode material biológico e b) de um banco de informação epidemiológico-molecular que ficarão sob a responsabilidade do Laboratório de Genética Humana do Instituto Oswaldo Cruz-FIOCRUZ enquanto durar a pesquisa e não será utilizado para nenhum outro fim. Os pesquisadores informaram que o tamanho amostral será aleatório, por se tratar de um estudo pioneiro e não existirem dados populacionais das frequências dos genes candidatos que serão estudados. Este estudo piloto poderá fornecer subsídios para que possamos dimensionar o tamanho amostral exato para análises futuras. As análises, dos resultados obtidos com o estudo, serão efetuadas com o auxílio de diversos programas estatísticos (SPSS, STATA, PHASE, ARLEQUIN, POWER MARKER, entre outros). Foram anexadas as seguintes declarações: Termo de compromisso dos principais investigadores em que declaram que irão cumprir os termos da Res. CNS 196/96; Termo de compromisso de anuência da Instituição colaboradora; Folha de Rosto; TCLE, Projeto Completo e carta ponto a ponto da pesquisadora responsável.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo visa realizar, de forma progressiva, uma análise de polimorfismos relacionados ao desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica, a fim de definir os perfis de risco para a evolução de patologias responsáveis por uma alta taxa de mortalidade e morbidade.

Objetivos Secundários:

1- Descrever a distribuição das frequências alélicas e genotípicas de polimorfismos de genes

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 346.634

conhecidos em uma amostra de pacientes com síndrome metabólica, pacientes com obesidade mórbida e em voluntários saudáveis;

2- Realizar o rastreamento de novos polimorfismos em genes que contribuem para a regulação do balanço energético, marcadores de inflamação e regulação do metabolismo de lipídios e glicose nas mesmas amostras;

3-Determinar uma possível associação dos polimorfismos estudados com o desenvolvimento da Síndrome metabólica, obesidade e obesidade mórbida, bem como o potencial risco entre obesidade e depressão;

4- Realizar análise sérica dos produtos de genes estudados, e mediadores pró e anti-inflamatórios;

5- Estudar a correlação genótipo-fenótipo;

6- Analisar uma possível associação entre os dados clínicos, tais como, os níveis da glicose, triglicerídeos, pressão sanguínea, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, HDL colesterol e diversos testes bioquímicos adicionais com os genótipos caracterizados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

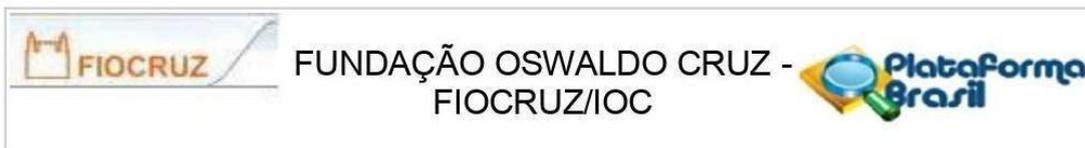
Riscos:

A pesquisa não oferece risco, a não ser o decorrente a coleta de sangue. Uma vez que, no estudo em si, nenhum tratamento ou a interrupção de tratamento que já venha sendo realizado será alterado.

Benefícios:

Quanto aos benefícios, o estudo analisará polimorfismos em genes que podem afetar a predisposição dos indivíduos a desenvolver SM, diabetes tipo 2 e obesidade, bem como patologias relacionadas a ela, como a depressão. Uma vez que essas patologias são multifatoriais, a identificação de fatores genéticos pode ajudar na melhor compreensão da patogênese, permitindo futuramente desenvolver um perfil de risco para doenças mais graves. Além disso, a descoberta de mutações que determinam o fenótipo do indivíduo é uma premissa fundamental da pesquisa genética, uma vez que o grande progresso na compreensão das patogêneses tem permitido diversas oportunidades terapêuticas. Portanto, a atual abordagem terapêutica implica em conhecer e compreender o genótipo do paciente e o defeito molecular consequente permitindo desta forma o uso apropriado de uma medicina personalizada.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfioacruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 346.634

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é pertinente e tem valor científico. A metodologia está adequada aos objetivos apresentado. Nessa segunda versão do projeto, a pesquisadora responsável incluiu os documentos solicitados no primeiro parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Com base nas diretrizes éticas para pesquisas com seres humanos, expressas na Resolução CNS 466/2012, todos os documentos obrigatórios foram anexados.

Recomendações:

Dra Giselda Maria Kalil de Cabello esclareceu quem é o responsável pelo projeto, sendo ela a pesquisadora responsável e o Dr Pedro H. Cabello o coordenador de todos os projetos do laboratório diante das agencias de fomento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto..

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

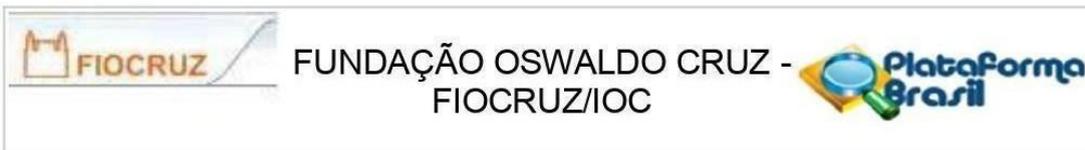
Nenhuma pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser iniciada sem o parecer final do CEP Fiocruz-IOC e/ou da CONEP quando for este o caso.

Apresentar relatórios parciais (anuais) e relatório final do projeto de pesquisa é responsabilidade indelegável do pesquisador principal.

Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à apreciação do CEP Fiocruz/IOC.

O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 346.634

O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

RIO DE JANEIRO, 01 de Agosto de 2013

Assinador por:
José Henrique da Silva Pilotto
(Coordenador)

Endereço: Av. Brasil 4036, Sala 705 (Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-4815 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

8.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado participante,

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa sobre “Obesidade grave: caracterização epidemiológica, fenotípica, genética e do perfil inflamatório”, desenvolvida pelo Dr. João Regis Ivar Carneiro, Professor Adjunto da Universidade do Federal do Rio de Janeiro. O objetivo principal do estudo é analisar fatores genéticos e inflamatórios que possam levar ou contribuir para o desenvolvimento de obesidade, bem como de doenças associadas (hipertensão, síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2), visando aumentar o entendimento sobre estas doenças. O convite a sua participação se deve ao diagnóstico clínico de obesidade (Índice de Massa Corpórea [IMC] maior que 35 kg/m²) ou eutrófico (peso normal) (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²). Sua participação no projeto é inteiramente voluntária, ou seja, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como se retirar do mesmo a qualquer momento. Você não será penalizado(a) de nenhuma maneira caso decida não consentir ou desistir de sua participação, não sofrendo nenhum tipo de penalidade referente ao seu atendimento clínico, acesso a tratamentos disponíveis, ou acesso a qualquer outro tipo de atividade assistencial e/ou de pesquisa que por ventura possam existir no futuro. No entanto, a sua participação neste estudo é muito importante para a execução da pesquisa. Gostaríamos de destacar que todas as informações obtidas serão confidenciais, identificadas por números (códigos), garantindo o anonimato. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins científicos e serão armazenadas com segurança, sendo acessível apenas para os pesquisadores envolvidos no projeto, que se comprometeram com o dever de sigilo e confidencialidade e não farão uso destas informações para outras finalidades. A sua participação consistirá em responder perguntas de um questionário ao entrevistador do projeto, no qual será perguntado sobre informações clínicas, pessoais e sobre o histórico de obesidade e outras doenças associadas a esta. Em seguida, você fará um exame clínico, coletaremos informações sobre o seu peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço, e iremos aferir a pressão arterial sanguínea. Para finalizar, será coletada uma amostra de sangue periférico (20 mL) para que possamos realizar a análise bioquímica (glicemia, proteína C reativa, hemoglobina glicada e perfil lipídico), a análise de hormônios e o estudo genético. O tempo de duração do exame completo

Rubrica participante	Rubrica pesquisador
----------------------	---------------------



UFRJ

será de aproximadamente uma (1) hora, sendo aproximadamente trinta (30) minutos para o questionário. Caso você tenha alguma dúvida ou queira mais informações sobre a sua participação e/ou a pesquisa, poderá solicitar a qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, através dos meios de contato explicitados neste TCLE. Não haverá qualquer pagamento pela participação, o meio de transporte e/ou alimentação; e todos os procedimentos serão inteiramente gratuitos. Além disso, também não haverá ressarcimento com os gastos de transporte e/ou alimentação durante o período de participação na coleta de materiais e informações. No entanto, se houver algum dano, comprovadamente decorrente da presente pesquisa, você terá direito à indenização, através das vias judiciais, como dispõem o Código Civil, o Código de Processo Civil, na Resolução nº 466/2012 e na Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). As suas informações obtidas durante a entrevista serão armazenadas em arquivos digitais, mas somente terão acesso os pesquisadores envolvidos no projeto. A amostra de material biológico (sangue) será estocada na forma de DNA e soro, fazendo parte de um banco de dados identificados por códigos específicos que garantirão o sigilo e a confidencialidade das informações. Ao final da pesquisa todo material será mantido permanentemente em um banco de dados de pesquisa, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador, para utilização em pesquisas futuras, sendo necessário, para isso, novo contato para que você forneça seu consentimento específico para a nova pesquisa. O benefício direto relacionado à sua colaboração nesta pesquisa é devido à identificação de alterações no DNA (variantes genéticas) que possam afetar a predisposição de desenvolver a obesidade e/ou comorbidades (síndrome metabólica, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2), bem como uma melhor compreensão do perfil inflamatório e bioquímico. Os riscos envolvidos na pesquisa são todos aqueles relacionados à obtenção dos dados, tais como desconforto durante a entrevista ou durante a avaliação da composição corporal e pressórica. Além disso, será coletada uma amostra de sangue periférico (20 mL) ou de saliva (5 mL) que pode oferecer o risco relacionado à retirada rotineira de sangue (vermelhidão do local) ou desconforto pela coleta da saliva. No entanto, nenhum tratamento ou a interrupção de tratamento que já venha sendo realizado será alterado. Com relação aos resultados obtidos no estudo, estes serão apresentados em forma de palestras a todos os participantes, porém asseguramos que todas as informações obtidas serão identificadas por números, garantindo o



UFRJ

anonimato. Este TCLE é confeccionado em duas vias de igual teor, sendo uma para você (participante) e outra para o pesquisador. Pedimos que todas as páginas sejam rubricadas por você e pelo pesquisador do projeto (ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade - entrevistador), com ambas as assinaturas na última página. Em caso de dúvidas, maiores informações ou se julgar necessário contatar a qualquer momento o pesquisador **João Regis Ivar Carneiro** (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, 25 -Centro de Nutrologia – Cidade Universitária. Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21941-913/ e-mail: endoregis.carneiro@gmail.com). Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto, de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade. Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos HUCFF/UFRJ (email: cep@hucff.ufrj.br / telefone: 3938 -2480).

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa intitulada “Obesidade grave: caracterização epidemiológica, fenotípica, genética e do perfil inflamatório” e concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ / ____ / ____.

Nome do (a) participante e assinatura

Nome do (a) pesquisador (a) ou entrevistador e assinatura

Rubrica pesquisador
Rubrica participante

8.3 FORMULÁRIO DOS PARTICIPANTES

Código	_____
--------	-------

Dados identificadores

Nome do Paciente: _____	
Idade: _____	Data de Nascimento: __/__/__
CPF: _____	
Sexo: () F () M	Cor referida: () Branca () Preta () Parda () Amarela () Indígena
() Sem Classificação () Outra	Qual? _____
Endereço: _____	Bairro: _____
CEP: _____	Profissão: _____
Telefone: _____	

Informações gerais sobre o participante

Idade: _____	Tabagismo: <input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	Prática de Atividade Física: <input type="radio"/> S <input type="radio"/> N			
Estado civil	<input type="radio"/> Solteiro (a)	<input type="radio"/> Casado (a)	<input type="radio"/> Separado (a) ou divorciado (a)	<input type="radio"/> Viúvo (a)	<input type="radio"/> Outro
Nacionalidade	_____				
Local onde seus pais/avós nasceram	_____				
Ocupação	<input type="radio"/> Estuda	<input type="radio"/> Estuda e trabalha fora	<input type="radio"/> Trabalha fora	<input type="radio"/> Do lar	<input type="radio"/> Aposentado
	<input type="radio"/> Aposentado por doença		<input type="radio"/> Sem ocupação (não aposentado)		
Escolaridade	<input type="radio"/> Analfabeto	<input type="radio"/> 1º Grau incompleto	<input type="radio"/> 1º Grau completo (até a 8ª Série)	<input type="radio"/> 2º Grau incompleto	<input type="radio"/> 2º Grau completo (até a 3ª Série do 2º Grau)
	<input type="radio"/> Superior incompleto	<input type="radio"/> Superior completo	<input type="radio"/> Pós-Graduação Incompleta	<input type="radio"/> Pós-Graduação completa	
Renda familiar	<input type="radio"/> Até um salário mínimo (até 880 reais)	<input type="radio"/> De 1 a 2 salários (881 – 1760 reais)	<input type="radio"/> De 2 a 3 salários (1760 – 2640 reais)	<input type="radio"/> De 3-5 salários mínimos (2641 – 4400 reais)	
	<input type="radio"/> De 5 – 10 salários (4441-8800 reais)	<input type="radio"/> De 10 – 20 salários mínimos (8801 – 17600 reais)	<input type="radio"/> Mais de 20 salários mínimos (acima de 17601)		
Quantos e quais familiares moram com você? _____					

Os seus pais tem algum grau parentesco?		<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não	Qual? _____
Está trabalhando atualmente? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não				
Se não estiver trabalhando, é a obesidade que atrapalha você a conseguir trabalho? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não				
Precisa operar? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não sei OBS.: _____				
Há quanto tempo está esperando pela cirurgia?		___ meses	___ anos	<input type="radio"/> Não irá op <input type="radio"/> Já operou
Em que fase da vida começou o seu problema de excesso de peso? (escolher até 1)				
<input type="radio"/> infância	<input type="radio"/> adolescência	<input type="radio"/> logo após o casamento	<input type="radio"/> durante a gestação	<input type="radio"/> durante a amamentação
<input type="radio"/> Quando interrompeu atividade física		<input type="radio"/> Quando parou de fumar		<input type="radio"/> Quando usou um medicamento
<input type="radio"/> Após uma cirurgia	<input type="radio"/> Após a menopausa	<input type="radio"/> Após uma situação muito difícil que passou (perda de alguém, acidentes ou trauma)		
<input type="radio"/> Não tenho problema com excesso de peso				
Qual o principal motivo para você ter engordado? (Escolha apenas uma opção)				
<input type="radio"/> Porque come demais.	<input type="radio"/> Porque tem tendência muito forte para engordar.	<input type="radio"/> Porque não faz exercícios	<input type="radio"/> Porque acha que é genético	
Qual é o seu principal motivo para querer emagrecer? (Escolha apenas um deles)				
<input type="radio"/> Melhorar a aparência	<input type="radio"/> Melhorar a saúde	<input type="radio"/> Facilitar as tarefas do dia a dia.	<input type="radio"/> Se sentir melhor perante a sociedade	
História na família				
Você tem casos de obesidade na família?		<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não	Quem? _____
Diabetes?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Quem? _____		Pressão alta? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Quem? _____	Colesterol alto?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Quem? _____	
Doenças cardiovasculares?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Quem? _____		
Coagulopatia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Quem? _____		
Doença Tireoidiana?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	Quem? _____		

História Clínica do paciente

História Progressiva de Hipertensão: ()S ()N		Diabetes: ()S ()N	Diabetes Gestacional: ()S ()N
Doença arterial coronariana: ()S ()N		Síndrome de Ovário Policístico: ()S ()N	
Coagulopatia? ()S ()N		Alterações na Tireóide? ()S ()N	
Uso de medicamentos: ()S ()N		Quais? _____ _____ _____	
Ganho de peso no último ano: ()S ()N		Quanto aproximadamente? _____	
Obesidade infantil: ()S ()N	Obesidade na gravidez: ()S ()N	Obesidade após menopausa: ()S ()N	
Características clínicas adicionais?	<input type="radio"/> Atraso no desenvolvimento	<input type="radio"/> Resistência à insulina	<input type="radio"/> Hipotireoidismo
	<input type="radio"/> Baixa frequência cardíaca	<input type="radio"/> Redução no metabolismo basal	<input type="radio"/> Hiperatividade
	<input type="radio"/> Insuficiência adrenal	<input type="radio"/> Hipogonadismo	<input type="radio"/> Agressividade
	<input type="radio"/> Problemas visuais	<input type="radio"/> Constipação	<input type="radio"/> Diarreia recorrente
	<input type="radio"/> Infecções frequentes	Outras? _____	

Dados Antropométricos

Parâmetro	Avaliação
Peso ao nascer	
Peso Máximo	
Peso atual	
Altura	
IMC	
Circunferência de cintura	
Circunferência do Quadril	
Circunferência do pescoço	
Razão cintura-quadril	
Pressão Arterial	
Batimento cardíaco	

**Questionário internacional de atividade física (IPAQ) –
Versão curta**

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

____ horas ____ minutos

Questionário sobre os hábitos alimentares

1. Quantas refeições você realiza por dia? _____

2. Descreva com a maior quantidade de detalhes possíveis, sua rotina alimentar em um dia normal (incluindo tipo de comida, quantidade e horário).

3. Após se alimentar, depois de quanto tempo você tem fome novamente?

4. Com que frequência você acorda de noite ansiando por comida?

<input type="radio"/>				
Todo dia	Com frequência	As vezes	Raramente	Nunca

5. Qual tipo de comida você mais gosta?

ESCALA ALIMENTA (ECAP)

Instruções: Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos Problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

<p>Questão 1:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, frequentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.</p>	<p>Questão 6:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.</p>
<p>Questão 2:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.</p>	<p>Questão 7:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): “agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim”. Quando isto acontece, eu como ainda mais.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”.</p>
<p>Questão 3:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.</p>	<p>Questão 8:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).</p>
<p>Questão 4:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.</p>	<p>Questão 9:</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de “festa” ou de “morrer de fome”.</p>
<p>Questão 5:</p>	<p>Questão 10:</p>

- | | |
|--|--|
| <p>() 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.</p> <p>() 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.</p> <p>() 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.</p> <p>() 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.</p> | <p>() 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega".</p> <p>() 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.</p> <p>() 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.</p> <p>() 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.</p> |
|--|--|

Escala de Ansiedade e Depressão – "HAD"

Este questionário ajudará saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você está se sentindo na *última semana*.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada item.

- | | |
|--|--|
| <p>1- Eu me sinto tenso ou contrariado:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca</p> | <p>2- Eu ainda sinto gosto pelas coisas de antes:
 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
 1 () Não, tanto quanto antes
 2 () Só um pouco
 3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> |
| <p>3- Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa de ruim fosse acontecer:
 3 () Sim, e de um jeito muito forte
 2 () Sim, mas não muito forte
 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
 0 () Não sinto nada disso</p> | <p>4- Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
 0 () Do mesmo jeito que antes
 1 () Atualmente um pouco menos
 2 () Atualmente bem menos
 3 () Não consigo mais</p> |
| <p>5- Estou com a cabeça cheia de preocupações:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Raramente</p> | <p>6- Eu me sinto alegre:
 3 () Nunca
 2 () Poucas vezes
 1 () Muitas vezes
 0 () A maior parte do tempo</p> |
| <p>7- Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
 0 () Sim, quase sempre
 1 () Muitas vezes
 2 () Poucas vezes
 3 () Nunca</p> | <p>8- Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
 3 () Quase sempre
 2 () Muitas vezes
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca</p> |
| <p>9- Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
 0 () Nunca</p> | <p>10- Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
 3 () Completamente</p> |

1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes 3 () Quase sempre	2 () Não estou mais me cuidando como deveria 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes
11- Eu me sinto inquieto, como se não pudesse ficar parado em lugar nenhum: 3 () Sim, bastante 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim	12- Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Um pouco menos que antes 2 () Bem menos que antes 3 () Quase nunca
13- De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: 3 () A quase todo momento 2 () Várias vezes 1 () De vez em quando 0 () Não sinto isso	14- Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa: 0 () Quase sempre 1 () Várias vezes 2 () Poucas vezes 3 () Quase nunca

A:	D:
----	----

Escala de Estresse

Em cada questão, você deverá indicar com que frequência você se sentiu de certa forma durante o *ultimo mês*.

<p>1. Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p> <p>3. Você tem se sentido nervoso e estressado?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p> <p>5. Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p>	<p>2. Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p> <p>4. Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p> <p>6. Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?</p> <p>(0) Nunca (1) Quase nunca (2) Às vezes (3) Quase sempre (4) Sempre</p>
--	--

7. Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?

- (0) Nunca
- (1) Quase nunca
- (2) Às vezes
- (3) Quase sempre
- (4) Sempre

9. Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?

- (0) Nunca
- (1) Quase nunca
- (2) Às vezes
- (3) Quase sempre
- (4) Sempre

8. Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?

- (0) Nunca
- (1) Quase nunca
- (2) Às vezes
- (3) Quase sempre
- (4) Sempre

10. Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?

- (0) Nunca
- (1) Quase nunca
- (2) Às vezes
- (3) Quase sempre
- (4) Sempre

Pontuação: