



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RENATA MACHADO PINTO

Associação dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* com risco metabólico e efeito na obesidade pediátrica: estudo tipo caso controle.

**Goiânia
2020**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

RENATA MACHADO PINTO

3. Título do trabalho

ASSOCIAÇÃO DOS GENES FTO, DRD2 E ANKK1 COM RISCO METABÓLICO E EFEITO NA OBESIDADE PEDIÁTRICA: ESTUDO TIPO CASO CONTROLE

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **RENATA MACHADO PINTO, Discente**, em 07/08/2020, às 10:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Paula Curado, Usuário Externo**, em 20/08/2020, às 07:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

RENATA MACHADO PINTO

3. Título do trabalho

ASSOCIAÇÃO DOS GENES FTO, DRD2 E ANKK1 COM RISCO METABÓLICO E EFEITO NA OBESIDADE PEDIÁTRICA: ESTUDO TIPO CASO CONTROLE

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **RENATA MACHADO PINTO, Discente**, em 29/10/2020, às 12:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Maria Paula Curado, Usuário Externo**, em 29/10/2020, às 16:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de](#)



[8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1645153** e o código CRC **FC8CBF46**.

Referência: Processo nº 23070.026537/2020-23

SEI nº 1645153

Criado por [jessica.vitorino](#), versão 2 por [jessica.vitorino](#) em 29/10/2020 12:15:27.

RENATA MACHADO PINTO

Associação dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* com risco metabólico e efeito na obesidade pediátrica: estudo tipo caso controle.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Dra. Maria Paula Curado
Coorientador: Dr. Aparecido Divino da Cruz

**Goiânia
2020**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Pinto, Renata Machado

Associação dos genes FTO, DRD2 e ANKK1 com risco metabólico e efeito na obesidade pediátrica: estudo tipo caso controle [manuscrito] / Renata Machado Pinto. - 2020.
xvii, 104 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Paula Curado; co-orientador
Aparecido Divino da Cruz.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2020.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Obesidade Pediátrica. 2. Polimorfismo genético. 3. Síndrome Metabólica. 4. Resistência insulínica. 5. Dopamina. I. Curado, Maria Paula, orient. II. Título.

CDU 575



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº 18/2020 da sessão de Defesa de Tese de **Renata Machado Pinto**, que confere o título de Doutora em **Ciências da Saúde**, na área de concentração em **Dinâmica do Processo Saúde-Doença**.

Aos **seis dias do mês de julho de dois mil e vinte**, a partir das **14:00h**, por meio de **videoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“ASSOCIAÇÃO DOS GENES FTO, DRD2 E ANKK1 COM RISCO METABÓLICO E EFEITO NA OBESIDADE PEDIÁTRICA: ESTUDO TIPO CASO CONTROLE”**. Os trabalhos foram instalados pelo Co-orientador, Professor Doutor **Aparecido Divino da Cruz (MGene/PUC-GO)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Lysa Bernardes Minasi (MGene/PUC-GO)**, membro titular externo; Professora Doutora **Thais Cidália Vieira Gigonzac (UEG)**, membro titular externo, Professor Doutor **Paulo Sérgio Sucasas da Costa (FM/UFG)**, membro titular interno; Professor Doutor **Solomar Martins Marques (FM/UFG)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Aparecido Divino da Cruz**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **seis dias do mês de julho de dois mil e vinte**.



Documento assinado eletronicamente por **RENATA MACHADO PINTO, Discente**, em 07/07/2020, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aparecido Divino da Cruz, Usuário Externo**, em 07/07/2020, às 19:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lysa Bernardes Minasi, Usuário Externo**, em 07/07/2020, às 19:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Solomar Martins Marques, Chefe**, em 09/07/2020, às 08:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Sérgio Sucasas Da Costa, Professor do Magistério Superior**, em 27/07/2020, às 21:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Cidália Vieira Gigonzac, Usuário Externo**, em 29/07/2020, às 12:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1419098** e o código CRC **3AB8E5E7**.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO OU
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno(a): Renata Machado Pinto

Orientador(a): Dra. Maria Paula Curado

Coorientador(a): Dr. Aparecido Divino da Cruz

Membros:

1. Dr. Aparecido Divino da Cruz

2. Dra. Lysa Bernardes Minasi

3. Dra. Thais Cidália Vieira Gigonzac

4. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

5. Dr. Solomar Martins Marques

Data: 06/07/2020

Dedico este trabalho...

*A meus pais João Francisco e Maria Rita:
Os escultores de minha alma, exemplos que me arrastaram para o estudo e
para uma vida ética. O amor de vocês é minha força e minha alegria.*

*Às minhas filhas Maria Luiza e Sofia,
Obrigada por me compreenderem e me perdoarem pelas inúmeras vezes
que precisei estar ausente. O amor de vocês é meu sustento.*

AGRADECIMENTOS

*"Use a gratidão como um manto.
E esta irá alimentar cada canto da sua vida."
Rumi*

Ninguém vence sozinho em nenhum aspecto da vida, e a conquista desse título não é mérito apenas meu. Essa tese é fruto de muitas mãos. Sou grata a todos que de alguma forma me auxiliaram nessa jornada e contribuíram para que esse sonho se concretizasse. Esse título não é só meu, ele é nosso.

Em primeiro lugar agradeço a meus pacientes e suas famílias, sem sua confiança em meu trabalho e sua generosidade essa pesquisa não teria sido possível.

Meu muito obrigada...

À querida família Dr. Syd Reis, Heloiza Mello, Syrion de Oliveira e Thays Arantes, representando toda a equipe do laboratório Núcleo, que realizou os exames bioquímicos e separou as amostras para encaminhamento ao laboratório de genética do grupo Replicon/PUC-Goiás.

À Lysa Minasi, Jaqueline Fortes, Nygell Arantes e Rubia Monteiro minha gratidão pela amizade e competência na execução dos experimentos genéticos.

A todos os queridos colegas do departamento de Pediatria da UFG, em especial Cristiane Silva, Eliane Afonso, Lusmaia Damaceno, Paulo Sucasas, Solomar Marques e Antônio Rubens Alvarenga que me incentivaram, colaboraram com críticas e concordaram com a redução de minha carga horária no último semestre, vocês são foram fundamentais.

À Daniella Daineze, minha secretária, que tantas vezes precisou desmarcar e remarcar consultas para que o consultório se adaptasse a tantas demandas do doutorado.

À CAPES e a FAPEG/DECID/MS pelo financiamento do projeto.

Sou eternamente grata à Dra. Maria Paula Curado, que muito antes de ter se prontificado a me orientar, já havia me conquistado no papel de médica de meu avô na longínqua década de 80; sua competência e carinho

foram fundamentais na cura de meu avô, que viveu feliz por mais quase 30 anos.

Peixoto (Aparecido Divino da Cruz), mais que meu orientador, é meu amigo; uma das poucas pessoas que conheço que consegue unir extrema competência técnica à generosidade e doçura, me inspira como professor e pessoa.

Deixo um agradecimento especial a meu namorado Demeure Ribeiro, grande incentivador do meu crescimento profissional, meu assessor em TI, culinária e assuntos aleatórios, seu amor e paciência foram fundamentais.

Agradeço a toda minha família! Papai (João Francisco Pinto), mamãe (Maria Rita Machado Pinto) e meus irmãos (Binha, Michelle e Thiago), vocês sempre foram minha força e meu refúgio em todos os momentos que enfrentei na vida, e de forma ainda mais intensa nesses últimos anos do doutorado, tão repletos de desafios pessoais. Aos cunhados queridos (Jhonald e Cláudia), que chegaram mais tarde e logo se tornaram fundamentais, o meu carinho. Às minhas crianças amadas, filhas e sobrinhos (Mayra, Amanda, Malu, Sofia, Daniel, Laurinha, Nicolas e bebezinha a caminho...) obrigada por serem luz e alegria em minha vida.

E por fim, o mais importante, Àquele que é o alfa e ômega, a Deus nosso criador, mais que minha gratidão, minha entrega absoluta.

“Procuro semear otimismo e plantar sementes de paz e justiça. Digo o que penso, com esperança. Penso no que faço, com fé. Faço o que devo fazer, com amor. Eu me esforço para ser cada dia melhor, pois bondade também se aprende!”

Cora Coralina

SUMÁRIO

TABELAS, QUADROS, FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES	x
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – Definição de Obesidade	1
1.2 – Epidemiologia	3
1.3 – Complicações relacionadas à obesidade	7
1.4 – Fisiopatologia	9
1.4.1 – Regulação do peso pelo Sistema Nervoso Central (SNC)	10
1.4.1.1 – Controle homeostático da ingestão alimentar	12
1.4.1.2 – Controle hedônico da ingestão alimentar	14
1.4.1.2.1 – Sistema Cerebral de Recompensa	17
1.4.1.2.2 – Recompensa deficiente e/ou excesso de expectativa de recompensa?	19
1.5 – Fatores Genéticos	21
1.5.1 – Obesidade Monogênica	22
1.5.2 – Obesidade Sindrômica	24
1.5.3 – Obesidade Poligênica	25
1.5.3.1 – Gene Candidato	26
1.5.3.2 – GWAS	26
1.5.1 – Variações genéticas no sistema de recompensa hipotalâmico	29
1.5.1.1 – Polimorfismo rs6277 do gene <i>DRD2</i>	30
1.5.1.2 – Polimorfismo rs1800497 do gene <i>ANKK1</i>	31
1.5.1.3 – Polimorfismo rs9939609 do gene <i>FTO</i>	35
1.6 – Hipótese	38
1.7 – Justificativa	39
2 – OBJETIVOS	41
2.1 – Objetivo geral	41

2.2 – Objetivos específicos	41
3 – METODOS	42
3.1 – Delineamento do estudo	42
3.2 – Considerações éticas	42
3.3 – Pacientes e avaliação clínica	43
3.4 – Avaliação bioquímica	44
3.5 – Subdivisão em grupos de acordo com a saúde metabólica	46
3.6 – Extração, isolamento e quantificação do DNA	47
3.7 – Avaliação dos polimorfismos	47
3.7.1 – Reação em cadeia da polimerase	49
3.7.3 – Polimorfismo no tamanho dos fragmentos de restrição	51
3.8 – Análise estatística	52
4 – RESULTADOS	53
4.1 – Caracterização dos grupos Obeso e Eutrófico	53
4.2 – Divisão em subgrupos	54
4.3 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos grupos Obeso e Eutrófico	55
4.4 – Avaliação do Z-IMC do grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco	57
4.5 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos subgrupos de acordo com o critério de sensibilidade à insulina	60
4.6 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos subgrupos de acordo com o critério de saúde metabólica	62
5 – DISCUSSÃO	65
5.1 – Considerações gerais	65
5.2 – Considerações clínico-laboratoriais	66
5.3 – Considerações sobre o gene <i>FTO</i> rs9939609	68
5.4 - Considerações sobre o gene <i>DRD2</i> rs6277	69
5.5 - Considerações sobre o gene <i>ANKK1</i> rs1800497	71
6 – CONCLUSÕES	74
7 – REFERÊNCIAS	76
8 – ANEXOS	92

TABELAS, QUADROS, FIGURAS E ANEXOS

“Uma imagem vale mais que mil palavras”
Confúcio

TABELAS

Tabela 1. Parâmetros clínicos e bioquímicos dos grupos Obeso e Eutrófico	54
Tabela 2. Critérios clínicos e bioquímicos dos grupos Obeso e Eutrófico	55
Tabela 3. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>FTO</i> nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = A)	56
Tabela 4. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>DRD2</i> nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = G)	56
Tabela 5. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>ANKK1</i> nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = T)	57
Tabela 06. Média do Z-IMC do grupo obeso, de acordo com o número de alelos de risco dos genes <i>FTO</i> , <i>DRD2</i> e <i>ANKK1</i>	58
Tabela 07. Média do Z-IMC do grupo obeso, de acordo com o número de alelos de risco na somatória dos 3 genótipos: <i>FTO</i> , <i>DRD2</i> e <i>ANKK1</i>	59
Tabela 8. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>FTO</i> nos grupos Obeso com Resistência à Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência à Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI).....	61
Tabela 9. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>DRD2</i> nos grupos Obeso com Resistência à Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência à Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI)	61
Tabela 10. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>ANKK1</i> nos grupos Obeso com Resistência à Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência à Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI)	62
Tabela 11. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>FTO</i> nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS)	63
Tabela 12. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>DRD2</i> nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS)	64
Tabela 13. Distribuição Genotípica e Alélica do gene <i>ANKK1</i> nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS)	64

QUADROS

Quadro 1. Valores de referência para diagnóstico do estado nutricional de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos utilizando as curvas de IMC para idade e sexo da Organização Mundial de Saúde	3
Quadro 2. Principais Causas de Obesidade Monogênica	23
Quadro 3. Principais Síndromes associadas à Obesidade	24
Quadro 4. Resumo dos estudos realizados em crianças e adolescentes para avaliação do polimorfismo rs1800497 do gene <i>ANKK1</i>	34
Quadro 5. Resumo dos estudos realizados em crianças e adolescentes brasileiros para avaliação do polimorfismo rs9939609 do gene <i>FTO</i>	38
Quadro 6. Valores de referência para HOMA-IR de pacientes brasileiros dos 7 aos 18 anos	45
Quadro 7. Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dl) em indivíduos entre 2-19 anos, “em jejum” e “sem jejum”.....	46
Quadro 8. Sequência de oligonucleotídeos iniciadores de DNA direcionadas aos SNPs dos genes <i>FTO</i> , <i>DRD2</i> e <i>ANKK1</i> , alelo ancestral, alelo de risco e os fluoróforos usados na qPCR para identificar os polimorfismos estudados	48

FIGURAS

Figura 1. Curva de IMC meninas de 5 a 19 anos	2
Figura 2. Curva de IMC meninos de 5 a 19 anos.....	2
Figura 3. Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989, 2002-2003 e 2008-2009	5
Figura 4. Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009	5
Figura 5. Controles homeostático e hedônico do balanço energético	11
Figura 6. Regulação homeostática do balanço energético	13
Figura 7. Sistema leptina-melanocortina no controle da fome	14
Figura 8. Regiões anatômicas do cérebro humano envolvidas no sistema cerebral de recompensa	17
Figura 9. Interação de vários neurotransmissores constituindo a “Cascata de recompensa cerebral”.....	18
Figura 10. Loci de suscetibilidade para obesidade, descobertos nas 4 ondas de estudos de GWAS.....	27
Figura 11. Localização dos SNPs dos genes <i>ANKK1</i> e <i>DRD2</i>	32

Figura 12. Média do Z-IMC no grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco dos genes <i>FTO</i> , <i>DRD2</i> e <i>ANKK1</i> isoladamente.....	58
Figura 13. Média do Z-IMC no grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco dos genes <i>FTO</i> , <i>DRD2</i> e <i>ANKK1</i> combinados	59

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética	92
Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93
Anexo 3. Publicação de artigo científico	94
Anexo 3.1. Normas do periódico Obesity Research OpenVentio	94
Anexo 3.2. Artigo Publicado	95
Anexo 3.3. Artigo Submetido	96
Anexo 4. Outros anexos específicos.....	97
Anexo 4.1. Ficha de atendimento da criança e adolescentes	97

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

↑	Aumento
↓	Redução
5HT2	Receptor de serotonina tipo 2
α-MSH	Hormônio Melanócito estimulante
A	Adenina
ADIPOQ	Gene da Adiponectina
AgRP	Proteína relacionada ao Agouti
ANKK1	Gene Ankyrin repeat and kinase domain containing 1
ARC	Núcleo Arqueado do Hipotálamo
ATV	Área tegmentar ventral
Apo A-IV	Apolipoproteína A -IV
APOS	Gene da apolipoproteína
BBS1	Gene Bardet-Biedl Syndrome 1
BDNF	Gene Brain Derived Neurotrophic Factor
C	Citosina
CA	Circunferência abdominal
CART	Transcrito regulado por cocaína e anfetamina
CB1	Receptor canabinoide tipo 1
CCK	Colecistocinina
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CT	Colesterol total
DA	Dopamina
DCNT	Doença crônica não transmissível
DE	Desreguladores endócrinos
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DRD2	Receptor de dopamina tipo 2
EMD	Eutrófico metabolicamente doente
EMS	Eutrófico metabolicamente saudável
ERI	Eutrófico resistente à insulina
ESI	Eutrófico sensível à insulina
FMR1	Gene fragile X mental retardation 1
FRCV	Fatores de risco cardiovascular
FSH	Hormônio folículo-estimulante
FTO	Gene Fat mass and obesity associated protein
G	Guanina
GABA	Ácido Gama-aminobutírico

GHRH	Hormônio estimulador das gonadotrofinas
GLP1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
GNAS1	Gene Guanine Nucleotide binding Alpha-subunit 1
GPS	Escore genômico poligênico
GRP	Peptídeo liberador de gastrina
GWAS	Genome-Wide association study
HDL	Colesterol de alta densidade
HL	Hipotálamo lateral
HOMA	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IRS1	Gene insulin receptor substrate 1
ISR-E	Gene Interferon-stimulated Response Element
LDL	Colesterol de baixa densidade
LEP	Leptina
LEPR	Receptor da leptina
LH	Hormônio luteinizante
LHA	Área hipotalâmica lateral
MAP2K5	Gene Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 5
MC4R	Receptor da melanocortina tipo 4
Um	Muscarínico
NAC	Núcleo Arqueado do Hipotálamo
Nac	Núcleo <i>Accumbens</i>
NEGR	Gene Neuronal growth regulation
NPV	Núcleo Para-ventricular do Hipotálamo
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Obeso metabolicamente saudável
OMD	Obeso metabolicamente doente
ORI	Obeso resistente à insulina
OSI	Obeso sensível à insulina
P	Percentil
PA	Pressão arterial
pb	Pares de bases nitrogenadas
PC1	Pró-hormônio convertase 1
PCSK1	Pró-proteína convertase tipo1
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PET	Tomografia com emissão de pósitrons
PLIN	Gene da Perilipina
POMC	Pró-opiomelanocortina
PPAR	Gene Peroxisome proliferator-activated receptor
PTH	Hormônio estimulador das paratireoides

PYY	Peptídeo YY
RDS	Síndrome da recompensa deficiente
<i>RETN</i>	Gene da resistina
RFLP	Polimorfismo no tamanho dos fragmentos de restrição
RI	Resistência à insulina
RNM	Ressonância nuclear magnética
<i>RPTOR</i>	Gene Regulador da proteína MTOR 1
SCR	Sistema Cerebral de Recompensa
SM	Síndrome Metabólica
SN	Susbtância nigra
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
T	Timina
<i>TCF7L2</i>	Gene transcription xvator 7-like 2
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TG	Triglicerídeos
TSH	Hormônio estimulador da tireoide.
<i>UCP</i>	Gene Uncoupling Protein 1
WHO	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)
Z-IMC	Escore Z do IMC

Introdução: A obesidade é uma patologia complexa, na qual fatores comportamentais, endocrinológicos, metabólicos, genéticos e epigenéticos interagem. Sabe-se que o componente genético é responsável por até 70% da variação do índice de massa corporal (IMC). Polimorfismos genéticos que afetam a disponibilidade e secreção de dopamina podem alterar o risco de obesidade.

Objetivos: Determinar as frequências alélica e genotípica dos polimorfismos dos genes *FTO* (rs9939609), *DRD2* (rs6277) e *ANKK1* (rs18000497) em crianças e adolescentes goianos. Investigar a relação entre obesidade pediátrica, sensibilidade insulínica e fatores de risco cardiovascular (FRCV) com os genes estudados.

Métodos: Estudo tipo Caso-Controle, conduzido com adolescentes e crianças acima de 5 anos de idade. Os dois grupos principais, Obeso (O) e eutrófico (E) foram subdivididos de acordo com o valor de HOMA-IR em Obeso resistente à insulina (ORI) ou sensível à insulina (OSI) e Eutrófico resistente (ERI) ou sensível (ESI) à insulina. De acordo com a presença de dois ou mais FRCV, os grupos foram subdivididos em metabolicamente doentes (MD) ou metabolicamente saudáveis (MS) nos seguintes: OMD, OMS, EMD, EMS. Os polimorfismos foram determinados por PCR em tempo real ou PCR-RFLP. Utilizado o programa SPSS para cálculos estatísticos.

Resultados: A pesquisa avaliou crianças e adolescentes com idade entre 5 e 16 anos, sendo 124 obesos e 102 eutróficos. No grupo obeso, quanto maior o número de alelos de risco dos genes *FTO* e *ANKK1* isolados e dos três genes combinados, maior o IMC médio ($p < 0,0001$). Em relação ao gene *FTO*: a frequência do alelo de risco foi: 57,7% -ERI, 37,4% -ESI ($p = 0,048$), e o genótipo selvagem homozigoto foi: 29,5% -OMD, 37,5% -OMS ($p = 0,02$). Em relação ao gene *DRD2*: os genótipos com alelo de risco estavam presentes em 84,6% -OMD e 67,5% -OMS ($p = 0,031$). Em relação ao gene *ANKK1*: a frequência do genótipo de risco homozigoto estava presente em 15,4% -ERI e 13,5% -ESI ($p < 0,0001$) e 62,5% -EMD e 41,5% -OMS ($p = 0,031$).

Conclusões: Os alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* mostraram efeito aditivo no desfecho da obesidade pediátrica na população goiana. Nos eutróficos, os genes *ANKK1* e *FTO* associaram-se a resistência insulínica. A presença dos alelos de risco dos genes *ANKK1* e *DRD2* aumentou o risco para FRCV em eutróficos e obesos respectivamente, enquanto o alelo selvagem do gene *FTO* teve efeito protetor para FRCV em obesos.

Palavras-chave: Obesidade pediátrica, Polimorfismo genético, Resistência insulínica, Síndrome metabólica, Dopamina.

Background: Obesity is a complex pathology, in which behavioral, endocrinological, metabolic, genetic and epigenetic factors interact. It is known that the genetic component is responsible for up to 70% of the variation in body mass index (BMI). Genetic polymorphisms that affect dopamine availability and secretion can alter the risk of obesity.

Objectives: To determine the allele and genotype frequencies of the polymorphisms of *FTO* (rs9939609), *DRD2* (rs6277) and *ANKK1* (rs18000497) genes in children and adolescents from Goiás. To investigate the relationship between pediatric obesity, insulin sensitivity and cardiovascular risk factors (CRF) with the studied genes.

Methods: Case-Control study conducted with adolescents and children over five years. The two main groups, Obese (O) and Eutrophic (E), were subdivided according to the value of HOMA-IR into Obese with insulin resistance (ORI) or insulin sensitivity (OSI) and Eutrophic resistant (ERI) or sensitive (ESI) to insulin. According to the presence of two or more CRF, they were subdivided into metabolically unhealthy (MU) or metabolically healthy (MH) groups: OMU, OMH, EMU, EMH. Polymorphisms were determined by real-time PCR or PCR-RFLP. The SPSS program was used for statistical calculations

Results: The research assessed 124 obese and 102 eutrophic children and adolescents aged from 5 to 16 years. In the obese group, the higher the number of risk alleles of *FTO* and *ANKK1* genes isolated and the three genes combined, the higher the mean BMI ($p < 0,0001$). Regarding the *FTO* gene: the frequency of the risk allele was: 57.7%-ERI, 37.4%-ESI ($p = 0,048$), and the homozygous wild genotype was: 29.5%-OMU, 37.5%-OMH ($p = 0,02$). Regarding the *DRD2* gene: the genotypes with the risk allele were present in 84.6%-OMU and 67.5%-OMH ($p = 0,031$). Regarding the *ANKK1* gene: the frequency of the homozygous risk genotype was current in 15.4%-ERI and 13.5%-ESI ($p < 0,0001$) and 62.5%-EMU and 41.5%-OMH ($p = 0,031$).

Conclusions: The risk alleles of the *FTO*, *DRD2* and *ANKK1* genes showed an additive effect on the outcome of pediatric obesity in the population of Goiás. In eutrophic individuals, the *ANKK1* and *FTO* genes were associated with insulin resistance. The presence of risk alleles of the *ANKK1* and *DRD2* genes increased the risk for FRCV in eutrophic and obese individuals, respectively, while the wild allele of the *FTO* gene had a protective effect for FRCV in obese individuals.

Key words: Pediatric obesity, Genetic Polymorphism, Insulin resistance, Metabolic syndrome, Dopamine

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”
[Sócrates](#)

1.1 – Definição de Obesidade

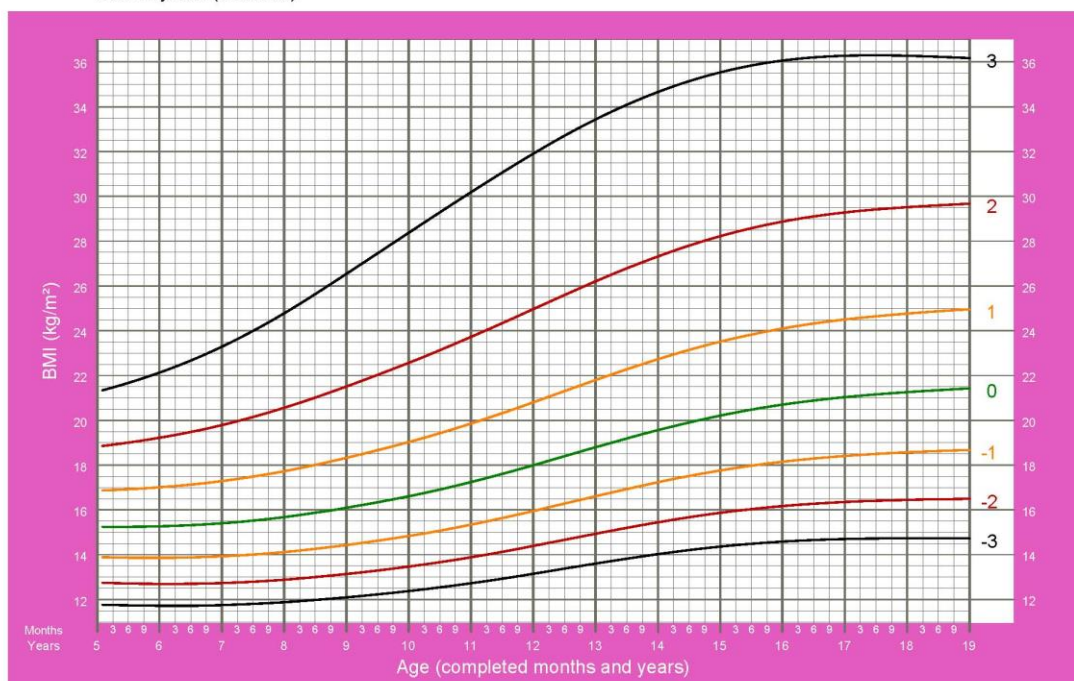
Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) define-se obesidade como “o estoque excessivo de gordura corporal, claramente associado a riscos à saúde” (WHO, 1995). É uma doença consequente de prolongado excesso de aporte energético em relação às demandas do corpo, tal desequilíbrio crônico leva ao maior estoque de tecido adiposo.

Um método simples para classificar a adequação do peso corporal é a utilização do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela divisão do peso pela estatura ao quadrado (kg/m^2). O IMC é o método proposto pela WHO (WHO, 1995) para o diagnóstico do estado nutricional, ainda que a antropometria restrita à aferição apenas de peso e estatura não forneça dados de composição corporal, o uso do IMC continua sendo o método mais utilizado mundialmente devido à sua simplicidade na realização e objetividade de interpretação, útil para estudos populacionais e também na prática clínica individual (WHO, 1995; SOTELO, 2004).

Para adultos, segundo a WHO, o IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 define sobrepeso e IMC acima de 30 kg/m^2 obesidade. No caso da população pediátrica é necessário interpretar as curvas de IMC para sexo e idade (Figuras 1 e 2), que são avaliadas de acordo com o Z-score ou Percentil como mostrado no Quadro 1 (WHO, 1995).

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (z-scores)

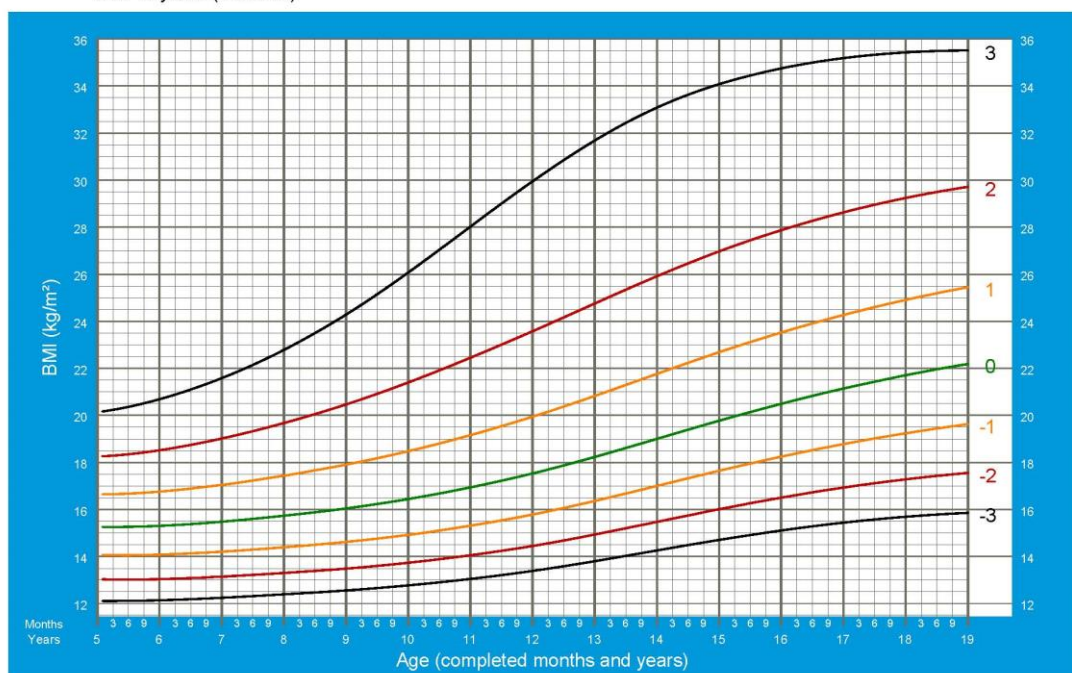


2007 WHO Reference

Figura 1. Curva de IMC meninas de 5 a 19 anos. **Fonte:** Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int/growthref>)

BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

Figura 2. Curva de IMC meninos de 5 a 19 anos. **Fonte:** Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int/growthref>)

Quadro 1. Valores de referência para diagnóstico do estado nutricional de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos utilizando as curvas de IMC para idade e sexo da Organização Mundial de Saúde.

Valor encontrado na Criança Percentil (P) ou Escore Z (Z)	Diagnóstico Nutricional
< P 0,1 < Z -3	Desnutrição acentuada
≥ P 0,1 e < P3 ≥ Z -3 e < Z -2	Baixo Peso
≥ P 3 e < P85 ≥ Z -2 e < Z +1	Eutrofia
≥ P 85 e < P 97 ≥ Z +1 e < Z +2	Sobrepeso
≥ P 97 ≥ Z +2	Obesidade
> P 99,9 > Z +3	Obesidade grave

1.2 – Epidemiologia

*“Seus avós agradecem por terem vivido em uma época onde a obesidade não era “vírus” e a internet não era uma “droga”
Jhonatan Dorgam*

Desde 2000 a obesidade é reconhecida pela WHO como um dos 10 principais problemas de saúde pública no mundo (WHO, 2000) e em 2019 as Doenças Crônicas não transmissíveis (DCNT): obesidade, diabetes, câncer e doenças cardiovasculares alcançaram a segunda colocação no ranking mundial de desafios à saúde (WHO, 2019). Em todo o mundo, a prevalência de obesidade aumentou nas últimas décadas, e em diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento já é considerada uma epidemia (KEATS e WIGGINDS, 2014; NG et al., 2014; HRUBY e HU, 2015; WEIHRAUCH-BLUHER et al., 2019.)

Nas últimas décadas, a escalada mundial da obesidade impressiona: 70% da população adulta norte-americana e 63% da sul-americana está acima do peso, nível muito superior aos 30% que se observava na década de 1980 (KEATS e WIGGINDS, 2014). Ao se comparar a evolução do estado nutricional da população mundial de 1980 a 2013, observa-se que a

prevalência de adultos com excesso de peso aumentou de 28,8% para 36,9% em homens e de 29,8% para 38,9% em mulheres. A proporção de crianças e adolescentes em países em desenvolvimento com sobrepeso e obesidade passou de 8,1% para 12,9% em meninos e de 8,4% para 13,4% em meninas (NG et al., 2014).

Em 2018 a WHO estimava que 41 milhões de crianças menores de 5 anos e que mais de 34 milhões de crianças e adolescentes entre 5-19 anos estavam com sobrepeso ou eram obesas (WHO, 2018). Atualmente, 603,7 milhões de adultos e 107,7 milhões de crianças foram classificadas como obesas (WEIHRAUCH-BLUHER et al., 2019), e a projeção é que o excesso de peso (sobrepeso somado à obesidade) chegue a acometer 89% e 85% de homens e mulheres, respectivamente em 2030 (ENGIN, 2017).

Com relação à população brasileira, os dados oficiais mais recentes são da Pesquisa Nacional de Saúde executada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com o Ministério da Saúde (IBGE, 2015), que avaliou o estado nutricional apenas de adultos. Após visitar 81.767 residências de todo o país revelou que 56,9% dos brasileiros adultos estão com sobrepeso, e 20,8% já estão obesos (IBGE, 2015). Os últimos dados oficiais do estado nutricional de crianças e adolescentes brasileiros foram obtidos da pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) publicados em 2010 (IBGE, 2010).

Na faixa etária adolescente (10 a 19 anos), o excesso de peso em 1974-75 era de 3,7% e 7,6% em meninos e meninas respectivamente, tendo aumentado para 21,7% e 19% no período de 2008-2009. Para esse mesmo

período, a obesidade estava presente em 5,9% dos meninos e 4% das meninas. (Figura 3).

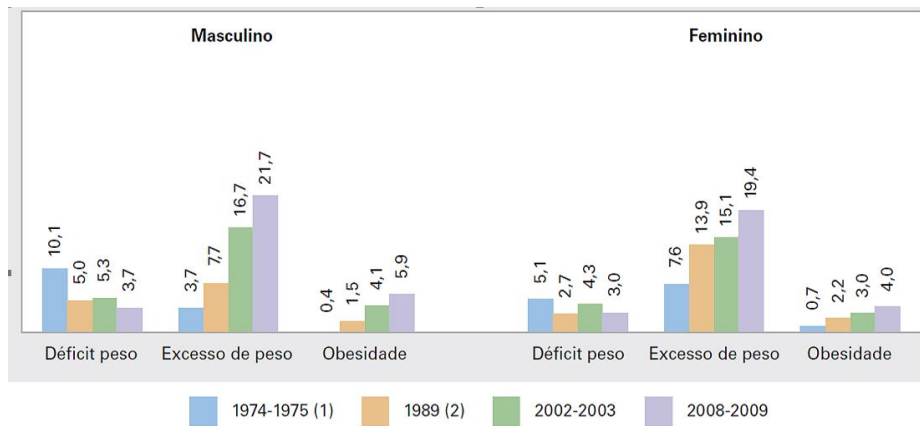


Figura 3. Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989, 2002-2003 e 2008-2009. **Fonte:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. **Legenda:** (1) Excluídas áreas rurais das Regiões Norte e Centro Oeste; (2) Excluída área rural da Região Norte.

Na faixa etária escolar (5 a 9 anos), observou-se um acréscimo ainda maior: nos anos de 1970 o sobrepeso estava presente em 10,9% dos meninos e 8,6% das meninas, e nos anos 2000 os números subiram para 34,8% e 32% em meninos e meninas. A proporção de obesos se elevou em mais 300%, saltando de 4,1% em 1974-1975 para 16,6% em 2008-2009 (Figura 4).

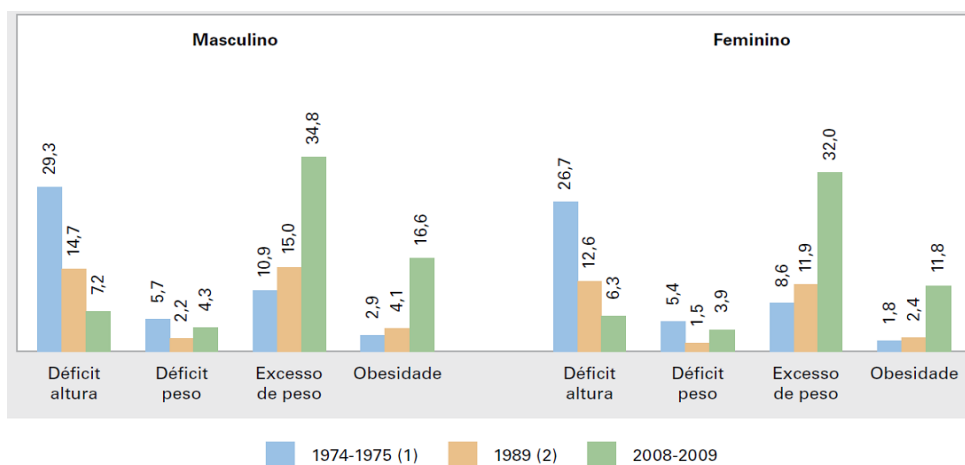


Figura 4. Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009. **Fonte:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. **Legenda:** (1) Excluídas áreas rurais das Regiões Norte e Centro Oeste; (2) Excluída área rural da Região Norte.

Em 2015, o estudo ERICA (BLOCH et al., 2015) avaliou 73.399 adolescentes brasileiros das 5 regiões do país, com idade entre 12 e 17 anos. O levantamento evidenciou sobrepeso e obesidade respectivamente em 17,6% e 7,6% das meninas e 16,6% e 9,2% dos meninos.

Duas principais hipóteses evolutivas tentam explicar a atual epidemia de obesidade: “genótipo poupador” e “ausência do predador” (NEEL, 1962; SPEAKMAN, 2007).

A hipótese mais conhecida é a do “genótipo poupador”, descrita na década de 60 (NEEL, 1962). Esta teoria avança que SNPs que levam a maior habilidade para acumular gordura foram selecionados em diversos períodos que a humanidade sofreu privação alimentar. Acredita-se que essas variantes que facilitam o ganho de peso e compõem o chamado “genótipo poupador” foi fundamental para a sobrevivência e evolução da humanidade. Presume-se que as variantes genéticas que compõem o “genótipo poupador” sejam capazes de: acumular energia na forma de tecido adiposo, economizar energia em períodos de privação de comida, consumir volume grande de alimentos quando estes estiverem disponíveis, além de “desligar” sistemas metabólicos não vitais a fim de reduzir o gasto energético (CARVALHO FILHO et al., 2011). Esse mesmo “genótipo poupador” é desvantajoso na atualidade, em razão do fácil acesso a alimentos densamente energéticos e do baixo gasto calórico típico da vida moderna, o que seria uma das possíveis explicações para a pandemia moderna de obesidade.

A teoria da “libertação do predador”, um pouco menos conhecida, deve ser compreendida não como uma explicação oposta, mas

complementar à teoria do “genótipo poupador” (SPEAKMAN, 2007). Essa teoria, baseada em epidemiologia, conhecimentos antropológicos, estudos experimentais e de rastreamento genético, postula que no início da história da humanidade, a maior habilidade física típica dos indivíduos magros e atléticos selecionou as pessoas com essas características por serem melhor adaptadas para fugir de predadores; até que no período paleolítico, a descoberta do fogo modificou essa pressão evolutiva levando a significativo aumento do peso corporal desde então. A teoria da “libertação do predador” atribui o aumento do peso médio dos seres humanos ao longo da história, não apenas ao cozimento dos alimentos (que traz melhora do sabor e facilidade de digestão), mas também ao fato de o fogo afastar os predadores sem necessidade de utilização de força física, o que reduziu substancialmente a necessidade de gasto energético. Desta forma, as variantes genéticas responsáveis por selecionar indivíduos com baixo peso e alto desempenho atlético foram suprimidas ao longo dos milênios (CARVALHO FILHO et al., 2011).

1.3 – Complicações relacionadas à obesidade

Longe de ser apenas uma questão estética, a obesidade é importante causa de morbidade. A criança obesa está sujeita a apresentar complicações em diversos órgãos e sistemas: endócrino-metabólicas, cardiovasculares, gastrointestinais, pulmonares, ortopédicas, neurológicas, dermatológicas, renais e psicológicas. (FIELD et al., 2001; BELL et al., 2005; AMEMIYA et al., 2007, MAXIMOVA et al., 2012; GLOBAL BMIMC, 2016; WEIHRAUCH-BLUHER et al, 2019). Além de comprometer a qualidade de

vida, a obesidade se associa a 3,4 milhões de mortes por ano (LINN et al., 2012), reduzindo a expectativa de vida não só de adultos (GLOBAL BMIMC, 2016), mas também de crianças com obesidade grave (BASS et al., 2015), principalmente devido a complicações endócrino-metabólicas com consequentes eventos cardiovasculares e malignidades (LINN et al., 2012).

Essas comorbidades podem se apresentar ainda na infância: em torno de 60% dos escolares obesos apresentam ao menos um fator de risco cardiovascular (hiperinsulinemia, resistência insulínica, pré-diabetes, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, doença hepática não alcoólica e fatores pró-trombóticos) e entre 20 a 25% delas têm dois ou mais desses fatores (AMEMIYA et al., 2007, MAXIMOVA et al., 2013; WEIHRAUCH-BLUHER et al, 2019). Sobrepeso e obesidade na adolescência são responsáveis por até 20-25% das mortes cardiovasculares nos adultos (TWIG et al., 2016).

Excesso de adiposidade aumenta o risco para 12 tipos de câncer em adultos: boca/faringe e laringe, esôfago, estômago, bexiga, fígado, vesícula biliar, pâncreas, mama na pós-menopausa, endométrio, ovário, rim, próstata e útero (WEIHRAUCH-BLUHER et al, 2019); e associa-se positivamente com outras malignidades: tireoide, leucemia, melanoma maligno, mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin (RENEHAN et al., 2008). Estudos de coorte com seguimento de até 45 anos confirmam que a obesidade na adolescência se relaciona com o aparecimento de malignidades na vida adulta, dentre elas: leucemia, linfoma não Hodgkin, câncer de pâncreas, adenocarcinoma gastroesofágico, câncer colorretal, renal e leucemia mieloide aguda (WEIHRAUCH-BLUHER et al, 2019).

1.4– Fisiopatologia

*“Não existe amor mais sincero do que aquele pela comida.”
George Bernard Shaw*

A obesidade já foi considerada erroneamente como uma situação comportamental ligada à fraqueza de caráter, preguiça e falta de vontade (BARTOLOMÉ e GUZMÁN, 2014), atualmente é vista como uma doença neurocomportamental na qual ocorrem alterações hipotalâmicas no controle da fome, saciedade e gasto energético (ORDOVAS e CORELLA, 2004; O’RAHILLY e FAROOQI, 2008;). É uma patologia complexa, na qual fatores comportamentais, endocrinológicos, metabólicos, genéticos e epigenéticos interagem (SCHWARTZ, 2017; LARQUÉ et al., 2019; PINTO et al., 2019).

O ambiente interfere na adiposidade desde antes da concepção. São fatores de risco para obesidade pediátrica: obesidade materna e paterna pré-gestacional, grande ganho de peso materno durante a gestação, diabetes mellitus gestacional e tabagismo durante a gravidez (GRIFFITHS et al., 2007; SCHWARTZ, 2017; LARQUÉ et al., 2019;).

Logo após o nascimento, são fatores de risco para obesidade: prematuridade, baixo peso ou excesso de peso para a idade gestacional, ausência de amamentação nos primeiros 150 dias e alto consumo de proteínas (SCHWARTZ et al., 2017; LARQUÉ et al., 2019). Mudanças epigenéticas, como metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico) e modificação de histonas em regiões gênicas regulatórias, são mecanismos que induzem as modificações herdáveis na adiposidade e contribuem para explicar como os fatores pré-natais e pós-natais precoces predispõem para

obesidade futura (GURNANI et al., 2015; ARANCETA-BARTRINA, 2016; SCHWARTZ et al., 2017).

Fatores de risco para obesidade em idades posteriores incluem: excesso alimentar, preferência por *fast-food*, omitir o café da manhã, comer na madrugada, excesso de tempo de tela (televisão, computador e celulares), sedentarismo, redução no tempo de sono e menor variabilidade na temperatura ambiente (pelo uso de ar condicionado e aquecedores) (BOONE et al., 2007; GURNANI et al., 2015; REDDON et al., 2016; SCHWARTZ et al., 2017; PINTO et al., 2018).

Recentemente, alterações no microbioma têm sido implicadas como adjuvantes do ganho de peso, por aumentar a absorção de nutrientes e/ou através da produção de substâncias que alteram o metabolismo (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006; TURNBAUGH et al., 2009; OUSSAADA et al., 2019).

A exposição aos Desreguladores Endócrinos (DE - substâncias exógenas que alteram a regulação e ação hormonais) induz a vários desfechos relevantes para a obesidade, incluindo o estímulo à adipogênese e alterações na secreção e sensibilidade à insulina (BAILLIE-HAMILTON, 2002; GORE et al., 2015; SCHWARTZ et al., 2017;). Fetos e crianças são mais susceptíveis à ação dos DE, pela menor superfície corporal e também pela sensibilidade maior aos mecanismos de programação metabólica e epigenética (CHAPIN et al., 2008; SCHWARTZ et al., 2017).

1.4.1 – Regulação do peso pelo Sistema Nervoso Central

“Os homens devem saber que do cérebro, e só do cérebro, derivam prazer, alegria, riso e divertimento, assim como tristeza, pena, dor e medo.”
Hipócrates

A manutenção do peso corporal depende de um equilíbrio delicado entre 3 processos bioquímicos e comportamentais: ingestão alimentar, gasto e depósito de energia (SPIEGELMAN e FLIER, 2001). O sistema nervoso central (SNC) regula a ingestão de alimentos através da interação de dois componentes: o homeostático que visa equilibrar o estoque energético e nutricional, e o componente hedônico, que objetiva alcançar prazer advindo do consumo alimentar (ALBUQUERQUE et al., 2012; SCHWARTZ et al., 2017; OUSSAADA et al., 2019) (Figura 5). O desequilíbrio desses dois sistemas complexos que regulam o comportamento alimentar é observado em casos de obesidade (FERRARIO et al., 2016; OUSSAADA et al., 2019).

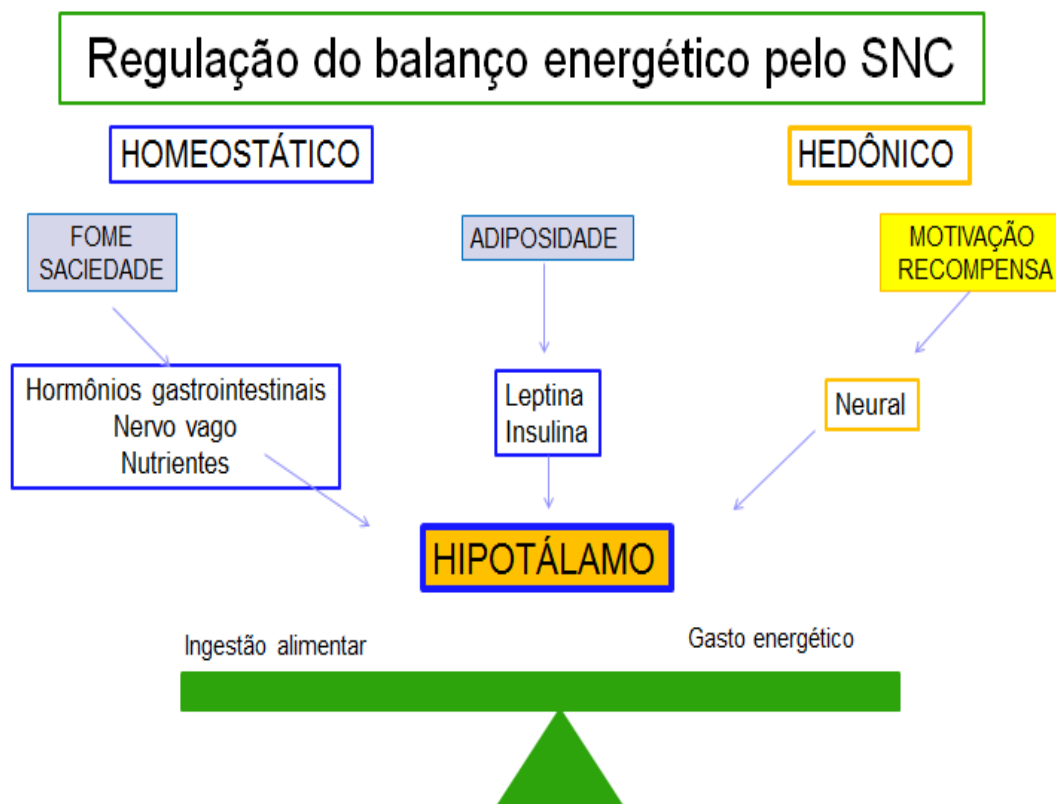


Figura 5. Controles homeostático e hedônico do balanço energético.

1.4.1.1 - Controle homeostático da ingestão alimentar

*"Que seu remédio seja seu alimento,
e que seu alimento seja seu remédio"*
Hipócrates

A oscilação da concentração de nutrientes induz a produção de hormônios, e estes por sua vez, comunicam ao SNC a situação nutricional do indivíduo. Os principais sinalizadores do grau de adiposidade são os hormônios insulina (produzida pelas células beta pancreáticas) e leptina (produzida pelos adipócitos); ambas ao alcançarem o SNC estimulam neurônios promotores de saciedade e elevação do gasto de energia. As sensações de fome e saciedade são alternadas várias vezes ao longo do dia, e são comunicadas ao SNC através de diversos hormônios secretados pelo trato gastrointestinal (VELLOSO, 2006; SCHWARTZ et al., 2017).

Durante o jejum, as células do fundo gástrico produzem grelina, que tem importante efeito estimulador nos neurônios orexígenos hipotalâmicos. No estado pós-prandial ocorre queda nos níveis de grelina e secreção de hormônios com efeito anorexígenos, como peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1), colecistocinina (CCK), peptídeo YY (PYY), peptídeo liberador de gastrina (GRP) e apolipoproteína A (Apo A-IV) (MORTON et al., 2006; VELLOSO, 2006; PINTO et al, 2016.; SCHWARTZ et al., 2017).

O núcleo arqueado do hipotálamo (ARC) é considerado o centro do controle homeostático da ingestão alimentar: esta região apresenta grupos de neurônios orexígenos e anorexígenos, principal alvo dos hormônios que sinalizam as sensações de fome e saciedade e o grau de adiposidade. Os neurônios orexígenos são os que expressam proteína relacionada ao agouti (AgRP) e neuropeptídeo Y (NPY); enquanto os anorexígenos expressam

transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) e pró-opiomelanocortina (POMC), esta última após ser clivada pela enzima pró-hormônio convertase 1 (PC1) dá origem à melanocortina, também conhecida por hormônio melanócito-estimulante alfa (α -MSH) (SCHWARTZ et al., 2000; SPIEGELMAN et al., 2001; HUVENNE et al., 2016). A figura 6 mostra esquema resumido do controle homeostático do balanço energético.

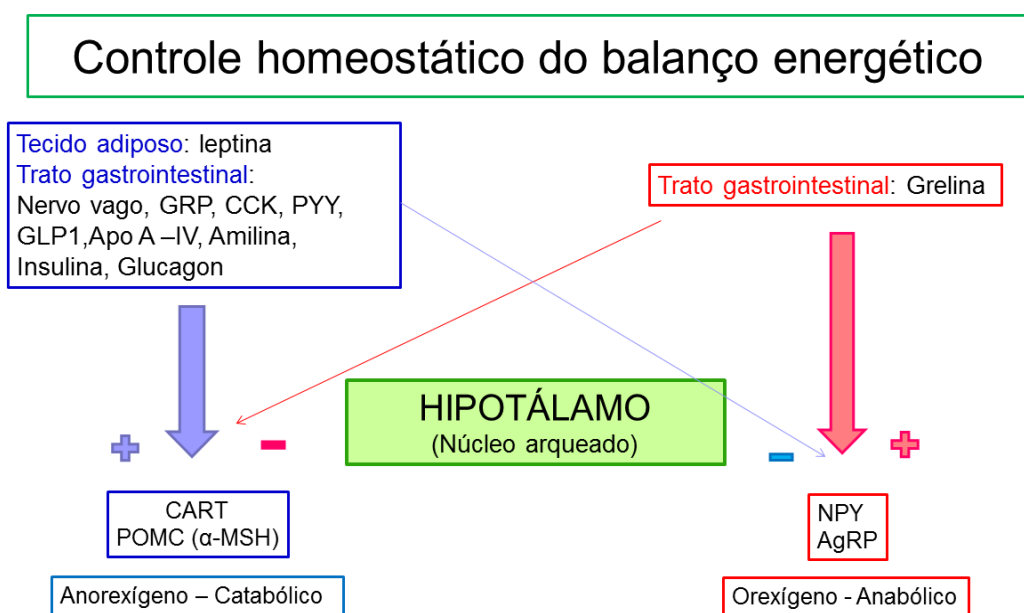


Figura 6. Regulação homeostática do balanço energético. **Legenda:** GRP: peptídeo liberador de gastrina; CCK: colecistocinina; PYY: peptídeo YY; GLP1: peptídeo semelhante ao glucagon 1; Apo A-IV: apolipoproteína A -IV; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina; POMC: pró-opiomelanocortina; α -MSH: hormônio alfa estimulador de melanócitos/melanocortina; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: proteína relacionada ao Agouti.

A figura 7 mostra como o sistema leptina-melanocortina atua no controle do balanço energético. A leptina se liga ao seu receptor presente nos neurônios anorexígenos POMC, e essa ligação estimula a quebra de POMC em α -MSH, que se liga ao receptor da melanocortina tipo 4 (MC4R), gerando sinal de saciedade. O receptor MC4R quando ligado ao AgRP gera

um sinal de fome. Além de ativar os neurônios POMC, a leptina inibe os neurônios AgRP de função orexígena (MOISÉS, 2011; HUVENNE et al., 2016; da FONSECA et al., 2017).

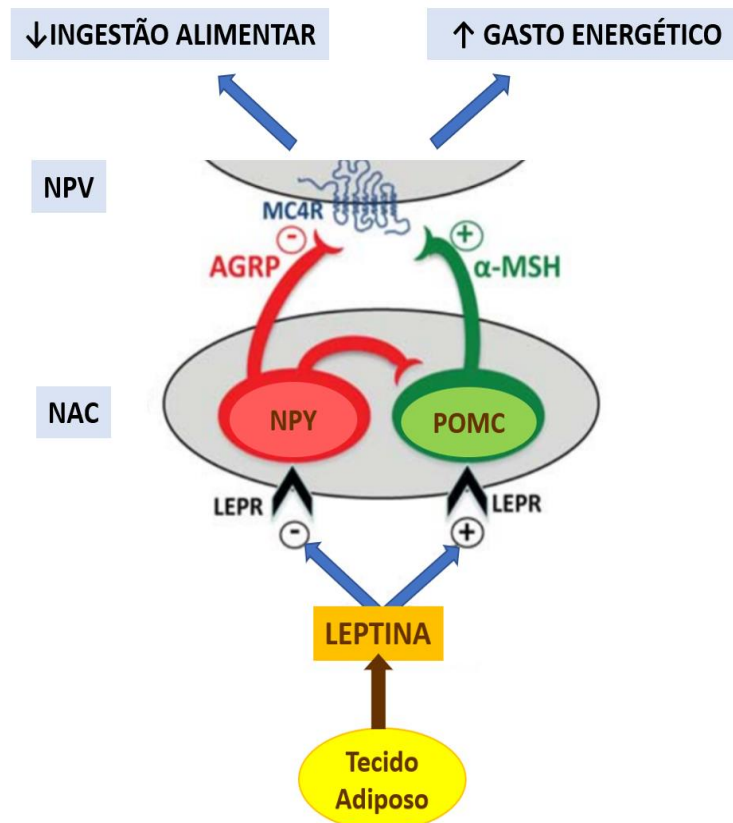


Figura 7. Sistema leptina-melanocortina no controle da fome. **Fonte:** Adaptado de HUVENNE et al. (2016). **Legenda:** LEPR: receptor da leptina; NPY: neuropeptídeo Y; POMC: pró-opiomelanocortina; NAC: núcleo arqueado do hipotálamo; NPV: núcleo para-ventricular do hipotálamo; AGRP: proteína relacionada ao Agouti; α-MSH: hormônio alfa estimulador de melanócitos/melanocortina; MC4R: receptor da melanocortina tipo 4.

1.4.1.2 - Controle hedônico da ingestão alimentar

Alimentar-se é um ato social complexo, e as atitudes de iniciar e interromper uma refeição buscam satisfazer necessidades fisiológicas e hedônicas. As decisões referentes aos comportamentos alimentares requerem integração de diversos neurotransmissores atuando em centros corticais e hipotalâmicos que agem nos mecanismos de motivação e

recompensa (ALBUQUERQUE et al., 2012; FERRARIO et al., 2016; PINTO et al., 2016; SCHWARTZ et al., 2017). Além disso, existe interação entre o sistema homeostático e hedônico, principalmente através de ações da leptina e grelina nos componentes deste último (KENNY, 2011). O consumo de alimentos ricos em gorduras e açúcares é capaz de “desregular” o controle homeostático do apetite: observa-se que a ingestão desses alimentos considerados muito palatáveis perpetua o estímulo para comer mesmo após cessada a necessidade de nutrientes, assim, as necessidades hedônicas passam a sobrepujar as homeostáticas (ROLLS, 2010; ANGELUCCI et al., 2011; FERRARIO et al., 2016; GORDON et al., 2018).

Endorfina, dinorfina e encefalina, substâncias conhecidas como opióides endógenos, estimulam neurônios localizados no núcleo accumbens (NAc) com consequente desinibição dos neurônios AgRP e NPY da área hipotalâmica lateral (LHA). Esses neurônios têm ação orexígena e anabólica, e a AgRP antagoniza a sinalização da melanocortina, que tem efeito anorexígeno e catabólico (HUVENNE et al., 2016; da FONSECA et al., 2017) (Figura 7).

A sinalização da via da melanocortina iniciada pela leptina é prejudicada por endocanabinóides através da estimulação dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1). Os endocanabinóides também interagem com os sistemas opióide e dopaminérgico (ANGELUCCI et al., 2011; ALBUQUERQUE et al., 2012).

O GABA tem papel de facilitador da alimentação através de sua ação orexígena via neurônios NPY e AgRP com consequente bloqueio da transmissão POMC de efeito anorexígeno (DAMIANI et al., 2011). A

liberação de GABA pelos neurônios AgRP é necessária para a manutenção de um nível mínimo de apetite e consequente regulação normal do balanço energético (DELGADO et al., 2013; SCHWARTZ et al., 2017).

A serotonina é um neurotransmissor com importante ação sacietógena. Atua diretamente no ARC inibindo os neurônios AgRP e estimulando os neurônios POMC, além de prejudicar a produção de orexinas pelos neurônios da LHA (ALBUQUERQUE et al., 2012; OUSSAADA et al., 2019).

A dopamina (DA) é um hormônio e neurotransmissor catecolaminérgico que dá origem à noradrenalina e adrenalina, interfere no controle do tônus vascular, pressão arterial, transporte de íons e comportamento. Sua interferência no comportamento se deve à ação na cascata cerebral de recompensa, onde é o neurotransmissor final e considerado o mais importante para a sensação de prazer, justificando a importante influência no comportamento alimentar (WANG, 2001; BLUM et al, 2012). Pacientes com degeneração de neurônios dopaminérgicos devido a doença de Parkinson tendem a se tornar anoréticos, e o tratamento com agonistas dopaminérgicos pode desencadear comportamento compulsivo por alimentos calóricos (DAGHER, 2009) mesmo em indivíduos sem a doença de Parkinson (CORNELLIUS et al., 2010)

A DA é conhecida como molécula “anti-estresse” e também como “molécula do prazer”. Em 2009 foi criada a teoria da “sociedade dopaminérgica”, que atribui ao aumento da ingestão de carne nos últimos dois milhões de anos um paralelo aumento da disponibilidade de DA. A maior concentração de DA seria responsável pela importante melhoria

intelectual da humanidade, e também por preocupação por conquistas, discernimento de destino pessoal e inquietações cósmicas/religiosas (PREVIC, 2009).

1.4.1.2.1 - Sistema Cerebral de Recompensa

Componentes cerebrais responsáveis pela sensação de prazer formam o sistema cerebral de recompensa (SCR). A figura 8 ilustra o SCR composto por circuitos e estruturas do córtex, sistema límbico e estriado. O SCR é ativado por vários estímulos que desencadeiam uma cascata de secreção de neurotransmissores que ao final traz a sensação de prazer e leva o indivíduo a buscar reforços positivos (KING et al., 2013).

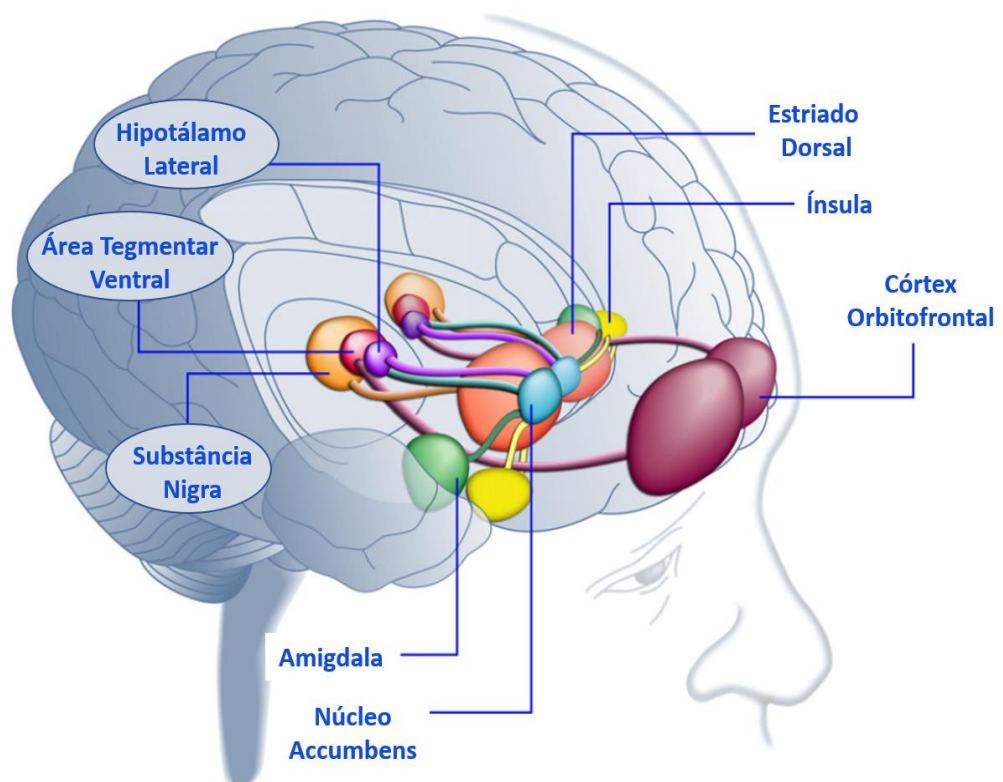


Figura 8. Regiões anatômicas do cérebro humano envolvidas no sistema cerebral de recompensa. **Fonte:** Adaptado de KENNY, 2011.

A cascata de recompensa cerebral que culmina na sensação de prazer é mostrada na figura 9. A cascata se inicia no hipotálamo com ação da serotonina, que então estimula a secreção de encefalina, que tem ação inibitória sob os neurônios gabaérgicos, os quais realizam o controle fino da concentração de DA liberada ao final da cascata no Núcleo Accubens (Nac) (BLUM et. al., 2012). As drogas passíveis de adição, assim como alguns comportamentos como ouvir música, ter relações sexuais, jogar e se alimentar promovem a liberação de DA no SCR (BLUM et al., 2012).

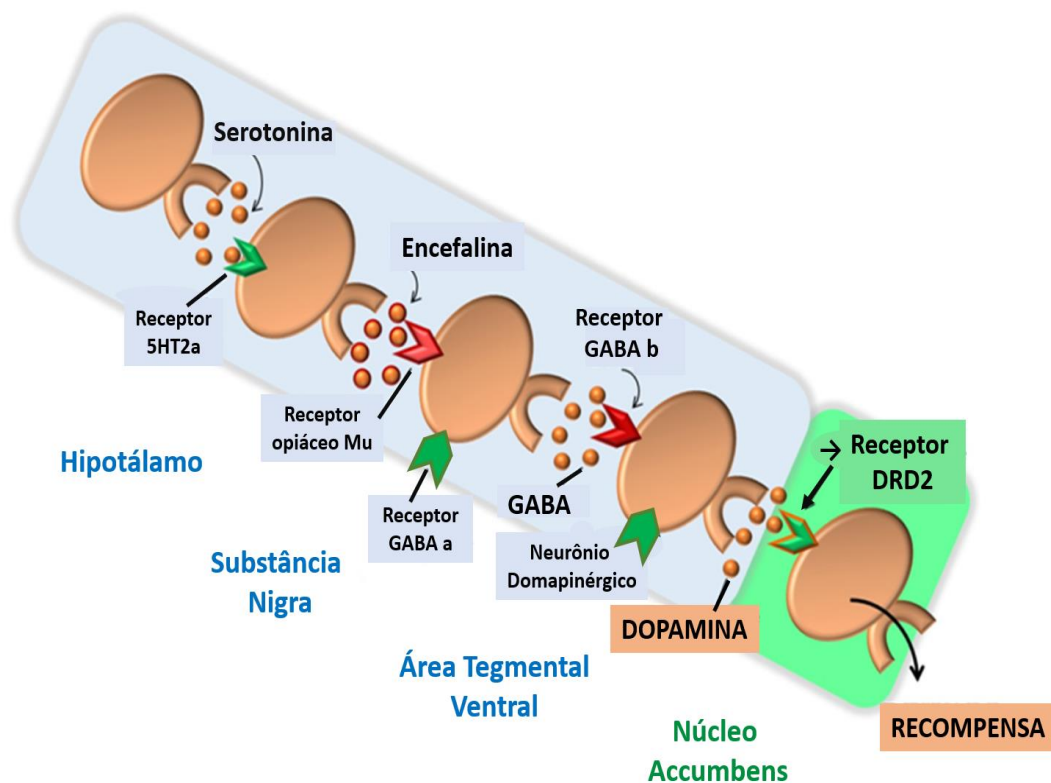


Figura 9. Interação de vários neurotransmissores constituindo a “Cascata de recompensa cerebral”. **Fonte:** Adaptado de PINTO et al., 2016. **Legenda:** GABA: ácido gama-aminobutírico; 5HT2: receptor de serotonina tipo 2; Mu: muscarínico

1.4.1.2.2 - Recompensa Deficiente e/ou Excesso de Expectativa de Recompensa?

*“Todo excesso esconde muitos vazios”
Ana Beatriz Barbosa Silva*

O conceito de “Síndrome da Recompensa Deficiente” (RDS – do inglês *Reward Deficiency Syndrome*), se refere a comportamentos associados a baixa concentração de DA, e que aumentam o risco de impulsividade e de comportamentos obsessivos-compulsivos (BLUM et al., 1996b; KENNY, 2011; PINTO et al., 2016). São parte da RDS as seguintes situações clínicas: 1) Adição: álcool, drogas ilícitas, tabaco e obesidade; 2) Impulsividade: autismo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e síndrome de Tourette; 3) Compulsão: por sexo ou jogos; 4) Distúrbios de personalidade: ansiedade extrema, agressividade, personalidade antissocial e transtorno de conduta (BLUM et al., 1996b).

A RDS atribui o desbalanço entre os sistemas homeostático e hedônico do controle alimentar à deficiente sinalização dopaminérgica. O consumo excessivo de alimentos além da necessidade homeostática ocorreria para compensar a falta de sensação de prazer (COMINGS e BLUM, 2000; OUSSAADA et al., 2019). A ingestão de alimentos ricos em lipídeos e/ou açúcares induz a liberação de DA no NAc (AVENA et al., 2008) de forma proporcional ao nível de prazer relatado pelos pacientes (SMALL et al., 2003).

Outra teoria, complementar à RDS postula que o excesso alimentar que leva à obesidade é causado por maior expectativa de recompensa após ingestão alimentar (OUSSAADA et al., 2019). Essa teoria do “Excesso de Expectativa de Recompensa” é amparada por estudos de Ressonância

Nuclear Magnética (RNM) nos quais indivíduos obesos mostram maior ativação do SCR quando expostos a estímulos visuais ou olfativos de alimentos altamente palatáveis (ROTHERMUND et al., 2007; STOECKEL et al., 2008 e 2009; SCHARMULLER et al., 2012; SZALAY et al., 2012; JASTREBOFF et al., 2013).

A intensidade do estímulo ao SCR varia de acordo com o estado metabólico: o valor hedônico do alimento é maior quando o indivíduo está com fome do que após uma refeição (GOLDSTONE et al., 2009). Os principais hormônios do sistema homeostático de controle alimentar modulam as respostas hedônicas: neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (ATV) e da substância nigra (SN) expressam receptores de leptina e são negativamente modulados por ela (KRUGEL et al., 2003; HOMMEL et al., 2006), já a grelina aumenta a resposta dos neurônios dopaminérgicos do SCR frente a estímulos visuais e olfativos de alimentos altamente palatáveis (MALIK et al., 2008; PERELLO et al., 2010). Esses estudos animais e de neuroimagem corroboram os achados clínicos de “fissura” por alimentos altamente calóricos após período de dieta restritiva (ROLLS et al., 1983; HOFMANN et al., 2010).

Dentro do SCR, a rede de comunicação entre NAc e Hipotálamo Lateral (HL) tem um papel de sentinela para a sobrevivência animal: mesmo em situação de fome, quando o “drive” para se alimentar é intenso, é preciso que o animal tenha capacidade de parar de se alimentar em caso de ameaças externas que coloquem sua vida em risco (KELLEY et al., 2005). A situação estressante que estimula os neurônios do NAc e inibe os do HL deve ser capaz de interromper a alimentação. Experimentos em animais que

foram superalimentados com dieta rica em gordura e açúcares mostra que além de desenvolverem comportamento de comer compulsivo (JOHNSON e KENNY, 2010; LATAGLIATA et al., 2010), eles se tornaram resistentes à interrupção da alimentação frente a uma ameaça (JOHNSON e KENNY, 2010).

Os mecanismos que ligam a modulação dopaminérgica a comportamentos alimentares com consequente aumento na adiposidade parecem combinar todos os fatores citados. Observa-se em obesos: maior sensibilidade aos estímulos visuais e olfativos frente aos alimentos, dificuldade na obtenção da recompensa após alimentação e resistência à interrupção da alimentação. A somatória desses três fatores facilita sobremaneira o comportamento hiperfágico.

1.5- Fatores Genéticos

“O DNA humano é como um programa de computador, mas muito mais avançado do que qualquer software jamais inventado.”
Bill Gates

Diversos estudos mostram a importância da genética na suscetibilidade à obesidade. Entre 55 a 80% da variação de adiposidade se deve a fatores genéticos, conforme evidenciado por pesquisas realizadas em gêmeos (STUNKARD et al., 1986; HERSKIND et al., 1996; KAPRIO et al, 2002; BÖETTCHER et al., 2011; PINTO et al., 2019). A concordância na prevalência de obesidade é maior entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos; a adiposidade de crianças adotadas se aproxima mais à dos pais biológicos do que dos pais adotivos (STUNKARD et al., 1986; HERSKIND et al., 1996; KAPRIO et al, 2002).

De acordo com o critério genético, a obesidade é classificada como (PIGEYRE e MEYRE, 2018):

A) Monogênica – quando um único gene mutado é responsável pelo fenótipo e obedece ao padrão de herança mendeliana;

B) Sindrômica – quando um conjunto específico de sintomas está presente, e um pequeno grupo de genes está envolvido. Geralmente o termo é usado para descrever pacientes com obesidade associada a atraso cognitivo, distúrbios, anormalidades de outros órgãos, hiperfagia e/ou outros sintomas de disfunção hipotalâmica.

C) Poligênica – também chamada de obesidade “comum”, presente em até 95% dos casos. Variantes comuns de centenas de genes se somam para conferir maior risco de obesidade, e que se associados a alguns fatores ambientais culminam em obesidade.

1.5.1 - Obesidade Monogênica

Obesidade Monogênica é um grupo heterogêneo de doenças raras que levam a aumento da ingestão alimentar e redução do gasto energético. Várias dessas mutações envolvem genes do sistema leptina-melanocortina que estão envolvidos no controle do balanço energético hipotalâmico. Essas mutações alteram a concentração e/ou a atividade de hormônios, receptores e enzimas e levam ao fenótipo de hiperfagia intensa com obesidade grave de início precoce (antes dos 5 anos), algumas vezes associados a alterações endócrinas (PIGEYRE, M. e MEYRE, 2018; ROHDE et al., 2019;). As mutações descritas seguem o padrão mendeliano de herança, com

descrição de efeito dominante e recessivo (PIGEYRE, M. e MEYRE, 2018; ROHDE et al., 2019).

Os principais genes envolvidos na obesidade monogênica estão sumarizados no Quadro 2.

Quadro 2. Principais Causas de Obesidade Monogênica

Gene	Características Clínicas
<p>LEP (Leptina) OMIN 164160 Descrito em < 100 pacientes</p> <p>LEPR (Receptor da Leptina) OMIN 601007 3% pacientes com obesidade grave de início precoce</p>	<p>Hiperfagia intensa Incapacidade de sentir saciedade Obesidade grave início no primeiro ano de vida Hipogonadismo Hipogonadotrófico Hipotireoidismo Hipotalâmico Baixa Estatura final</p>
<p>POMC (Pro-opiomelanocortina) OMIN 176830 Descrito em 11 pacientes</p>	<p>Insuficiência adrenal neonatal (causando hipoglicemia, falência hepática, convulsões) Obesidade de início precoce Hiperfagia Cabelos ruivos e hipopigmentação da pele (brancos) Hipotireoidismo central Deficiência de GH Hipogonadismo hipogonadotrófico</p>
<p>MC4R (Receptor tipo 4 da Melanocortina) OMIN 155541 3-5% pacientes com obesidade grave de início precoce</p>	<p>Hiperfagia com obesidade de início precoce Aceleração da velocidade de crescimento e estatura Aumento de massa óssea Aumento de massa gorda e magra Hipotireoidismo subclínico</p>
<p>PCSK1 (Pró-proteína convertase tipo 1) OMIN 162150 Descrita em 20 pacientes</p>	<p>Diarreia por má absorção Hiperfagia Hipoglicemia pós-prandial Hipoglicemia pós-prandial Hipotireoidismo central Hipogonadismo hipogonadotrófico Diabetes Insipido central</p>

Fonte: PINTO et al., 2019.

1.5.2 - Obesidade Síndrômica

O termo Obesidade Síndrômica se refere a pacientes com obesidade de início precoce associada a déficit intelectual, dismorfismos, anormalidades órgão-específicas, hiperfagia extrema e algumas vezes associada a disfunções hipotalâmicas (IRIZARRY e HAQQ, 2018; PIGEYRE e MEYRE, 2018). Mais de 100 síndromes associadas com obesidade já foram descritas, e as mais comuns estão sumarizadas no Quadro 3.

Quadro 3. Principais Síndromes associadas à Obesidade.

Síndrome / Incidência	Aspectos genéticos	Características clínicas
Prader-Willi 1:10.000/ 1:15.000 nascimentos	15q11-q13, falta do segmento paterno (70%), dissomia uniparental materna (25%), microdeleção, defeito de imprinting ou translocação. OMIN 176270	<i>Facies</i> característica, pés e mãos pequenos, hipopigmentação, hipotonia e dificuldade de crescer quando recém-nascido Baixa estatura, hiperfagia, obesidade grave, hipogonadismo, atraso do desenvolvimento psicomotor, distúrbios do sono e alterações comportamentais.
Bardet-Biedl 1:125.000/ 1:175.000 nascimentos	Condição recessiva de genética heterogênea, 12 genes implicados (<i>BBS1-12</i>) OMIN 209900	Obesidade no primeiro ano de vida, retardo mental, distrofia retiniana ou retinopatia pigmentar, extremidades dismórficas, hipogonadismo, alterações renais.
X Frágil 1:2.500 nascimentos	Ligado ao X, gene <i>FMR1</i> (Xq27.3) OMIN 300624	Déficit intelectual, comportamento hipercinético, macroorquidismo, orelhas grandes, mandíbula proeminente.
Osteodistrofia hereditária de Albright 1:20.000/ 1:1.000.000 nascimentos	Autossômica dominante, gene <i>GNAS 1</i> (20q13.2) OMIN 103580	Baixa estatura, face redonda, braquidactilia, calcificações subcutâneas, anormalidades dentais e neurossensoriais. Resistência generalizada a hormônios: PTH, TSH, GHRH, LH, FSH. Hipoparatiroidismo bioquímico funcional.

Legenda: *BBS1-12*: gene Bardet-Biedl Syndrome 1, *FMR1*: gene fragile X mental retardation 1; *FSH*: Hormônio folículo-estimulante; *GHRH*: Hormônio estimulador da gonadotrofinas; *GNAS1*: gene Guanine Nucleotide binding Alpha-subunit 1; *LH*: Hormônio luteinizante; *PTH*: Hormônio estimulador das paratireoides; *TSH*: Hormônio estimulador da tireoide. Fonte: PINTO et al.; 2019.

1.5.3 – Obesidade Poligênica

A Obesidade Poligênica, também chamada de “comum” ou “exógena” ocorre em torno de 95% dos casos de obesidade. Para que a obesidade exógena ocorra, é preciso que variantes comuns (polimorfismos) de centenas de genes se somem, cada um conferindo um pequeno aumento de risco para ganho de peso. Quando esse pool gênico de maior risco se associa a alguns hábitos e fatores ambientais (mencionados no item 1.4) advém a obesidade (DEMERATH et al., 2007; ÖTTCHER et al., 2011; HUVENNE et al, 2016; OUSSAADA et al, 2019; PINTO et al, 2019).

Variações comuns na sequência do DNA podem explicar diferenças individuais no ganho de peso, dentre essas variações, as mais estudadas são as variações de nucleotídeo único, conhecidas como SNPs (SNP, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*) (BELL et al., 2005; WALLEY et al., 2009). Apesar de muito relevante na gênese da obesidade exógena, a identificação dos SNPs que aumentam o risco de obesidade é uma tarefa complexa (LOOS, 2009; BÖTTCHER et al., 2011).

A tarefa de separar o papel dos componentes ambiental e genético na gênese da obesidade é um grande desafio para a comunidade acadêmica (EL-SAYED-MOUSTAFA e FROGUEL, 2013). Indivíduos mais suscetíveis à adiposidade excessiva podem carregar variantes de risco dos genes que influenciam o controle do apetite (*NPY*, *POMC*, *MC4R*, etc.), a regulação do maquinário celular (*FTO*, *DRD2*, etc.), o metabolismo lipídico e adipogênese (*PPAR*, *APOS*, *PLIN*, etc.), o gasto energético (*UCP*), a sinalização da insulina (*ISR-E*, etc.) e inflamação (*ADIPOQ*, *IL6*, *RETN*, etc.) (WALLEY et al., 2009; MARTINEZ et al., 2014)

Algumas abordagens tem sido utilizadas a fim de se compreender o papel de fatores genéticos na gênese da obesidade, sendo as principais estratégias de pesquisa a avaliação genes candidatos que participam de vias fisiológicas plausíveis e os estudos de GWAS (do inglês: *Genome-Wide Association Study*), que rastreia SNPs em todo o genoma (BÖETTCHER et al., 2011).

1.5.3.1 – Gene Candidato

Pesquisas que partem da hipótese de que alguns genes se associam a um fenótipo são chamadas de estudos de genes candidatos. No caso da obesidade exógena, tem-se estudado polimorfismos de genes com mutações descritas em obesidade monogênica e/ou sindrômica, genes que atuam nos metabolismos de lipídeos e glicose, na regulação hipotalâmica da fome e saciedade e desenvolvimento dos adipócitos. A literatura é rica em trabalhos com essa metodologia, mas diversos estudos não tem seus resultados corroborados em populações diversas (MOISÉS, 2011; SHETTY e SHANTARAM, 2014).

1.5.3.2 – GWAS

Os estudos de metodologia GWAS não partem da hipótese de que um gene ou conjunto de genes tenham uma função específica ou tragam risco para determinada condição, mas geram hipóteses ao demonstrarem a associação de um desfecho com marcadores genéticos, geralmente SNPs (DAY e LOOS, 2011). Essa abordagem geradora de hipótese é particularmente interessante no estudo de condições complexas e de alta

prevalência, como diabetes e obesidade exógena (MOISÉS, 2011). A maioria dos estudos de GWAS foi realizada em indivíduos europeus caucasianos, e identificaram diversos loci relacionados a vários fenótipos relacionados à obesidade (Figura 10), como: IMC, percentual de gordura corporal, cintura, relação cintura-quadril e obesidade extrema de início precoce (LOOS et al., 2009; SCHWARTZ et al., 2017). Os estudos de GWAS evoluíram em 4 ondas com aumento progressivo da população estudada e SNPs associados (SCHWARTZ et al., 2017; PINTO et al., 2019).

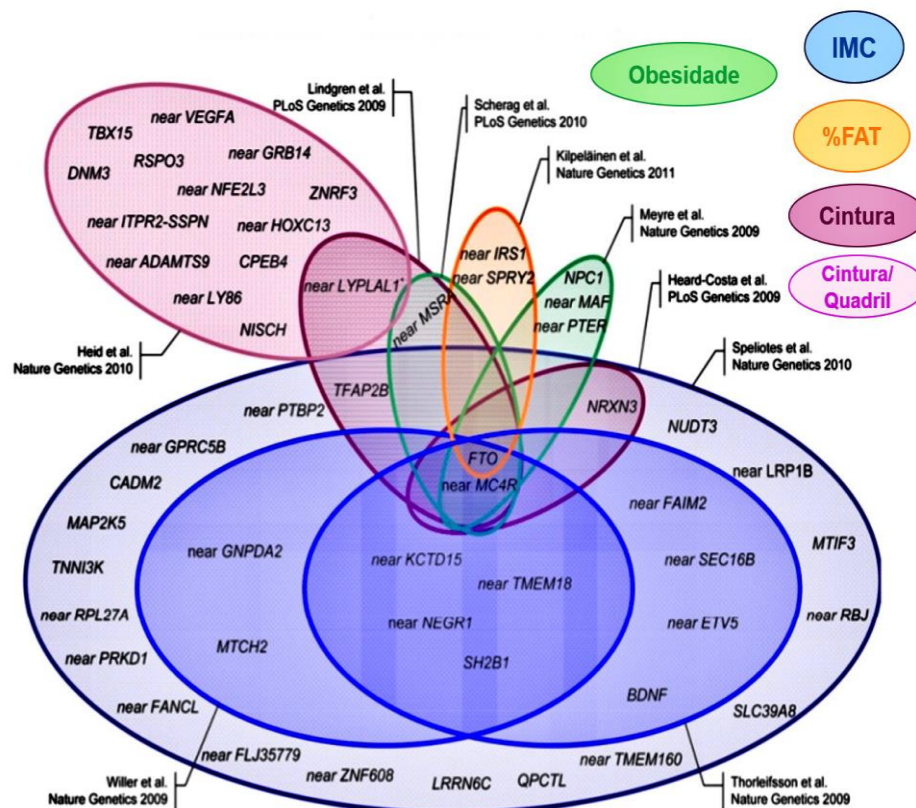


Figura 10. Loci de suscetibilidade para obesidade, descobertos nas 4 ondas de estudos de GWAS. **Fonte:** Adaptado de LOOS et al, 2012. **Legenda:** IMC: índice de massa corporal; %FAT: Percentual de gordura corporal.

Na primeira onda, foram identificadas variações intrônicas no gene *FTO* (*FaT mass and Obesity-associated protein*). Variantes do gene *FTO* estão relacionadas a aumento no IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e obesidade pediátrica. A segunda onda de estudos de GWAS corroborou os achados de variantes do *FTO* e identificou loci relacionados ao gene *MC4R*, cuja mutação leva a casos extremos de obesidade pediátrica. As terceira e quarta ondas identificaram novos loci relacionados ao IMC, e ao final das 4 ondas 32 loci estavam definitivamente implicados no risco de elevação do IMC (SCHWARTZ et al., 2017).

Em 2006, Rankinen e colaboradores após avaliarem 61 estudos de GWAS, atualizaram o “Mapa Genético da Obesidade Humana” que então associava a obesidade a 253 loci em quase todos os cromossomos, excetuando apenas o Y (RANKIEN et al., 2006).

Em 2010, o estudo GIANT (do inglês: *Genetic Investigation of Anthropometric Traits*), metanálise conduzida na faixa etária adulta (SPELIOTES et al., 2010) encontrou 32 *loci* relacionados com elevação do IMC, e diversos destes polimorfismos foram confirmados em crianças obesas graves de nacionalidade francesa e alemã (COMUZZIE et al., 2012). Em 2012, foi realizado o maior estudo de GWAS em crianças: 5530 casos e 8318 controles foram incluídos, e foi possível confirmar a importante influência da genética para o aparecimento da obesidade na população pediátrica (BRADFIELD et al., 2012).

Em 2015, Locke e colaboradores publicaram um estudo de GWAS envolvendo em cerca de 340.000 indivíduos, e identificou 97 loci com 2,1 milhões de variantes genéticas que explicam 2,7% da variação do IMC

(LOCKE et al., 2015). A maioria dos *loci* encontrados se expressa no SNC e correspondem a genes envolvidos nas vias de controle da fome e saciedade (*BDNF*, *MC4R* e *NEGR*), secreção e ação da insulina (*TCF7L2*, *IRS1*), adipogênese e metabolismo energético e lipídico (*FTO*, *RPTOR*, *MAP2K5*). Alguns genes responsáveis pelo fenótipo de obesidade monogênica em casos de mutações, também se associam à obesidade poligênica quando alguns polimorfismos estão presentes, como *PCSK1*, *MC4R* e *POMC* (LOCKE et al., 2015; ROHDE et al., 2019).

Em 2019, Khera e colaboradores realizaram uma metanálise de GWAS e desenvolveram o primeiro escore genético de risco para obesidade. Após analisar 2,1 milhões de SNPs em mais de 300.000 indivíduos, os autores desenvolveram o Escore Genômico Poligênico GPS (do inglês: *Genomic Polygenic Score*) que identifica pessoas com elevado risco de desenvolvimento de obesidade (KHERA et al., 2019). Cada variante individualmente se associa a mínimas diferenças no peso ao nascimento, mas predizem claramente diferenças de peso durante a primeira infância e profundas diferenças na trajetória do peso com risco de desenvolvimento de obesidade grave nos anos subsequentes (KHERA et al., 2019; OUSSAADA et al., 2019).

1.5.1 - Variações genéticas no sistema de recompensa hipotalâmico

*“Somos o resultado de três forças: a genética,
o que fazemos da nossa vida e o que ela faz de nós”
Rui Sniqper*

Considerando que a DA desempenha papel crucial no circuito de recompensa cerebral, e está envolvida no comportamento alimentar, o

estudo de polimorfismos genéticos que afetam a disponibilidade e a secreção de DA tem ganhado espaço na literatura (PINTO et al., 2016).

1.5.1.1 - Polimorfismo rs6277 do gene *DRD2*

A DA atua através de diversos receptores, sendo o tipo D2 (*DRD2*) o de maior relevância no que tange ao estudo do comer hedônico, já que é o principal receptor dopaminérgico do SCR, com ação pré e pós sinápticas e responsável pela regulação da liberação da DA (L'HIRONDEL et al., 1998; FORD, 2014).

O gene *DRD2* está localizado na região cromossômica 11q22-q23, é composto por oito éxons e sete íntrons, com tamanho aproximado de 66.097 pares de base (pb). O *DRD2* é uma proteína transmembrana de 443 aminoácidos, que atua através do acoplamento à proteína G e consequente inibição da adenilato-ciclase (GRANDY et al., 1989).

Diversas variantes tipo SNP com capacidade de alterar a função e quantidade dos receptores *DRD2* já foram descritas. Essa interferência na funcionalidade principalmente nos receptores pós-sinápticos modifica o risco para busca de substâncias que estimulam o SCR (PICETTI et al., 1997; BAIK, 2013a; BAIK, 2013b; BLUM et al., 2012; GUO et al., 2014) com consequente maior propensão a futuro aumento de adiposidade (STICE et al., 2010; GUO et al., 2014).

O SNP rs6277 do gene *DRD2* consiste na mudança de uma Arginina (A) por Guanina (G) na posição 957 no exon 7, caso a avaliação do gene seja feita pela fita “antisense” como ocorre nesta pesquisa, em algumas referências que avaliam o gene pela fita “senso” refere-se a troca de Timina

(T) por uma Citocina (C) (MI et al, 2011). A presença do alelo de risco (G) leva a redução da afinidade dos receptores DRD2 evidenciada por estudos com Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET) em humanos (FARDE et al., 1995; HIRVONEN et al., 2004; HIRVONEN et al, 2009).

Indivíduos homozigotos para o alelo selvagem possuem maior disponibilidade de receptores DRD2 no estriado e demonstram melhores escores de aprendizado baseado em estímulos negativos (XIE et al., 2015). O alelo de risco está associado a: distúrbios psiquiátricos relacionados à deficiência da função dopaminérgica e/ou processamento das emoções (DAVIS et al., 2012), maior sensação de recompensa mesmo em indivíduos de peso normal (DAVIS et al. 2008), maior consumo de açúcar (ENY et al., 2009) e aumento do IMC de normal para sobrepeso/obesidade em adultos (KVALØY et al., 2015).

1.5.1.2 - Polimorfismo rs1800497 do gene *ANKK1*

Como o gene *DRD2*, o gene *ANKK1* (do inglês: *AnKyrin repeat and Kinase domain containing 1*) também está localizado na região 11q22-q23. Seu SNP rs1800497 interfere na disponibilidade de receptores DRD2 e até há pouco tempo era considerado como parte do próprio gene *DRD2*, com a denominação de polimorfismo Taq1A do gene *DRD2*. Na realidade o polimorfismo Taq1A está localizado no exon 8 do gene *ANKK1*, adjacente ao gene *DRD2* (NEVILLE et al., 2004) como mostrado na Figura 11.

Cromossomo 11

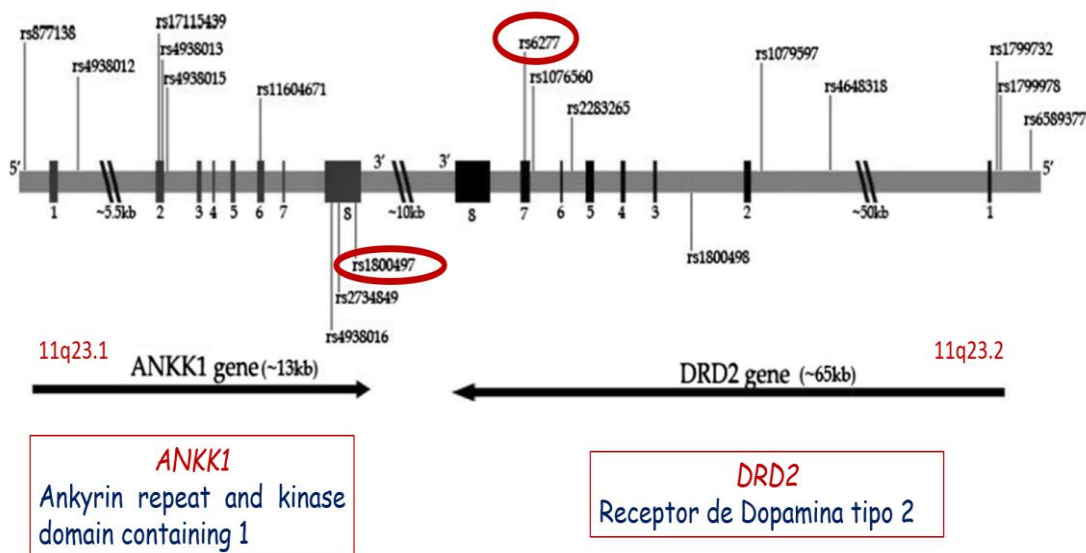


Figura 11. Localização dos SNPs dos genes *ANKK1* e *DRD2*. **Legenda:** Exons do gene *DRD2* são mostrados em barras escuras e exons do gene *ANKK1* em barras claras, e introns dos dois genes na linha cinza horizontal. **Fonte:** Adaptado de MA et al., 2015.

O alelo selvagem contém citosina (C) na posição 32806pb, quando substituída por timina (T) resulta na troca de glutamato por lisina (713Glu/Lys) na proteína final. Na nomenclatura antiga o alelo T é chamado de A1 e o alelo C é chamado de A2 (STICE et al., 2010).

O SNP rs1800497 do gene *ANKK1* influencia a sinalização dos receptores DRD2: indivíduos saudáveis que possuem o alelo de risco (A1) tem redução entre 30-40% na densidade de DRD2 no estriado quando comparados com não portadores do alelo A1 (NOBLE et al, 1991; JÖNSSON et al., 1999; STICE et al., 2010; DAVIS et al., 2012; DENG et al., 2015; GLUSKIN e MICKEY, 2016), e redução do metabolismo da glicose nas regiões do SCR que contém neurônios dopaminérgicos (NOBLE et al.,

1997). Essa redução na ação dopaminérgica no SCR se reflete clinicamente em maior risco de obesidade em adultos (NOBLE et al., 1994; BLUM et al. 1996b; SPITZ et al., 2000; THOMAS et al., 2001; STICE et al., 2010; CHEN et al., 2012), maior ganho de peso (STICE et al., 2008), reforço (sensação de prazer) mais intensa após refeição (EPSTEIN et al., 2004 e 2007), aumento da ingestão energética especialmente em obesos (EPSTEIN et al., 2007), além da associação com alcoolismo, dependência de nicotina e opióides (BLUM, 1996a; NOBLE, 2000) e distúrbios alimentares (NISOLI et al., 2007)

Este gene foi incluído no mapa genético da obesidade humana amparados por cinco estudos de genes candidatos com indivíduos adultos (RANKINEN et al., 2006), e o alelo de risco prediz o ganho de peso em jovens com ativação mais fraca do núcleo estriado frente ao consumo alimentar (STICE et al., 2010). Todavia, poucas pesquisas foram realizadas para determinar se há associação desse SNP com obesidade na faixa etária pediátrica (ERGUN et al., 2010; STICE et al., 2010; BÖETTCHER et al. 2011; ARAZ et al., 2012; PINTO et al, 2015 e 2016). Observa-se grande variação nas frequências genótípicas e alélicas em diferentes países e mesmo dentro do mesmo país, além inconsistência quanto à associação ou não com desfechos metabólicos. O quadro 4 mostra os principais resultados desses trabalhos científicos.

Quadro 4. Resumo dos estudos realizados em crianças e adolescentes para avaliação do polimorfismo rs1800497 do gene *ANKK1*.

Referência	População	Conclusões
EPSTEIN et al., 2010	26 Crianças de 8 a 12 anos com sobrepeso e pais com obesidade País: EUA	Presença do alelo T associada a maior IMC e também modificação do peso após programa de emagrecimento com duração de 0,5 a 1 ano.
ERGUM et al., 2010	Crianças 46 obesas 50 eutróficas País: Turquia	Não houve diferença na distribuição alélica dos grupos. Observou-se a seguinte proporção Obesos: T- 51%, C- 49% Eutróficos: T- 52% C- 48%
STICE et al. 2010	44 adolescentes do sexo feminino País: EUA	Observação de RNM em situação de antecipação alimentar mostrou resposta atenuada do SCR de pacientes com presença do alelo T.
STRIEN et al., 2010	279 Adolescentes País: Holanda	Frequência genotípica: TT-2,9%; CT - 30,8%; CC - 66,3% Frequência alélica: T -18,3%; C- 81,7% A presença do alelo T aumentou a ingestão de fundo emocional
DURAN-GONZALEZ et al., 2011	448 Adolescentes País: EUA	Frequência genotípica e alélica (%): TT- 15,2; CT- 46,5; CC- 38,3; T- 38,5; C- 61,5 Alelo T associado a obesidade central
ARAZ et al., 2012	200 Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. 50% obesos 50% eutróficos País: Turquia	Frequência genotípica e alélica (%) nos Obesos: TT- 7; CT- 26; CC- 67 T- 20; C - 80 Frequência genotípica e alélica (%) nos Controles: TT- 4; CT- 31; CC- 65 Sem associação do alelo T e IMC
ROTH et al., 2013	583 adultos eutróficos 28 crianças com sobrepeso 423 crianças com obesidade País: EUA	Nas crianças foram encontradas as seguintes frequências genotípica e alélica: TT- 2,4%; CT- 29,3%; CC- 68,3% T- 17%; C- 83% Não houve associação de elevação do IMC com presença do alelo T; entretanto o genótipo TT mostrou pior resposta após programa de mudança de hábitos de vida visando perda de peso.

PINTO et al., 2015	Crianças e adolescentes (5 a 16 anos) 55 obesas 50 eutróficas País: Brasil	Frequência genotípica e alélica (%) nos obesos: TT- 14,5; CT- 40; CC-45,5 T- 34,5; C 65,5 Frequência genotípica e alélica (%) nos controles: TT- 10; CT- 26; CC-64 Alelo T- 23; C-77 Alelo T associado à obesidade e alteração da homeostase glicêmica
YEH et al., 2016	84 adolescentes de origem asiática País: EUA	Frequência genotípica (%) TT+CT 63%; CC 37% Nenhuma diferença no IMC, a presença do alelo T associada a maior consumo de carboidratos e fast food
OBREGÓN et al., 2017	258 crianças e adolescentes (8 a 14 anos) 115 obesos, 42 com sobrepeso, 101 eutróficos País: Chile	Frequência genotípica (%) TT- 9,7; CT- 38,4; CC- 51,9 Sem diferença no IMC, alelo T associado a maior prazer na alimentação em meninos obesos.
CARDEL et al., 2019	286 crianças e adolescentes entre 7 e 12 anos País: EUA	Frequência genotípica (%) TT- 12,9; CT- 39,5; CC- 47,6 Homozigotos TT reportaram ingesta energética 20% maior de carboidratos, e maior deposição de gordura visceral.

1.5.1.3 – Polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*

O gene *FTO* está localizado na região cromossômica 16q12.2, é composto por 9 éxons e 8 íntrons, com mais de 400 kb que são transcritos em um RNAm com 4291pb, sendo traduzido na demetilase 2-oxoglutarato-dependente. Proteínas membro dessa superfamília estão envolvidas em modificações pós-translacionais, reparo de DNA e acidificação de ácidos graxos (CLIFTON et al., 2006).

O polimorfismo rs9939609, localizado no primeiro intron do gene *FTO* leva a uma substituição de Timina (T) por Adenina (A) tem sido relacionado ao controle da lipólise (WAHLEN et al., 2008). Em diversos estudos tanto em adultos como em crianças, a presença de pelo menos um alelo de risco desse SNP associa-se à maior ingesta calórica, menor saciedade e maior frequência de episódios de comer compulsivo quando comparado com homozigotos para o alelo selvagem (SPEAKMAN et al., 2008; HAUPT et al., 2009; TANOFKY-KRAFF et al., 2009; WARDLE et al., 2009). É interessante ressaltar que o maior consumo calórico observado nos portadores do alelo de risco se deve à preferência por alimentos de alta densidade energética (sobretudo os ricos em gordura) e não ao aumento do consumo de alimentos em geral (CECIL et al., 2008; TIMPSON et al., 2008).

O gene *FTO* era desconhecido até 2007, quando um estudo de GWAS que avaliou 500.000 SNPs encontrou uma forte associação do seu locus com IMC e consequente Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (FRAYLING et al., 2007). A partir do relato inicial, diversos trabalhos confirmaram a associação do gene *FTO* e obesidade em populações europeias, além de aumento da circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e obesidade pediátrica (DINA et al., 2007; HINNEY et al., 2007; SCUTERI et al., 2007; HUNT et al., 2008; LINDGREN et al., 2009; WARDLE et al., 2009; SCHERAG et al., 2010; BRADFIELD et al., 2012; GRAFF et al., 2013; HUANG et al., 2014; QI et al., 2015).

Atualmente é o gene que mostra a maior associação com obesidade poligênica humana (LARDER et al., 2011; CHANG et al., 2018). Recente estudo de metanálise após avaliar 3337 obesos e 3159 controles confirma

definitivamente sua correlação com obesidade em populações europeias (DOAEI et al., 2019). A associação do *FTO* com obesidade foi confirmada em outras etnias (JACOBSON et al., 2012), como asiáticos (CHA et al., 2008; HOTTA et al., 2008; TABARA et al., 2009; HONG, 2012) e hispânicos (VILLALOBOS-COMPARAN et al., 2008; WING et al., 2009; DONG et al., 2011). Poucos estudos avaliaram esse SNP na população brasileira, e apenas 7 foram realizados na população pediátrica de nosso país. O quadro 5 mostra os principais achados dessas pesquisas.

O gene *FTO* é amplamente expresso em neurônios POMC no hipotálamo e em áreas do SCR (McTAGGART et al., 2011), o que reforça que seu efeito no IMC se deva a ação central na homeostase energética (LARDER et al., 2011; HSIAO et al., 2016).

Recentemente SEVGI e colaboradores (SEVGI et al., 2015), demonstraram que o *FTO* regula a sinalização da dopamina via DRD2, e os polimorfismos rs9939609 do gene *FTO* e rs18000497 do gene *ANKK1* interagem. Estudo realizado em humanos verificou que variantes de risco do *FTO* afetam a resposta dopaminérgica cerebral e modificam o aprendizado de uma tarefa prazerosa. O *FTO* modula a conectividade no SCR sugerindo que o aumento de risco para obesidade se relaciona ao processamento da sensação de prazer (SEVGI et al., 2015).

Quadro 5. Resumo dos estudos realizados em crianças e adolescentes brasileiros para avaliação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*.

Referência	População	Conclusões
SILVA et al., 2013	N = 348 0-8 anos Estado: RS	Frequência genotípica e alélica (%) AA- 16,4; AT- 46,3; TT- 37,4 A – 40; T- 60 Associação com maior IMC e adiposidade
LOURENÇO et al., 2014	N = 1088 0-10 anos Estado: AM	Frequência genotípica (%) AA- 15,6; AT- 44,8; TT- 39,6 Associação com ganho de peso
PEREIRA et al., 2016	195 obesos 153 eutróficos Estado: MG	Frequência alélica (%) Obesos: A- 49,5; T-50,5 Eutróficos: A- 46,7; T-53,27 Não houve diferença entre os grupos
REUTER et al., 2016	N = 406 7 – 17 anos Estado: RS	Frequência genotípica e alélica (%) AA- 13,3; AT- 44,3; TT- 42,4 A - 35,5; T- 64,5 Genótipo AA associado a obesidade/sobrepeso
NASCIMENTO et al., 2019	136 obesos 172 controles 8-17 anos Estado: PR	Frequência genotípica e alélica (%) Obesos: AA- 14,7; AT- 46,3; TT- 38,9 Eutróficos: AA- 9,9; AT- 52,3; TT- 37,8 Alelo A associado a menor redução da CA após intervenção com dieta e exercício físico
RODRIGUES, et al. 2019	378 obesos 378 eutróficos 18 E 19 anos Estado: MA	Frequência genotípica e alélica (%) Obesos: AA -14,5; AT- 44,9, TT-40,5 / A-36,8; T-63,2 Eutróficos:AA-13,5; AT- 47,9; TT- 38,6 / A- 37,4; T- 62,6 Não houve diferença entre os grupos
TODENDI et al., 2019	N = 871 7-17 anos Estado: RS	Alelo A associado com aumento de IMC

1.6 – Hipótese

*“A dúvida é o princípio da sabedoria”
Aristóteles*

Variantes de risco dos polimorfismos de genes relacionados ao sistema da cascata de recompensa cerebral elevam o risco de obesidade na infância e adolescência.

1.7 – Justificativa

*“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são.”
Aristóteles*

A obesidade é um grave problema de saúde pública em todo o mundo (WHO, 2000, 2019), com elevada morbimortalidade (GLOBAL BMIMC, 2016; WEIHRAUCH-BLUHER et al, 2019). É uma pandemia que acomete todas as faixas etárias (KEATS e WIGGINDS, 2014; NG et al., 2014; WEIHRAUCH-BLUHER et al., 2019) e nenhum país em todo o mundo foi capaz de desenvolver uma estratégia de sucesso para conter o avanço da epidemia de obesidade em crianças e adolescentes (WEIHRAUCH-BLUHER et al., 2019).

Sabe-se que fatores genéticos são responsáveis por 80% na variação interindividual do estado nutricional (STUNKARD et al., 1986; HERSKIND et al., 1996; KAPRIO et al, 2002; BÖETTCHER et al., 2011. Desta forma, urge se compreender de que forma as variantes genéticas atuam na gênese da obesidade. Considerando que a DA desempenha papel crucial no SCR, e está envolvida no comportamento alimentar, o estudo de polimorfismos genéticos que afetam a disponibilidade e a secreção de DA tem ganhado espaço na literatura (PINTO et al., 2016).

Partindo-se da hipótese que variantes de risco dos polimorfismos de genes relacionados ao SRC conferem maior suscetibilidade ao desenvolvimento de obesidade na infância e adolescência, desenhou-se este estudo de caso-controle a fim de investigar a relação entre obesidade de início na infância/adolescência e os polimorfismos dos genes *ANKK1* (rs18000497), *DRD2* (rs6277) e *FTO* (rs9939609) em brasileiros

provenientes da região centro-oeste (Goiânia e imediações). Adicionalmente, os polimorfismos estudados foram correlacionados com o IMC dos pais, o grau de sensibilidade à insulina e a saúde metabólica das crianças e adolescentes.

*“A resposta certa, não importa nada:
o essencial é que as perguntas estejam certas.”
Mario Quintana*

2.1 – Objetivo geral

- Avaliar a associação entre obesidade pediátrica e os polimorfismos dos genes *ANKK1* (rs18000497), *DRD2* (rs6277) e *FTO* (rs9939609), em crianças e adolescentes.

2.2 – Objetivos específicos

- Determinar a frequência genotípica e alélica dos polimorfismos estudados.
- Correlacionar os polimorfismos estudados com:
 - Níveis de IMC dos pacientes obesos
 - Grau de sensibilidade à insulina através do índice de HOMA IR
 - Fatores de risco cardiovascular (FRCV) componentes da síndrome metabólica (SM): Pressão arterial (PA), Circunferência abdominal (CA), Triglicerídeos (TG), Colesterol de alta densidade (HDL) e glicemia.

*“O trabalho é o amor tornado visível.”
Kalil Gibran*

3.1 - Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo Caso-Controle, desenhado para investigar a potencial relação entre a obesidade de início na infância e polimorfismos genéticos. É uma pesquisa clínico-genético-molecular, que foi conduzida no LaGene - Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás (LaGene/Lacen/SES-GO) e no NPR- Núcleo de Pesquisas Replicon (PUC-GO), em conjunto com o Hospital da Criança/Consultório de Endocrinologia Infantil e Universidade Federal de Goiás (LabMut/UFG).

3.2 – Considerações éticas

Esta pesquisa atendeu a todas as normas e orientações éticas dispostas na Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Goiás, com o CAAE: 16303313.4.0000.0037, parecer 364.512 (Anexo 1). Todos os procedimentos metodológicos da pesquisa foram esclarecidos pelos pesquisadores antes e durante o curso do estudo a todos participantes.

Todos os pais e/ou responsáveis foram entrevistados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 2) para a participação das crianças e adolescentes no estudo e a utilização dos dados para pesquisa.

3.3 – Pacientes e avaliação clínica

Participaram do estudo crianças e adolescentes com idade superior a 5 anos que procuraram o consultório de endocrinologia pediátrica do Hospital da Criança. Todos os indivíduos foram avaliados, pessoalmente, pela pesquisadora responsável em uma consulta pediátrica completa com exame físico e anamnese minuciosos (Anexo 4.1).

Durante a consulta com a pesquisadora endocrinologista pediátrica, os pais ou responsáveis informaram sobre: hábitos de vida da família e da criança, ocorrência de patologias relacionadas à obesidade, estatura dos pais biológicos e peso máximo apresentado por eles, excluindo a fase de gestações, para cálculo de IMC máximo dos genitores.

O peso e estatura dos pacientes foram colocados na plataforma Anthro Plus da WHO disponível em <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. O Anthro Plus calculou o IMC e seu Escore Z de acordo com o sexo e idade dos participantes.

O diagnóstico do estado nutricional foi baseado no Índice de Massa Corporal (IMC) com interpretação de acordo com os valores de referência propostos pela WHO (WHO, 1995) conforme mostrado no Quadro 1.

As crianças foram divididas em dois grupos principais: obesos e eutróficos (grupo controle). Os grupos foram compostos seguindo-se a estratégia de amostragem aleatória simples sem reposição. Todos os pacientes que procuraram o consultório de endocrinologia pediátrica do Hospital da Criança nos anos de 2016 e 2017 e se enquadravam nos critérios de inclusão da pesquisa foram convidados a participar do estudo.

Foram considerados critérios de exclusão: sobrepeso, desnutrição, doenças crônicas graves, presença de síndromes genéticas, patologias cujo tratamento empregue medicações que sabidamente alterem o peso (glicocorticoides, hormônio de crescimento, insulina, análogos do GnRH, psicotrópicos, etc.)

Avaliou-se a Pressão Arterial de acordo com as Diretrizes de Hipertensão Arterial na Infância e Adolescência (BRESOLIN et al., 2019) que segue os valores do Consenso da Academia Americana de Pediatria (FLYNN et al., 2017). Considerou-se como hipertensão arterial se os valores de pressão arterial sistólica e/ou diastólica fossem iguais ou superiores ao Percentil 95 para sexo, idade e percentil da altura em três ou mais ocasiões (FLYNN et al., 2017; BRESOLIN et al., 2019). O anexo 4.2 mostra a classificação da PA de acordo com a faixa etária e as tabelas de percentis de PA por idade e percentis de estatura para meninos e meninas.

A circunferência abdominal foi medida no ponto médio entre a última costela fixa (décima) e a borda superior da crista ilíaca. Considerou-se o P90 para idade, sexo e etnia como valor máximo da normalidade, de acordo com os valores descritos por FREEDMAN et al. e mostrados no Anexo 4.3 (FREEDMAN et al., 1999).

3.4 – Avaliação Bioquímica

Após jejum de 8 a 12 horas, foi realizada coleta de sangue para determinação do lipidograma, glicemia e insulina. Em qualquer faixa etária a interpretação dos níveis da glicemia de jejum é a seguinte: está normal entre 60 e 100 mg/dL, entre 101 e 125 mg/dL considera-se pré-diabetes, e ≥ 126

mg/dL é feito o diagnóstico de diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). A insulinemia de jejum em crianças e adolescentes é considerada normal até no máximo 15 mUI/mL, enquanto em adultos, abrange o intervalo de 2,5 a 25 mUI/mL (ARAZ et al., 2012)

A determinação de glicemia e insulina de jejum na mesma amostra, permite o cálculo do índice de HOMA-IR (do inglês: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*; em português: Modelo de avaliação da Homeostase resistência insulínica), que é um método utilizado para quantificar a resistência à insulina (MATTHEWS et al., 1985). A fórmula matemática utilizada é:

- $HOMA\ IR = \text{Insulina jejum } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose jejum } (\text{mmol/L}) / 22,5$
- $\text{Glicose em mmol/L} = \text{Glicose em mg/dL} / 18$

A interpretação dos valores de HOMA seguiu os parâmetros estabelecidos por de ALMEIDA et al. (2008) para a população pediátrica brasileira. Considerou-se como HOMA alterado quando o valor estava 2 desvios-padrão (DP) acima da média para idade e sexo. Os valores são mostrados no Quadro 6.

Quadro 6. Valores de referência para HOMA-IR de pacientes brasileiros dos 7 aos 18 anos.

Idade (anos)	Meninos		Meninas	
	Média	> 2 DP	Média	> 2DP
7 – 8,9	0,68	1,75	0,65	1,39
9 – 10,9	0,93	1,97	1,2	2,62
11-12,9	1,03	2,65	1,44	3,02
13 -14,9	1,57	3,21	1,72	3,46
15 – 17,9	1,05	2,39	1,49	2,89

Fonte: de ALMEIDA et al., 2008.

O Quadro 7 mostra os valores de referência para os lipídeos séricos na faixa etária de 2 a 19 anos de acordo com a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2017).

Quadro 7. Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dl) em indivíduos entre 2-19 anos, “em jejum” e “sem jejum”.

Lipídeos	Em jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total	< 170	< 170
LDL colesterol	< 110	< 110
HDL colesterol	> 45	< 45
Triglicerídeos		
< 10 anos	< 75	< 85
≥ 10 < 19 anos	< 90	<100

Fonte: ALVES et al., 2017.

3.5 – Subdivisão em grupos de acordo com a saúde metabólica

Os pacientes foram divididos em dois grupos principais de acordo com o diagnóstico nutricional: Obeso e Eutrófico (controle).

Os grupos principais foram ainda subdivididos de acordo com a sensibilidade a insulina – determinada pelo valor de HOMA – em: Obeso Sensível à Insulina (OSI) ou Obeso com Resistência à Insulina (ORI), e Eutrófico Sensível à Insulina (ESI) ou Eutrófico com Resistência à Insulina (ERI).

A presença de 2 ou mais FRCV (RI, ↑ PA, ↑ CA, ↑ TG, ↓ HDL) definiu os subgrupos “Metabolicamente Doentes”: Obeso Metabolicamente Doente (OMD) ou Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), enquanto a ausência ou presença de apenas 1 FRCV definiu os grupos “Metabolicamente Saudáveis”: Obeso Metabolicamente Saudável (OMS) e Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS).

Optou-se por utilizar a avaliação individualizada dos FRCV e não a presença ou ausência de Síndrome Metabólica (SM), já que não há critérios de referência para SM antes dos 10 anos, e mesmo após essa idade, os critérios para SM permanecem controversos. Mais de 40 diferentes pontos de corte já foram utilizados (FORD e LI, 2008), e mesmo após a tentativa de consenso realizada pela International Diabetes Federation (IDF) em 2007 (ZIMMET et al., 2007), ainda hoje não há um consenso sobre quais critérios devem ser utilizados para o diagnóstico de SM na adolescência (MAGGE et al., 2017). Desta forma, esta pesquisa seguiu a recomendação da Academia Americana de Pediatria de focar os FRCV individualmente, ao invés de focar no diagnóstico da SM (MAGGE et al., 2017).

3.6 – Extração, isolamento e quantificação do DNA

A partir de 300 µL do sangue total, utilizou-se um kit comercial de extração de DNA (AxyPrep™ Blood Genomic DNA Miniprep Kit, Life Sciences, EUA) para a purificação do DNA genômico. A quantificação do DNA foi realizada utilizando-se o equipamento NanoVue® Plus (GE Healthcare, EUA). O DNA isolado foi devidamente identificado e armazenado a -20°C para ser posteriormente usado nas reações de genotipagem dos SNPs dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1*.

3.7 – Avaliação dos polimorfismos

Os polimorfismos dos genes *DRD2* (rs6277) e *FTO* (rs9939609) foram determinados pelo método de PCR (do inglês: *Polymerase Chain Reaction*) em tempo real e para o polimorfismo do gene *ANKK1* (rs18000497) foi

utilizada a técnica de RFLP (do inglês: *Restriction Fragment Length Polymorphisms*).

Os alelos de risco foram definidos de acordo com a MAF (do inglês: *Minor Allele Frequency*) dos SNPs de acordo com a base de dados de SNP (dbSNP) do National Center for Biotechnology Information (NCBI) disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.

O quadro 8 mostra os alelos ancestrais e variantes dos genes estudados, além das marcações usadas pelos fluoróforos para a genotipagem no caso da metodologia de PCR em tempo real (Real Time PCR).

Quadro 8. Sequência de oligonucleotídeos iniciadores de DNA direcionadas aos SNPs dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1*, alelo ancestral, alelo de risco e os fluoróforos usados na qPCR para identificar os polimorfismos estudados.

Gene	Sequência 5' → 3'	Alelo Ancestral	Alelo Variante	Fluoróforos
<i>FTO</i> rs9939609	GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAA TTT[T/A]GTGATGCACTTGGATA GTCTCTGTT'	T	A*	VIC/FAM
<i>DRD2</i> rs6277	TCTTCTCTGGTTTGGCGGGGCT GTC[G/A]GGAGTGCTGTGGAGAC CATGGTGGG	G*	A*	VIC/FAM
<i>ANKK1</i> rs1800497	(F) ACCCTTCCTGAGTGTCATCA (R) ACGGCTGGCCAAGTTGTCTA	C	T*	Não se aplica

Legenda: As letras em negrito indicam os SNVs (do inglês: *Single Nucleotide Variants*); A= Adenina; C= Citosina; G= Guanina; T= Timina; * indicam os alelos de risco. F= forward; R= reverse. **Fonte:** National Center for Biotechnology Information (NCBI, 2018)

Os SNPs rs9939609 e rs6277 foram genotipados utilizando o kit TaqMan Real Time PCR® (SNP Genotyping kit, da AppliedBiosystems, EUA), seguindo orientações de concentração do fabricante. Neste protocolo,

incluía as sequências de oligonucleotídeos iniciadores e duas sondas TaqMan® MGB marcadas com fluoróforos, denominados como VIC e FAM.

O protocolo para termociclagem consistia em uma desnaturação de 95°C por 10 minutos e anelamento de 60°C por 30 segundos, seguidos por 40 ciclos de desnaturação de 95°C por 15 segundos e anelamento de 60°C por 1 minuto. A genotipagem foi realizada mediante a análise do padrão de fluorescência de cada amostra com auxílio do termociclador StepOnePlus™ System (Thermofisher, EUA).

3.7.1 – Reação em cadeia da polimerase

A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) consiste na reprodução *in vitro* de uma sequência de DNA de interesse. A enzima DNA polimerase proveniente da bactéria *Thermus aquaticus* utiliza uma fita simples de DNA como molde a ser copiado, a cópia recém realizada também servirá de molde, e desta forma é possível replicar a sequência alvo de forma exponencial, amplificando em bilhões a molécula de DNA. Essa metodologia que revolucionou o estudo da genética foi descrita nos anos 80 por Kary Mullis (MULLIS et al., 1987) e lhe rendeu o Nobel de química em 1993.

A fim de iniciar e delimitar o segmento de DNA de interesse, utilizam-se sequências iniciadoras que servem também de apoio para a enzima iniciar a cópia. Essas sequências, chamadas de oligonucleotídeos ou *primers*, são constituídas por 18 a 25 bases de fita simples de DNA com complementariedade de bases nitrogenadas com os segmentos que margeiam a sequência da fita molde que será amplificada. São necessários

o uso de dois *primers*, um que se liga à fita senso (*primer 5' ou senso*) e outro que se liga à fita reverse (*primer 3' ou antisenso*) (FARAH, 2007; VERLENGIA et al., 2013)

A reação de PCR requer: DNA teste, os dois *primers*, enzima DNA polimerase, desoxirribonucleotídeos trifosfato e solução tampão.

A metodologia PCR consiste em ciclos repetidos de Desnaturação, Anelamento e Extensão:

A) Desnaturação

Consiste em converter o DNA de fita dupla para fita simples. Desnaturação ocorre com o aumento da temperatura a 94°C por 30 segundos

B) Anelamento

Consiste na ligação dos *primers* às sequências alvo do DNA molde. Com a redução da temperatura para 50-65°C os oligonucleotídeos são capazes de reconhecer o DNA complementar e se anelam a ele.

C) Extensão

Para a síntese de uma nova cadeia, a reação é submetida à temperatura ideal de ação da DNA polimerase: 72°C. O tempo de extensão é de 1 minuto para cada quilobase que deve ser amplificado.

Os três passos descritos acima são repetidos ciclicamente, em torno de 25 a 40 vezes, e já que cada molécula recém-sintetizada se torna molde para o ciclo seguinte, ocorre aumento exponencial do segmento de DNA de interesse. Em condições ideais, uma única molécula de DNA alvo pode gerar 10^7 moléculas de amplicons (produtos da PCR) após 35 ciclos (CERUTTI, 2013; VERLENGIA et al., 2013)

3.7.3 – Polimorfismo no tamanho dos fragmentos de restrição

A metodologia de Polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP, do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphisms*) abarca o método de PCR seguido por reação de digestão com enzimas de restrição para a determinação de variantes genéticas. Quando existe complementariedade de bases, a enzima de restrição reconhece a sequência complementar no DNA e o divide. A modificação de apenas um par de bases nitrogenadas impede o reconhecimento da sequência pela enzima, que então não irá clivar o DNA. A presença de diferentes tamanhos de fragmentos de DNA é avaliada por eletroforese em gel e determina se há ou não o sítio de ligação da enzima, correspondendo à presença ou ausência do polimorfismo estudado

Para a avaliação do polimorfismo rs1800497 do gene *ANKK1*, seguiu-se a metodologia descrita por Behravan e colaboradores (2008). Foi utilizada a enzima TaqIA, que possui sítio de corte C/T (C32806T), e os *primers* MP3 (5'- ACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3') e MP4 (5'- ACGGCTGGCCAAGTTGTCTA-3') que produzem um amplicom com 310 pb.

O volume final das reações de PCR foram de 50 µL, contendo 100 ng de DNA genômico. As reações foram preparadas com 2 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 15 mM Tris-HCl (pH 8.4), 10 pmol de cada um dos oligonucleotídeos iniciadores, 0.2 mM de cada dNTPs e 1 U de Taq DNA polimerase (Promega Cooperation, EUA).

Após a amplificação, para cada 8 µL do produto da PCR foi realizada a restrição enzimática com 1 unidade da enzima TaqIA e 2,5 µL do tampão enzimático. Após 1 hora em banho-maria a 65°C, realizou-se eletroforese

dos produtos da restrição enzimática. O fragmento de DNA inicialmente de 310pb quando sofre a ação da enzima resulta em dois fragmentos, de 180 pb e 130 pb.

Pacientes com o genótipo TT não possuem o sítio de restrição da enzima, e portanto como não há clivagem pela Taq1A, ocorre apenas fragmentos de 310pb. Na presença o genótipo CC ocorre clivagem pela enzima, produzindo dois fragmentos, com 130pb e 180pb. Nos heterozigotos, ocorre a presença de três tamanhos de fragmentos: 310pb derivado do alelo T (sem sítio de ligação da Taq1A) e os dois fragmentos derivados do alelo C (com sitio de ligação da Taq1A) com 130pb e 180pb.

3.8 – Análise estatística

Todos os testes estatísticos foram realizados assumindo-se um intervalo de confiança (IC) de 95% e o nível de significância $\leq 0,05$. Os pacotes estatísticos usados para os testes foram IBM SPSS®, versão 21.0.0 (IBM Corporation, EUA), Arlequin® versão 3.25.

Para a comparação de médias de amostras independentes foram realizadas o teste T de Student, assumindo variâncias iguais. Os testes do χ^2 ou teste exato de Fisher foram aplicados para dados não paramétricos, incluindo genótipos dos SNPs estudados, em função das categorias de estado nutricional (obeso e eutrófico) e demais subgrupos de acordo com a sensibilidade a insulina e saúde metabólica (ORI, OSI, ERI, ESI, OMD, OMS, EMD, EMS).

*“Se você não consegue explicar algo de forma simples,
você não entendeu suficientemente bem.
Einstein*

4.1 – Características dos grupos Obeso e Eutrófico

No presente estudo foram avaliados 226 crianças e adolescentes, sendo 124 (54,9%) obesos e 102 (45,1%) eutróficos. Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade e distribuição de sexo. Nos pacientes obesos, 61 (49,2%) foram do sexo feminino e 63 (50,8%) do sexo masculino, e nos eutróficos 52 (50,9%) foram do sexo feminino e 50 (49,1%) do sexo masculino. Os grupos Obeso e Eutrófico apresentaram valores estatisticamente distintos de: peso, Z-IMC, IMC da mãe, IMC do pai, insulina, HOMA IR e TG (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros clínicos e bioquímicos dos grupos Obeso e Eutrófico

Variáveis	<i>Obesos</i>		<i>Eutróficos</i>		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	9,7	2,4	10,1	2,6	0,114
Peso (kg)	55,6	19,8	30,4	10,1	< 0,0001*
Altura (cm)	142,7	13,6	135,3	15,7	0,121
Z IMC	3,05	0,97	- 0,45	0,81	< 0,0001*
IMC Mãe (kg/m²)	29,7	6,3	24,2	3,3	< 0,0001*
IMC Pai (kg/m²)	32,4	6,9	26,9	4,7	0,003*
Glicemia (mg/dL)	87,08	6,4	86,4	6,7	0,337
Insulina (µUI/mL)	12,68	6,7	6,28	2,7	< 0,0001*
HOMA	2,77	1,53	1,32	0,6	< 0,0001*
CT (mg/dL)	170,34	29,9	162,05	26,5	0,13
HDL (mg/dL)	43,25	8,67	48,23	10,01	0,1
LDL (mg/dL)	107,19	29,02	97,37	24,08	0,186
TG (mg/dL)	94,18	44,57	73,65	27,12	< 0,0001*
Total: N (%)	124 (100%)		102 (100%)		

Legenda: CA: Circunferência abdominal; CT: Colesterol total; DP: Desvio padrão; HDL: Colesterol de alta densidade; HOMA: – Modelo de avaliação da Homeostase resistência insulínica; IMC: índice de massa corporal; LDL: Colesterol de baixa densidade; PA: Pressão arterial; TG: triglicérides; Z-IMC: Escore Z do IMC; * nível de p com significância estatística para teste t.

4.2 - Divisão em subgrupos

De acordo com o valor de HOMA-IR os grupos principais foram subdivididos em Obeso sensível à insulina (OSI) ou com resistência à insulina (ORI) e Eutrófico sensível à insulina (ESI) ou resistente à insulina (ERI). De acordo com a presença de dois ou mais FRCV foram subdivididos em grupos metabolicamente saudáveis (MS) ou metabolicamente doentes (MD): OMS, OMD, EMS, EMD. A tabela 2 mostra os parâmetros clínicos e bioquímicos utilizados para a subdivisão dos grupos.

Tabela 2. Critérios clínicos e bioquímicos dos grupos Obeso e Eutrófico

Critério	OBESOS N (%)		EUTRÓFICOS N (%)		X ²	p
	Alterado	Normal	Alterado	Normal		
HOMA	78 (62,9)	46 (37,1)	13 (12,7)	89 (87,3)	58,53	<0,00001*
TG	64 (51,6)	60 (48,4)	31 (30,4)	71 (69,6)	10,34	0,0012*
HDL	83 (66,9)	41 (33,1)	40 (39,2)	62 (60,8)	17,33	0,00003*
LDL	50 (40,3)	74 (59,7)	25 (24,5)	77 (75,5)	6,31	0,0119*
Glicemia	2 (1,6)	122 (98,4)	1 (0,99)	101 (99,)	0,17	0,679
PA	4 (3,2)	120 (96,8)	0 (0)	102 (100)	NA	NA
CA	107 (86,3)	17 (13,7)	0 (0)	102 (100)	NA	NA
SM[#]	83 (66,9)	41 (33,1)	24 (23,5)	78 (76,5)	42,29	<0,00001*
Total	124 (100)		102 (100)			

Legenda: CA: Circunferência abdominal; HDL: Colesterol de alta densidade; HOMA: – Modelo de avaliação da Homeostase resistência insulínica; LDL: Colesterol de baixa densidade; PA: Pressão arterial; SM: Síndrome metabólica; # considerando 2 ou mais parâmetros; TG: triglicérides, * nível de p com significância estatística para teste t.

4.3 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos grupos Obeso e Eutrófico

Todos os pacientes foram genotipados para o gene *ANKK1*, entretanto devido a insuficiência de quantidade de DNA, 2 pacientes eutróficos e 6 obesos não foram genotipados para os genes *FTO* e *DRD2*. Para as análises combinadas dos três genes esses 8 pacientes foram excluídos.

Não houve diferença estatística na distribuição alélica e genotípica nos três genes estudados (Tabelas 3, 4 e 5). Observa-se que o alelo de risco dos 3 genes foi mais frequente no grupo Obeso em relação ao grupo Eutrófico, e que o genótipo homozigoto para o alelo selvagem dos genes *FTO* e *ANKK1* foi mais frequente nos Eutróficos, mas nenhuma dessas diferenças alcançou significância estatística.

Tabela 3. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *FTO* nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = A)

GENE <i>FTO</i> rs9939609	Obesos N (%)	Eutróficos N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS				
AA	25 (21,2)	15 (15)	1,38	0,500
AT	55 (46,6)	50 (50)		
TT	38 (32,2)	35 (35)		
AA + AT	80 (67,9)	65 (65)	0,19	0,6628
TT	38 (32,2)	35 (35)		
Total	118 (100)	100 (100)		
ALELOS				
A	105 (44,5)	80 (40)	0,89	0,3443
T	131 (55,5)	120 (60)		
Total	236 (100)	200 (100)		

Tabela 4. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *DRD2* nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = G)

GENE <i>DRD2</i> rs6277	Obesos N (%)	Eutróficos N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS				
GG	43 (36,4)	29 (29)	1,594	0,450
AG	50 (42,4)	50 (50)		
AA	25 (21,2)	21 (21)		
GG + AG	93 (78,8)	79 (79)	0,001	0,9731
AA	25 (21,2)	21 (21)		
Total	118 (100)	100 (100)		
ALELOS				
G	136 (57,6)	108 (54)	0,577	0,4471
A	100 (42,4)	92 (46)		
Total	236 (100)	200 (100)		

Tabela 5. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *ANKK1* nos grupos Obeso e Eutrófico (Alelo de risco = T)

GENE ANKK1 rs1800497	Obesos N (%)	Eutróficos N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS				
TT	13 (10,5)	14 (13,7)	1,763	0,414
CT	45 (36,3)	29 (28,5)		
CC	66 (53,2)	59 (57,8)		
TT + CT	58 (46,8)	43 (42,2)	0,314	0,4827
CC	66 (53,2)	59 (57,8)		
Total	124 (100)	102 (100)		
ALELOS				
T	71 (28,6)	57 (28)	0,026	0,871
C	177 (71,4)	147 (72)		
Total	248 (100)	204 (100)		

4.4 – Avaliação do Z-IMC do grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco

Dentro do grupo de crianças obesas, foi realizada avaliação comparativa entre a média do Z-IMC e a quantidade de alelos de risco. O maior número de alelos de risco se correlacionou com maior Z-IMC para os genes *FTO* e *ANKK1* isoladamente (tabela 6 e figura 12), e na somatória dos 3 genes estudados (tabela 7 e figura 13).

Tabela 06. Média do Z-IMC do grupo obeso, de acordo com o número de alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1*.

Número de Alelos de Risco	N (%)	Média Z-IMC	DP	Valor de p
<i>FTO</i>				
rs9939609				
0 (TT)	38 (32,2)	2,92	0,68	0,000*
1 (AT)	55 (46,6)	3,06	1,09	0,000*
2 (AA)	25 (21,2)	3,21	1,05	0,000*
<i>DRD2</i>				
rs6277				
0 (AA)	25 (21,2)	3,21	1,12	0,453
1 (AG)	50 (42,4)	3,00	1,05	0,574
2 (GG)	43 (36,4)	3,01	0,76	0,404
<i>ANKK1</i>				
rs1800497				
0 (CC)	62 (52,5)	2,95	0,84	0,000*
1 (CT)	44 (37,3)	3,15	1,17	0,000*
2 (TT)	12 (10,2)	3,16	0,76	0,000*
Total	118 (100)			

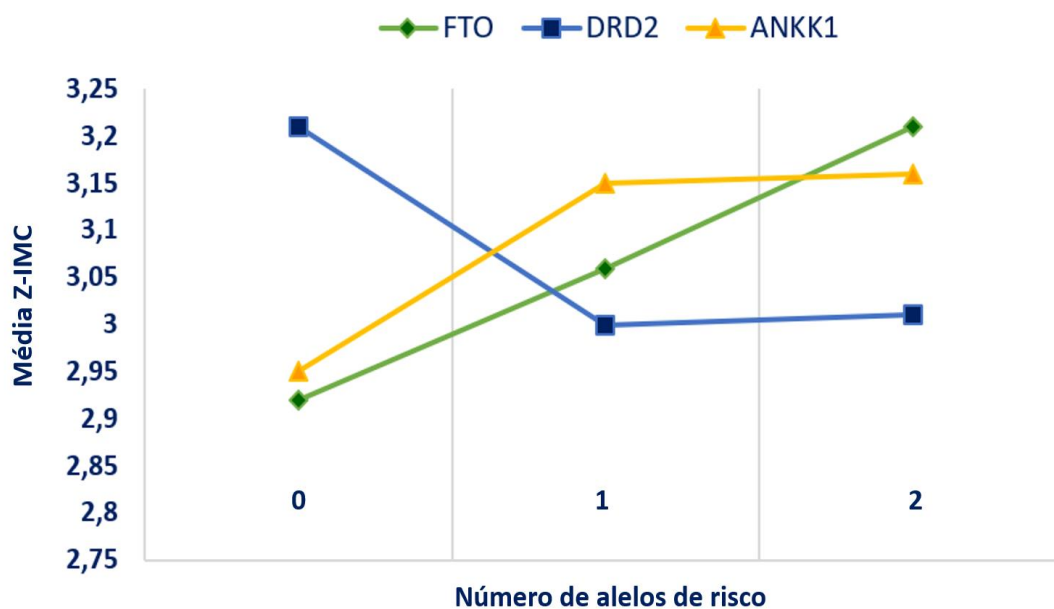


Figura 12. Média do Z-IMC no grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* isoladamente.

Observou-se uma curva ascendente do menor número de alelos e menor Z-IMC para o maior número de alelos e maior Z-IMC, com diferença estatisticamente significativa para todas as faixas de número de alelo de risco consideradas. Na avaliação combinada dos 3 genes, a presença de 0 e 6 alelos de risco foram desconsideradas devido ao pequeno número de pacientes.

Tabela 07. Média do Z-IMC do grupo obeso, de acordo com o número de alelos de risco na somatória dos 3 genótipos: *FTO*, *DRD2* e *ANKK1*.

Número de Alelos de Risco	N (%)	Média Z-IMC	DP	Valor de p
0	7 (5,9)	3,21	0,69	0,000*
1	19 (16,1)	2,98	0,98	0,000*
2	33 (28)	2,89	0,93	0,000*
3	25 (21,2)	3,09	1,08	0,000*
4	23 (19,5)	3,13	1,09	0,000*
5	9 (7,6)	3,45	0,64	0,000*
6	2 (1,7)	2,51	0,65	0,116
Total	118 (100)			

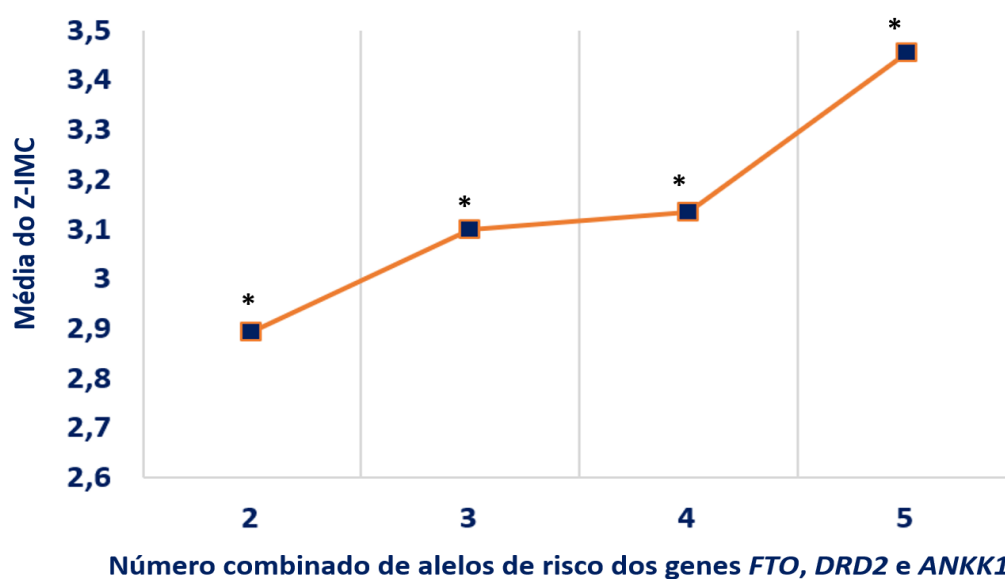


Figura 13. Média do Z-IMC no grupo Obeso de acordo com o número de alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* combinados.

4.5 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos subgrupos de acordo com o critério de sensibilidade à insulina

A tabela 8 mostra a distribuição genotípica e alélica do gene *FTO* nos subgrupos divididos de acordo com a sensibilidade à insulina: Obeso com Resistência a Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência a Insulina (ERI) e Eutrófico Sensível a Insulina (ESI).

Nos subgrupos eutróficos, o genótipo homocigoto selvagem (TT) foi estatisticamente mais prevalente no grupo sensível à insulina - ESI do que no grupo resistente à insulina - ERI (36,8% x 23%, $p= 0,039$), e o alelo de risco (A) foi mais prevalente no grupo ERI (57,7%) do que no grupo ESI (37,4%), resultado que também mostrou significância estatística ($p=0,04$).

Os dados da distribuição alélica e genotípica do gene *DRD2* nos grupos ORI, OSI, ERI e ESI são mostrados na Tabela 9. Não observamos diferença estatisticamente significativa na avaliação dos grupos em conjunto ou separadamente de acordo com a avaliação nutricional.

Com relação ao gene *ANKK1*, os dados de distribuição genotípica e alélica dos grupos subdivididos de acordo com os valores de HOMA são mostrados na tabela 10. O grupo ERI apresentou maior proporção do genótipo homocigoto para o alelo de risco (TT) do que o grupo ESI (15,4% x 13,5%, $p < 0,00001$).

Tabela 8. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *FTO* nos grupos Obeso com Resistência a Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência a Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI) (Alelo de risco = A)

GENE <i>FTO</i> rs9939609	ORI N (%)	OSI N (%)	ERI N (%)	ESI N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
AA	15 (20)	10 (23,3)	5 (38,5)	10 (11,5)	7,15	ª0,039
AT	36 (48)	19 (44,2)	5 (38,5)	45 (51,7)		
TT	24 (32)	14 (32,5)	3 (23)	32 (36,8)		
AA + AT	51 (68)	29 (67,5)	10 (77)	55 (63,2)	1,14	0,765
TT	24 (32)	14 (32,5)	3 (23)	32 (36,8)		
Total	75 (100)	43 (100)	13 (100)	87 (100)		
ALELOS						
A	66 (44)	39 (45,3)	15 (57,7)	65 (37,4)	4,76	ª0,048
T	84 (56)	47 (54,7)	11 (42,3)	109 (62,6)		
Total	150 (100)	86 (100)	26 (100)	174 (100)		

Legenda: ª – p na comparação entre ERI e ESI.

Tabela 9. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *DRD2* nos grupos Obeso com Resistência a Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência a Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI) (Alelo de risco = G)

GENE <i>DRD2</i> rs6277	ORI N (%)	OSI N (%)	ERI N (%)	ESI N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
GG	27 (36)	16 (37,2)	5 (38,5)	24 (27,6)	6,54	0,3649
AG	28 (37,3)	22 (51,2)	5 (38,5)	45 (51,7)		
AA	20 (26,7)	5 (11,6)	3 (23)	18 (20,7)		
GG + AG	55 (73,3)	38 (88,4)	10 (77)	69 (79,3)	3,75	0,289
AA	20 (26,7)	5 (11,6)	3 (23)	18 (20,7)		
Total	75 (100)	43 (100)	13 (100)	87 (100)		
ALELOS						
G	82 (54,7)	54 (62,8)	15 (57,7)	93 (53,4)	2,20	0,530
A	68 (45,3)	32 (37,2)	11 (42,3)	81 (46,6)		
Total	150 (100)	86 (100)	26 (100)	174 (100)		

Tabela 10. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *ANKK1* nos grupos Obeso com Resistência a Insulina (ORI), Obeso Sensível a Insulina (OSI), Eutrófico com Resistência a Insulina (ERI), Eutrófico Sensível a Insulina (ESI) (Alelo de risco = T)

GENE ANKK1 rs1800497	ORI N (%)	OSI N (%)	ERI N (%)	ESI N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
TT	9 (11,5)	4 (8,7)	2 (15,4)	12 (13,5)	2,18	^a < 0,0001
CT	28 (35,9)	17 (37)	3 (23,1)	26 (29,2)		
CC	41 (52,5)	25 (54,3)	8 (61,5)	51 (57,3)		
TT + CT	37 (47,5)	21 (45,7)	5 (38,5)	38 (42,7)	0,60	0,895
CC	41 (52,5)	25 (54,3)	8 (61,5)	51 (57,3)		
Total	78 (100)	46 (100)	13 (100)	89 (100)		
ALELOS						
T	46 (29,5)	25 (27,2)	7 (26,9)	50 (28,1)	0,19	0,978
C	110 (70,5)	67 (72,8)	19 (73,1)	128 (71,9)		
Total	156 (100)	92 (100)	26 (100)	178 (100)		

Legenda: ^a – p na comparação entre ERI e ESI.

4.6 – Distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos nos subgrupos de acordo com o critério de saúde metabólica

A avaliação da distribuição genotípica e alélica do gene *FTO* nos grupos subdivididos de acordo com o número de FRCV é mostrada na tabela 11. Na avaliação dos subgrupos obesos, observamos que o genótipo homocigoto selvagem (TT) estava presente em 37,5% do grupo metabolicamente saudável (OMS) e em 29,5% do grupo metabolicamente doente (OMD) (p=0,02).

Os dados referentes ao gene *DRD2* são mostrados na tabela 12. Nos obesos, o genótipo homocigoto para o alelo selvagem (AA) foi mais prevalente no subgrupo saudável do ponto de vista metabólico - OMS do que no subgrupo com 2 ou mais FRCV - OMD (32,5% x 15,4%, p=0,053).

A tabela 13 mostra a distribuição genotípica e alélica do gene *ANKK1* nos grupos OMD, OMS, EMD e EMS. Quando comparamos o grupo de “obesos saudáveis” com o de “eutróficos doentes”, observamos que o genótipo homocigoto para o alelo de risco (TT) é duas vezes mais frequente no grupo EMD do que no grupo OMS (20,8% x 9,8%, $p=0,031$).

Tabela 11. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *FTO* nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS) (A = alelo de risco)

GENE <i>FTO</i> rs9939609	OMD N (%)	OMS N (%)	EMD N (%)	EMS N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
AA	12 (15,4)	13 (32,5)	4 (17,4)	11 (14,3)	9,88	^a 0,020
AT	43 (55,1)	12 (30)	12 (52,2)	38 (49,3)		
TT	23 (29,5)	15 (37,5)	7 (30,4)	28 (36,4)		
AA + AT	55 (70,5)	25 (62,5)	16 (69,6)	49 (63,6)	1,23	0,745
TT	23 (29,5)	15 (37,5)	7 (30,4)	28 (36,4)		
Total	78 (100)	40 (100)	23 (100)	77 (100)		
ALELOS						
A	67 (42,9)	38 (47,5)	20 (43,5)	60 (38,9)	1,63	0,650
T	89 (57,1)	42 (52,5)	26 (56,5)	94 (61,1)		
Total	156 (100)	80 (100)	46 (100)	154 (100)		

Legenda: ^a – p na comparação entre OMD e OMS.

Tabela 12. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *DRD2* nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS) (Alelo de risco = G)

GENE DRD2 rs6277	OMD N (%)	OMS N (%)	EMD N (%)	SEM N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
GG	28 (35,9)	15 (37,5)	7 (30,4)	22 (28,6)	7,53	ª0,053
AG	38 (48,7)	12 (30)	12 (52,2)	38 (49,4)		
AA	12 (15,4)	13 (32,5)	4 (17,4)	17 (22)		
GG + AG	66 (84,6)	27 (67,5)	19 (82,6)	60 (88)	4,88	ª0,031
AA	12 (15,4)	13 (32,5)	4 (17,4)	17 (22)		
Total	78 (100)	40 (100)	23 (100)	77 (100)		
ALELOS						
G	94 (60,3)	42 (52,5)	26 (56,5)	82 (53,2)	2,02	0,567
A	62 (39,7)	38 (47,5)	20 (43,5)	72 (46,8)		
Total	156 (100)	80 (100)	46 (100)	154 (100)		

Legenda: ª – p na comparação entre OMD e OMS.

Tabela 13. Distribuição Genotípica e Alélica do gene *ANKK1* nos grupos Obeso Metabolicamente Doente (OMD), Obeso Metabolicamente Saudável (OMS), Eutrófico Metabolicamente Doente (EMD), Eutrófico Metabolicamente Saudável (EMS) (Alelo de risco = T)

GENE ANKK1 rs1800497	OMD N (%)	OMS N (%)	EMD N (%)	EMS N (%)	X²	Valor de p
GENÓTIPOS						
TT	49 (59)	4 (9,8)	5 (20,8)	44 (56,4)	9,01	ª0,031
CT	25 (30,1)	20 (48,8)	4 (16,7)	25 (32,1)		
CC	9 (10,9)	17 (41,4)	15 (62,5)	9 (11,5)		
TT + CT	34 (41)	24 (58,5)	9 (37,5)	34 (53,6)	4,18	0,242
CC	49 (59)	17 (41,5)	15 (62,5)	44 (46,4)		
Total	83 (100)	41 (100)	24 (100)	78 (100)		
ALELOS						
T	43 (25,9)	28 (34,1)	14 (29,2)	43 (27,6)	1,90	0,591
C	123 (74,1)	54 (65,9)	34 (70,8)	113 (72,4)		
Total	166 (100)	82 (100)	48 (100)	156 (100)		

Legenda: ª – p na comparação entre OMS e EMD.

*“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”
George Bernard Shaw*

5.1 – Considerações gerais

Este estudo tipo Caso-Controlle mostrou que a presença dos alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* tiveram efeito aditivo no desfecho da obesidade pediátrica na população goiana. Nos eutróficos, os genes *ANKK1* e *FTO* associaram-se a resistência insulínica. A presença dos alelos de risco dos genes *ANKK1* e *DRD2* aumentou o risco para FRCV em eutróficos e obesos respectivamente, enquanto o alelo selvagem do gene *FTO* teve efeito protetor para FRCV em obesos.

As principais limitações deste trabalho se devem à própria metodologia tipo caso-controlle, que não permite inferir causalidade, mas apenas associação. Entretanto, diferente de estudos tipo caso-controlle de outras áreas, no caso da avaliação de polimorfismos genéticos e um desfecho, ainda que SNP (fator de risco pressuposto) e o efeito clínico sejam observados ao mesmo tempo, é sabido que a “exposição” ao fator de risco ocorre necessariamente antes do aparecimento do desfecho, pois o fator de risco é uma característica inerente ao genoma do paciente. Outra limitação se refere à amostragem aleatória simples sem reposição, entretanto a composição dos grupos caso e controle contou com população de características sociais semelhantes.

Desta forma, apesar das limitações metodológicas citadas, esta pesquisa contribuiu com a desafiadora tarefa de compreender o papel de desvendar quais variantes genéticas contribuem para o risco da obesidade pediátrica, corroborou alguns dados já descritos na literatura e trouxe resultados inéditos para a população brasileira e para a literatura em geral.

5.2 – Considerações clínico-laboratoriais

“Não somos resultado exclusivo da nossa genética, nem do ambiente em que nascemos e crescemos. Somos o resultado das escolhas que fazemos.”
Shankara

Os pacientes obesos e eutróficos foram semelhantes em relação à idade e sexo e as diferenças que apresentaram em variáveis clínicas e bioquímicas era esperada e se deve à própria situação nutricional dos grupos.

A observação de maior média de Z-IMC nos pais e mães das crianças com obesidade corrobora o importante papel do componente genético na gênese da obesidade, como descreve a literatura mundial (BOUCHARD et al., 1998; RANKINEN et al., 2002; HAINER et al., 2008). Entretanto, além de compartilharem genes, as crianças também estão expostas ao estilo de vida de sua família e são afetadas por esse ambiente. A somatória de genética e ambiente compartilhado traz a seguinte proporção de risco de desenvolvimento de obesidade pelas crianças: 80% de chance quando pai e mãe são obesos, 50% quando apenas deles é obeso, e 9% se pai e mãe têm peso normal (BORJESON, 1976). O grupo de crianças de peso normal tem pais com média de Z-IMC classificada como sobrepeso, fato consistente

com o avanço do excesso de peso e obesidade nos brasileiros que acomete 56,9% da população adulta (IBGE, 2015).

Os grupos Obeso e Eutrófico tiveram níveis médios semelhantes de glicemia, entretanto o grupo Obeso apresentou médias mais altas de insulina e HOMA IR. O excesso de peso é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM2, com o aumento da adiposidade o mau funcionamento do pâncreas endócrino se agrava e pode evoluir para DM2 (JAEGER et al., 1997, FIELD, 2001; KAVALER et al., 2011).

Observamos que os níveis de TG foram maiores no grupo Obeso, resultado esperado já que essas crianças também apresentavam elevação de insulina e HOMA. A hipertrigliceridemia é uma alteração muito comum em obesos e se relaciona com a resistência à insulina: pacientes obesos com RI (mesmo sem DM2 instalado) apresentam RI hepática seletiva, ou seja, a insulina não consegue suprimir a produção hepática de glicose ao mesmo tempo em que continua a perpetuar a lipogênese, resultando em hipertrigliceridemia (BROWN e GOLDSTEIN, 2008; HAN, 2016).

Quanto aos outros parâmetros do lipidograma, a média de CT, HDL e LDL não apresentou diferença estatística, os níveis médios de CT e LDL foram maiores no grupo Obeso, mas ainda dentro da faixa de normalidade, já o valor médio do HDL foi menor no grupo Obeso e estava na faixa abaixo do normal. Ao avaliarmos o número de indivíduos de cada grupo que tinha LDL e HDL fora da faixa de normalidade (Tabela 2) uma proporção significativamente maior de obesos estava nessa condição. Certamente as médias semelhantes entre os Obesos e Eutróficos se deu pela presença de 33,1% de “Obesos saudáveis” (que compuseram o grupo OMS) e 23,5% de

Eutróficos doentes, também chamados de “falsos magros” ou “eutróficos obesos”.

Observa-se que o alelo de risco dos 3 genes foi mais frequente no grupo Obeso, e que o genótipo homocigoto para o alelo ancestral dos genes *FTO* e *ANKK1* foi mais frequente nos Eutróficos, mas nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa. É possível que o pequeno número de participantes avaliados justifique a falta de significância estatística.

Ao se avaliar o efeito da presença dos alelos de risco dentro do grupo Obeso, observamos que quanto maior o número de alelos de risco maior o Z-IMC para os genes *FTO* e *ANKK1* isoladamente e na somatória dos 3 genes estudados. A curva ascendente do menor número de alelos e menor Z-IMC para o maior número de alelos e maior Z-IMC, com diferença estatisticamente significativa para todas as faixas de número de alelo de risco consideradas, indica que os polimorfismos estudados têm efeito aditivo no desfecho de obesidade de início na infância e adolescência. Esse é um resultado inédito na literatura.

5.3 – Considerações sobre o gene *FTO* rs9939609

No presente estudo, a frequência do alelo de risco (A) e o genótipo AA foi mais frequente no grupo obeso (21,2% e 44,5%) do que no eutrófico (15% e 40%), mas essas diferenças na distribuição alélica e genotípica não foram estatisticamente significativas. Entretanto, ao se avaliar a evolução da

média do Z-IMC dentro do grupo obeso, encontramos diferença estatística, mostrando que quanto maior o número de alelos de risco maior o Z-IMC.

Dentro do grupo Eutrófico, a presença do genótipo homozigoto selvagem (TT) se correlaciona com a sensibilidade à insulina, e a presença do alelo de risco (A) associa-se com a presença de resistência à insulina. O SNP rs9939609 já foi associado à alteração da sensibilidade insulínica (HENI et al., 2016), mas esta é a primeira vez que esse resultado é apresentado em crianças brasileiras.

Dentro do grupo obeso, o genótipo homozigoto TT foi mais frequente no grupo OMS (37,5%) do que no OMD (29,5%), sendo essa diferença estatisticamente significativa, sendo assim, podemos dizer que o alelo T se associa com a ausência de FRCV, podendo ser considerado um fator protetor dentro do grupo obeso, resultado também inédito na literatura para a população brasileira.

5.4 – Considerações sobre o gene *DRD2* rs6277

Observamos a presença do alelo de risco (G) em 57,6% dos obesos e 54% dos eutróficos, mas essa diferença não mostrou significância estatística.

Apenas 6 estudos científicos avaliaram o SNP rs6277 do gene *DRD2* em crianças ou adolescentes, mas nenhum com enfoque em obesidade ou saúde metabólica, 5 trabalhos investigaram a relação do polimorfismo com controle cognitivo e nuances comportamentais (STOCK et al., 2014; BESTE

et al., 2016; COLZATO et al., 2016; DELLA-TORRE et al., 2018; ZINK et al., 2019) e um avaliou o risco de engasgo (MOHAMMADI et al., 2018).

O estudo de DELLA-TORRE e colaboradores (2018), realizado com crianças e adolescentes brasileiros de Campinas/SP associou o alelo T (equivalente ao A em nossa metodologia) a comportamento agressivo. Os autores encontraram o alelo A em 27,65% dos pacientes, já em nossa casuística, o alelo A esteve presente em 42,4% dos obesos e 46% dos eutróficos. Essa grande diferença pode ter ocorrido por diferenças reais na composição genotípica das regiões geográficas estudadas e provavelmente por um “bias” de seleção do grupo estudado em Campinas, já que avaliou apenas crianças e adolescentes em tratamento farmacológico para transtornos psiquiátricos.

Do ponto de vista metabólico, o polimorfismo rs6277 do gene *DRD2* foi avaliado em apenas 4 artigos, todos realizados em adultos: DAVIS e colaboradores (2012) encontraram uma prevalência do alelo A em 39% dos obesos e 53% de pacientes com transtorno de comer compulsivo; o estudo HUNT (KVALOY et al., 2015) acompanhou 3999 pessoas em 11 anos e correlacionou o SNP com aumento de peso ao longo do tempo. Dois estudos associaram o genótipo GG com maior consumo de açúcar, pesquisa realizada em população canadense (ENY et al., 2009) encontrou em caucasianos a seguinte distribuição genotípica: GG-21%, AG-56% e AA-23%; enquanto em mexicanos (RAMOS-LOPEZ et al., 2018) observou-se: GG-12,1%, AG- 40,9% e AA- 47%. Em nossa casuística encontramos uma frequência maior dos genótipos com presença do alelo de risco (G), sendo: GG-36,4% e 29% e AG – 42,4% e 50% em obesos e eutróficos,

respectivamente e AA- 21% para os dois grupos. Provavelmente a maior frequência do alelo G encontrado em nosso estudo se deva à grande miscigenação da população brasileira, dado corroborado pelo Projeto 1000 Genomas (AUTON et al., 2015) que mostra uma frequência do alelo G 12,5% em europeus, 8% em asiáticos e 93% em africanos.

Na avaliação dos subgrupos divididos pelo critério de resistência ou sensibilidade à insulina, não observamos diferença na distribuição genotípica ou alélica. Já nos subgrupos divididos pelo critério de FRCV, observamos que os obesos metabolicamente saudáveis (OMS) apresentaram maior prevalência do genótipo homozigoto AA do que o grupo Obeso com 2 ou mais FRCV (OMD) (32,5% x 15,4%, $p=0,031$). O estudo de RAMOS-LOPEZ et al. (2018) associou o genótipo GG a níveis significativamente mais elevados de TG em adultos. O presente estudo associou o alelo G do SNP rs6277 do gene *DRD2* à presença de FRCV em crianças e adolescentes obesos, sendo este um resultado inédito na literatura.

5.5 – Considerações sobre o gene *ANKK1* rs1800497

Observamos que a frequência do genótipo homozigoto para o gene selvagem (CC) foi ligeiramente maior no grupo eutrófico (57,8%) do que no grupo obeso (53,2%), porém não foi observada diferença estatisticamente significativa na distribuição alélica ou genotípica. Esse resultado está em desacordo com estudo anterior realizado por nossa equipe que encontrou associação do alelo T com presença de obesidade em crianças (PINTO et al., 2015); entretanto, ao se avaliar a evolução da média do Z-IMC no grupo

obeso, observamos que quanto maior o número de alelos de risco, maior o Z-IMC, corroborando o achado anterior de que o alelo T associa-se com aumento de IMC.

Na avaliação dos subgrupos pelo critério dos valores de HOMA, o genótipo homocigoto para o alelo de risco (TT) associou-se com resistência insulínica em eutróficos. Esse resultado corrobora o achado de pesquisa anterior realizada pelo nosso grupo, que pela primeira vez na literatura associou o alelo T do gene *ANKK1* com alteração da homeostase glicêmica (PINTO et al., 2015).

A relação entre receptores DRD2 e metabolismo da glicose é evidenciada por estudos clínicos e em animais. A célula beta pancreática expressa receptores DRD2 que são moduladores da secreção de insulina (RUBI et al., 2005). Estudos em animais (WEENEN et al., 2010) e em pacientes com diabetes (PIJL et al., 2000) mostraram melhor controle da glicemia após a ingestão de bromocriptina, droga que é agonista dopaminérgica atuando através dos receptores DRD2. Ratos “*knockout*” para *DRD2* apresentam resposta insulínica inadequada frente ao teste com sobrecarga de glicose, aumento da glicemia de jejum e pós prandial, além de menor massa de células beta (GARCÍA-TORNADÚ et al., 2010). Esses resultados revelam que os receptores DRD2 são fundamentais para a homeostase glicêmica por interferirem na proliferação das células beta e secreção insulínica.

Com relação à presença de FRCV, ao se comparar o grupo de eutróficos com presença de 2 ou mais FRCV com o grupo de Obesos

saudáveis, encontramos o genótipo TT em 20,8% dos EMD e apenas 9,8% dos OMS, essa diferença foi estatisticamente significativa e demonstra que o alelo de risco se associa com a presença de FRCV, resultado também inédito na literatura.

6 CONCLUSÕES

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”
Madre Teresa de Calcutá*

A natureza poligênica da obesidade comum torna a descoberta de genes de risco e suas variantes uma tarefa desafiadora. Estudos de GWAS trouxeram novos *insights* para a compreensão da obesidade exógena, mas ainda hoje a contribuição de genes específicos na variabilidade do IMC é muito pouco conhecida. Nenhum estudo de GWAS incluiu a população brasileira, e os estudos na faixa etária pediátrica são ainda mais escassos.

Espera-se que no futuro o maior conhecimento da contribuição específica de cada variante genética será uma ferramenta útil na prática clínica, podendo orientar medidas preventivas e tratamento específico de acordo com escores de risco genético.

A presente pesquisa ainda que realizada com pequeno número de pacientes e com grupos que foram compostos seguindo-se a estratégia de amostragem aleatória simples sem reposição, trouxe contribuição para o conhecimento de fatores genéticos que interferem no fenótipo de crianças e adolescentes goianos. Nossos resultados mostraram que:

- A presença de alelos de risco dos genes *FTO*, *DRD2* e *ANKK1* tomados em conjunto teve efeito aditivo no desfecho de obesidade infanto-juvenil em crianças goianas.
- O maior número de alelos de risco dos 3 genes combinados aumentou significativamente a média de Z-IMC do grupo obeso.

- Os alelos de risco dos genes *FTO* e *ANKK1* associaram-se positivamente à RI em crianças eutróficas.
- O alelo T do gene *FTO* teve efeito protetor para FRCV em crianças obesas
- Os alelos de risco dos genes *DRD2* e *ANKK1* conferiram maior risco FRCV em crianças obesas e eutróficas, respectivamente.

São necessários novos estudos conduzidos na população pediátrica brasileira para se ampliar o conhecimento da contribuição específica das variantes genéticas no fenótipo da obesidade e complicações associadas. Sugere-se a condução de estudos com maior número de pacientes, inclusão de outros SNPs, e seguimento longitudinal para confirmar a possível causalidade entre os alelos de risco e os nossos achados.

*“Quanto mais me aprofundo na Ciência mais me aproximo de Deus”
Albert Einstein*

ALBUQUERQUE, K. T. et al. Regulação Central da ingestão alimentar. In: RIBEIRO, E. B. **Fisiologia endócrina**. São Paulo: Manole, 2012.

AMEMIYA, S. et al. Metabolic syndrome in youths. **Pediatric Diabetes**, v. 8, p. 48-54, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes. **Diabetes care**, v. 41, suppl 1, p. 126-136, 2018.

ANGELUCCI, A.P.; MANCINI, M.C. Epidemiologia e fisiopatologia da obesidade. In: Graf H, Clapauch R & Lyra R. **Proendócrino – programa de atualização em endocrinologia e metabologia**. Porto Alegre: Artmed, 2011.

ARANCETA-BARTRINA, J. e PÉREZ-RODRIGO, C. Determinants of childhood obesity: ANIBES study. **Nutr Hosp**, v. 33, p.17-20, 2016.

ARAZ, N.C. et al. Childhood obesity and the role of dopamine D2 receptor and cannabinoid receptor-1 gene polymorphisms. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 16, n. 12, p. 1408-1412, 2012.

AUTON, A. et al. 1000 Genomes Project Consortium: A global reference for human genetic variation. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 68-74, 2015.

AVENA, N. M. et al. Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. **Neuroscience**, v. 16, p. 865-871, 2008.

BAIK, J-H. Dopamine Signaling in Food Addiction: Role of Dopamine D2 Receptors. **BMB Reports**, v. 46, n.11, p. 519–526, 2013a.

BAIK, J-H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Frontiers in neural circuits**, v. 7, p. 1-16, 2013b.

BAILLIE-HAMILTON, P.F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. **J Altern Complement Med**, v. 9, p. 185–192, 2002.

BARTOLOMÉ, M.D. e GUZMÁN, J.L. La estigmatización social de la obesidad. **Cuadernos de Bioética**, v. 25, p. 273-284, 2014.

BASS, R. e ENELI, I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. **Postgrad Med J.**, v. 91, n. 1081, p. 639-645, 2015.

BEHRAVAN, J. et al. Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. **Arch Iran Med**, v. 11, n. 3, p. 252-256, 2008.

- BELL, C.G. et al. The genetics of human obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, p. 221-234, 2005.
- BESTE, C. et al. Dissociable electrophysiological subprocesses during response inhibition are differentially modulated by dopamine D1 and D2 receptors. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 26, n. 6, p.1029-36, 2016.
- BLOCH, K.V. et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents--ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. **BMC Public Health**, v. 15, p. 94-103, 2015.
- BLUM, K. et al. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. **Pharmacogenetics**, v. 6, n. 4, p. 297-305, 1996a.
- BLUM, K. et al. Reward deficiency syndrome. **American Scientist**, v. 84, p. 84: 132-45, 1996b.
- BLUM, K. et al. the addictive brain: all roads lead to dopamine. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 44, n. 2, p. 134-143, 2012.
- BÖETTCHER, Y. et al. Obesity genes: implication in childhood obesity. **Pediatrics and child health**, v. 22, n. 1, p. 31-36, 2011.
- BOONE, J.E. et al. Screen time and physical activity during adolescence: Longitudinal effects on obesity in young adults. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v. 4, n. 26, p.1-10, 2007.
- BORJESON, M. The aetiology of obesity in children. *Acta Paediatr. Scand*, v. 65, n. 3, p. 279-287, 1976.
- BOUCHARD, C. et al. The genetics of human obesity. In: **Handbook of Obesity**. Nova York: Marcel Dekker, 1998.
- BRADFIELD, J. P. et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. **Nature Genetics**, v. 44, p. 526–531, 2012.
- BRESOLIN, N.L. et al. Hipertensão arterial na infância e adolescência: **Manual de Orientação do Departamento Científico de Nefrologia**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019.
- BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Selective versus total insulin resistance: A pathogenic paradox. **Cell Metab**, v. 7, n. 2, p. 95–96, 2008.
- CARDEL, M. I., et al. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multiethnic sample of children. **Pediatr Obes**, v. 14, n. 2, p. e12470, 2019.
- CARVALHO-FILHO, M. A. et al. Obesidade e diabetes: da origem ao caos. In: **Obesidade e Diabetes fisiopatologia e sinalização celular**. São Paulo: Sarvier, 2011.

CECIL, J. E. et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, p. 2558– 2566, 2008.

CERUTTI, J. M. et al. Métodos de análise dos ácidos nucleicos: exams de DNA e RNA. In: BRURONI, D.; PEREZ, A. B. A. **Guias de Medicina Ambulatorial e hospitalar da EPM_UNIFESP: Genética Médica**. Barueri, São Paulo: Manole, 2013.

CHA, S. W. et al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. **Obesity**, v. 16, p. 2187-2189, 2008.

CHANG, J. Y. et al. The Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Gene to Obesity: Lessons from Mouse Models. **Obesity**, v. 26, p. 1674-1686, 2018.

CHAPIN, R.E. et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**, v. 83, p. 157–395, 2008.

CHEN, A. L. et al. Correlation of the Taq1 dopamine D2 receptor gene and percent body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report. **Food Funct**, v. 3, n. 1, p. 40-48, 2012.

CLIFTON, I.J. et al. Structural studies on 2-oxoglutarate oxygenases and related double-stranded beta-helix fold proteins. **J. Inorg. Biochem**, v. 100, p. 644–669, 2006.

COLZATO, L. S. et al. Effects of l-Tyrosine on working memory and inhibitory control are determined by DRD2 genotypes: A randomized controlled trial. **Cortex**, v. 82, p. 217-224, 2016.

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

COMUZZIE, A. G. et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of Mexican obesity in the Mexican population. **PLOS ONE**, v. 7, n. 12, p.1-9, 2012.

CORNELIUS, J.R. et al. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: A case-control study. **Sleep**, v. 33, p. 81–87, 2010.

da FONSECA, A.C.P. et al. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. **J Diabetes Complications**, v. 31, n. 10, p. 1549-1561, 2017.

DAGHER, A. The neurobiology of appetite: Hunger as addiction. **Int J Obes**, v. 33, s. 2, p. S30–S33, 2009.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.

DAY, F. R.; LOOS, R. J. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v.4, p. 222-238, 2011.

DAVIS, C. et al. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 620-628, 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, p. 328–335, 2012.

de ALMEIDA, C. A. N. et al. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 2, p. 136-140, 2008.

DELLA-TORRE, O. H. et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and externalizing behaviors in children and adolescents. **BMC Med Genet**, v. 19, n. 1, p. 65, 2018.

DELGADO, T. C. Glutamate and GABA in appetite regulation. **Frontiers in Cellular Endocrinology**, v.4, p. 1-8, 2013.

DEMERATH, E. W. et al. Genetics and environmental influences on infant weight and weight change: the FELS Longitudinal Study. **Am J Hum Biol**, v. 19, p. 692-702, 2007.

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

DINA, C. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. **Nat. Genet.**, v. 39, p. 724–726, 2007.

DOAEI, S. et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. **BioMol Concepts**, v. 10, p. 237–242, 2019.

DONG, C. et al. Genome-wide linkage and peak-wide association study of obesity-related quantitative traits in Caribbean Hispanics. **Hum Genet**, v. 129, p. 209-219, 2011.

DURAN-GONZALEZ, J. et al. Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-american population from South Texas. **Arch Med Research**, v. 42, p. 523-531, 2011.

EL-SAYED-MOUSTAFA, J. S.; FROGUEL, P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. **Nat Rev Endocrinol**, v. 9, p. 402-413, 2013.

ENGIN, A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. In: **Obesity and Lipotoxicity**. Nova York: Springer, 2017.

- ENY, K. M. et al. Dopamine D2 receptor genotype (C957T) and habitual consumption of sugars in a free-living population of men and women. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 2, n. 4, p. 235-242, 2009.
- EPSTEIN, L. H. et al. Relation between food reinforcement and dopamine genotypes and its effect on food intake in smokers. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, p. 82–88, 2004.
- EPSTEIN, L. H. et al. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. **Behav Neurosci**, v.121, p. 877– 886, 2007.
- EPSTEIN, L. H. et al. Parent–child concordance of Taq1 A1 allele predicts similarity of parent–child weight loss in behavioral family-based treatment programs. **Appetite**, v. 55, n. 2, p. 363–366, 2010.
- ERGUN, M. A. et al. The apolipoprotein E gene and Taq1A polymorphisms in childhood obesity. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 14, n. 3, p. 343-345, 2010.
- FARAH, S. B. Métodos de análise dos ácidos nucleicos. In: **DNA: segredos e mistérios**. 2. Edição, São Paulo: Sarvier, 2007.
- FARDE, L. et al. Variability in D₂-Dopamine Receptor Density and Affinity: A PET Study With [¹¹C]Raclopride in Man. **Synapse**, v. 20, p.200-208,1995.
- FERRARIO, C.R. et al. Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. **J Neurosci**, v. 36, n. 45, p. 11469-11481, 2016.
- FIELD, A. E. et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. **Arch Intern Med**, v. 161, n. 13, p. 1581-1586, 2001.
- FLYNN, J.T. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v.140, n. 3, p.1-77, 2017.
- FORD, CP. The role of D₂-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**, v. 282, n. 12, p. 13–22, 2014.
- FORD, E.S. e LI, C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? **J Pediatr.**, v. 152, n. 2, p. 160–164, 2008.
- FRAYLING, T.M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, p. 889–894, 2007.
- FREEDMAN, D.S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr**, v. 69, p. 308-317, 1999.

GARCÍA-TORNADÚ, I. et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology*, v. 151, n. 4, p. 1441-50, 2010.

GLOBAL BMIMC. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776-786, 2016.

GLUSKIN, B. S. e MICKEY, B. J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 3, p. 1-8, 2016.

GOLDSTONE, A. P. et al. Fasting biases brain reward systems towards high-calorie foods. *Eur. J. Neurosci*, v. 30, p.1625–1635, 2009.

GORDON, E.L. et al. What Is the Evidence for "Food Addiction?" A Systematic Review. *Nutrients*, v.10, n. 4, p.1-30, 2018.

GORE, A.C. et al. EDC-2: the Endocrine Society's Second Scientific Statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*, v. 36, p. E1–E150, 2015.

GRAFF, M. et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet*, v. 22, p. 3597-3607, 2013.

GRANDY, D. K. et al. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci*, v. 86, n. 24, p. 9762-9766, 1989.

GURNANI, M. et al. Childhood obesity: Causes, consequences, and management. *Pediatr Clin North Am*, v. 62, p. 821-840, 2015.

GRIFFITHS, L. J. et al. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *Int J Epidemiol*, v. 36, p. 104-107, 2007.

HAINER, V. et al. Role of Hereditary Factors in Weight Loss and Its Maintenance. *Physiol Res*, v. 57, s. 1, p. S1-S15, 2008.

HAN, T. et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, v. 15, p. 154-155, 2016.

HAUPT, A. et al. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v. 117, p. 194–197, 2009.

HENI, M. et al. Interaction between the obesity-risk gene FTO and the dopamine D2 receptor gene ANKK1/TaqIA on insulin sensitivity. *Diabetologia*, v. 59, p. 2622–2631, 2016.

HERSKIND, A.M. et al. Sex and age specific assessment of genetic and environmental influences on body mass index in twins. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 20, p. 106-113, 1996.

HINNEY, A. et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. **PLoS One**, v. 2, pe1361, 2007.

HIRVONEN, M. M. et al. C957 polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. **Mol Psychiatry**, v. 9, n. 12, p. 1060-1061, 2004.

HIRVONEN, M. M. et al. C957T Polymorphism of Dopamine D2 Receptor Gene Affects Striatal DRD2 In Vivo Availability by Changing the Receptor Affinity. **Synapse**, v. 63, p. 907-912, 2009.

HOFMANN, W. et al. As pleasure unfolds: Hedonic responses to tempting food. **Psychol Sci**, v. 21, p. 1863–1870, 2010.

HOMMEL, J. D. et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. **Neuron**, v. 51, p. 801–810, 2006.

HONG, K. W. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population. **Int J Obes**, v. 36, p.1127-1130, 2012.

HOTTA, K. et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. **J Hum Genet**, v. 53, p. 546-553, 2008.

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmaco Economics**, v. 33, n. 7, p. 673-679, 2015.

HSIAO, T. J. e LIN, E. Association of a common rs9939609 variant in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population: a replication study. **Journal of Genetics**, v. 95, n. 3, p. 595-601, 2016.

HUANG, T. et al. FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. **Am J Clin Nutr**, v. 99, p. 1126-1130, 2014.

HUNT, S.C. et al. (2008) Association of the FTO gene with BMI. **Obesity**, v. 16, p. 902–904, 2008.

HUVENNE, H. et al. Rare genetic forms of obesity: Clinical approach and current treatments in 2016. **Obes Facts**, v. 9, p. 158-173, 2016.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 – Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, 2010.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 Ciclos de vida Brasil e Grandes Regiões, 2015.

IRIZARRY, K. A. e HAQQ, A. M. Syndromic Obesity. In: FREEMARK, M. S. **Pediatric Obesity Etiology, Pathogenesis and Treatment**. Cham: Springer Nature, 2018.

JACOBSSON, J. A. et al. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO. **Obes Ver**, v. 13, p. 1096-1109, 2012.

JAEGER, C. et al. Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. **Diabetes**, v. 46, n. 11, p. 1907-10, 1997.

JASTREBOFF, A. M. et al. Neural correlates of stress- and food cue-induced food craving in obesity: association with insulin levels. **Diabetes Care**, v. 36, n. 2, p. 394-402, 2013.

JOHNSON, P. M.; KENNY, P. J. Dopamine D2 receptors in addictionlike reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. **Nat Neurosci**, v. 13, p. 635-641, 2010.

JÖNSSON, E. G. et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. **Mol Psychiatry**, v. 4, p. 290-296, 1999.

KAPRIO, J. et al. Genetic and environmental factors in health-related behaviours: Studies on finish twins and twin families. **Twin Res**, v. 5, p.366-371, 2002.

KAVALER, S. et al. Pancreatic beta-cell failure in obese mice with human-like CMP-Neu5Ac hydroxylase deficiency. **FASEB J**, v. 25, n. 6, p. 1887-1893, 2011.

KEATS, S.; WIGGINS, S. Future diets: Obesity is on the rise globally. 2014. Disponível em: <http://www.odi.org.uk/future-diets>, acessado em julho 2019.

KELLEY, A. E. et al. Corticostriatalhypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. **Physiol Behav**, v. 86, p. 773-795, 2005.

KENNY, P. J. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. **Neuron**, v. 69, n. 4, p. 664-79, 2011.

KHERA, A. V. et al. Polygenic prediction of weight and obesity. Trajectories from birth to adulthood. **Cell**, v. 177, p. 587-596, 2019.

KING, B. M. The modern obesity Epidemic, ancestral hunter-gatheres, and the sensory/reward control of food intake. **Am Psychol**, v. 68, n. 2, p. 88-96, 2013.

KENNY, P.J. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. **Neuron**, v. 69, n. 4, p.664-679, 2011.

- KRUGEL, U. et al. Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. **Eur J Pharmacol**, v. 482, p. 185–187, 2003.
- KVALØY, K. et al. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status — The HUNT Study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1-16, 2015.
- LATAGLIATA, E. C. et al. Food seeking in spite of harmful consequences is under prefrontal cortical noradrenergic control. **BMC Neurosci**, v. 11, p. 1-15, 2010.
- LARDER, R. et al. Where to go with FTO? **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 2, p. 53-59, 2011.
- LARQUÉ, E. et al. From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, p.456-478, 2019.
- LEY, R.E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 31, p. 11070-5, 2005.
- LEY, R.E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p.1022-3, 2006.
- L'HIRONDEL, M, et al. Lack of autoreceptor-mediated inhibitory control of dopamine release in striatal synaptosomes of D2 receptor-deficient mice. **Brain Research**, v. 792, n. 2, p. 253–262, 1998.
- LIM, S.S et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224-2260, 2012.
- LINDGREN, C. M. et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. **PLoS Genet**, v. 5, n. 6, p. 1-13, 2009.
- LOCKE, A. E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197-206, 2015.
- LOOS, R. J. F. Recent progress in genetics of common obesity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 6, p. 811–829, 2009.
- LOURENÇO, B. H. et al. FTO Genotype, Vitamin D Status, and Weight Gain During Childhood. **Diabetes**, v. 63, p. 808-814, 2014.
- 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, 2015.

- MAGGE, S.N. et al. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. **Pediatrics**, v.140, n. 2, p.e1-e12, 2017.
- MALIK, S. et al. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. **Cell Metab**, v. 7, p. 400–409, 2008.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell Function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.
- MARTINEZ, J. A. Perspectives on personalized nutrition for obesity. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 7, p. 1-3, 2014.
- MAXIMOVA, K. et al. Cardiovascular risk-factor profiles of normal and overweight children and adolescents: insights from the Canadian Health Measures Survey. **Can J Cardiol**, v. 29, n. 8, p. 976-82, 2013.
- McTAGGART, J. S. et al. FTO Is Expressed in Neurons throughout the Brain and Its Expression Is Unaltered by Fasting. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1-6, 2011.
- MI, H. et al. PharmGKB summary: dopamine receptor D2. **Pharmacogenet Genomics**, v. 21, n. 6, p. 350-356, 2011.
- MOHAMMADI, H. et al. Relationship between serum homovanillic acid, DRD2 C957T (rs6277), and hDAT A559V (rs28364997) polymorphisms and developmental stuttering. **J Commun Disord**, v. 76, p. 37-46, 2018.
- MOISÉS, R. S. Genética no entendimento da obesidade e do diabetes. In: CINTRA, D. E. et al. **Obesidade e Diabetes fisiopatologia e sinalização celular**. São Paulo: Sarvier, 2011.
- MORTON, G. J. et al: Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289-95, 2006.
- MULLIS, K. B. et al. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. **Methods Enzymol**, v. 155, p. 335-350, 1987.
- NASCIMENTO, G. A. et al. FTO rs9939609 A allele influences anthropometric outcome in response to dietary intervention, but not in response to physical exercise program. **Eur J Nutr**, v. 58, n. 1, p. 325-334, 2019.
- NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? **Am J Hum Genet**, v. 14, p. 353-62, 1962.
- NEVILLE, M. J. et al. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. **Hum Mutat**, v. 23, p. 540-545, 2004.

NG, M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 30, p. 766-81, 2014.

NISOLI, E. et al. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. **Eat Weight Disord**, v. 12, n. 2, p. 91-96, 2007.

NOBLE, E. P. et al. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. **Archives of general Psychiatry**, n. 48, p. 648-654, 1991.

NOBLE, E. P. et al. D2 dopamine receptor gene and obesity. **Int J Eat Disord**, v. 15, p. 205–217, 1994.

NOBLE, E. P., et al. D2 dopamine receptor polymorphism and brains regional glucose metabolism. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 74, p. 162-166, 1997.

NOBLE, E. P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: A review. **European Psychiatry**, v. 15, p. 79–89, 2000.

OBREGÓN, A. M. et al. Association of the Dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism with eating behavior in Chilean children. **Nutrition**, v. 35, p. 139-145, 2017.

O'RAHILLY, S. e FAROOQI, I.S. Human obesity: A heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. **Diabetes**, v. 57, p. 2905-2910, 2008.

ORDOVAS, J.M. e CORELLA, D. Nutritional genomics. **Annu Rev Genomics Human Genet**, v. 5, p. 71-118, 2004.

ÖTTCHER, Y. et. al. Obesity genes: implication in childhood obesity. **Pediatrics and Child Health**, v. 22, n.1, p. 31-35, 2011.

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

PEREIRA, P. A. et al. Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **J Pediatr**, v. 92, n. 5, p. 521-527, 2016.

PERELLO, M. et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexindependent manner. **Biol. Psychiatry**, v. 67, p. 880–886, 2010.

PICETTI, R. et al: Dopamine D2 receptors in signal transduction and behavior. **Crit Tem Neurobiol**, v. 11, p. 121-142, 1997.

- PIJL, H. et al. Bromocriptine a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, n. 8, p. 1154-1160, 2000.
- PINTO, R. M. et al. Reward deficiency syndrome in children: obesity and metabolic disorders are associated with the SNP TaqIA C32806T of the DRD2 gene. **Obes Res Open J**, v. 2, n. 2, p. 64-72, 2015.
- PINTO, R. M. et al. Basic and Genetic Aspects of Food Intake Control and Obesity: Role of Dopamin Receptor D2 TAQIA Polymorphism. **Obes Res Open J**, v. 2, n. 4, p. 119-127, 2016.
- PINTO, R. M. et al. Physical Activity: Benefits for prevention and Treatment of Childhood Obesity. **Journal of Childhood Obesity**, v. 3, p. 1-6, 2018
- PINTO, R. M. et al. The role of genetics in the pathophysiology of obesity: A systematic review. **Obes Res Open J**, v. 6, n. 1, p. 11-17, 2019.
- PREVIC, F. **The dopaminergic mind in human evolution and history**. Oxford: Cambridge University Press, 2009.
- PIGEYRE, M. e MEYRE, D. Monogenic obesity. In: FREEMARK, M.S., **Pediatric Obesity Etiology, Pathogenesis and Treatment**. 2nd ed. Nova York: Humana Press; 135-152, 2018.
- QI, Q. et al. Dietary intake, FTO genetic variants and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents. **Diabetes**, v. 64, p. 2467-2476, 2015.
- RANKINEN, T. et al. The human obesity gene map: the 2001 update. **Obes Res**, v. 10, p. 10: 196–243, 2002.
- RANKINEN, T. et al. The human obesity gene map: the 2005 update. **Obes Res**, v. 14, p. 529–644, 2006.
- RAMOS-LOPEZ, O. et al. Dopamine D2 receptor polymorphism (C957T) is associated with sugar consumption and triglyceride levels in West Mexicans. **Physiology & Behavior**, v. 194, p. 532-537, 2018.
- REDDON, H. et al. The importance of gene–environment interactions in human obesity. **Clin Sci (Lond)**, v. 130, n. 18, p. 1571-1597, 2016.
- RENEHAN, A.G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569-578, 2008.
- REUTER, C. P. et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. **J Pediatr**, v. 92, n. 5, p. 493-498, 2016.
- RODRIGUES, L. D. S. et al. Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **J Pediatr**, v. 19, p. S0021, 2019.

ROHDE, K. et al. Genetics and epigenetics in obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 37-50, 2019.

ROTH, C. L. et al. Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention. **BMC Pediatrics**, v. 13, p. 197-205, 2013.

ROLLS, E.T. et al. Sensory-specific and motivation-specific satiety for the sight and taste of food and water in man. **Physiol. Behav**, v. 30, p. 185–192, 1983.

ROLLS, E.T. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. **Int J Obes**, v. 71, n. 4, p. 488-501, 2010.

ROTHERMUND, Y. et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. **Neuroimage**, v. 37, n. 2, p. 410–21, 2007.

RUBI, B. et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 44, p. 36824-32, 2005.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Guia prático de avaliação: Novas orientações sobre o jejum para determinação laboratorial do perfil lipídico**. Rio de Janeiro: SBP, 2017.

SCHARMULLER, W. et al. Appetite regulation during food cue exposure: a comparison of normal-weight and obese women. **Neurosci Lett**, v. 518, n. 2, p.106–10, 201.

SCHERAG, A. et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. **PLoS Genet**, v. 6 ,n. 4 , p. 1-10, 2010.

SCHWARTZ, M. W. et al: Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661-71, 2000.

SCHWARTZ, M.W. et al. Obesity pathogenesis: An endocrine society scientific statement. **Endocr Rev**, v. 38, n. 4, p. 267-296, 2017.

SCUTERI, A. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS Genet**, v. 3, p.115, 2007.

SHETTY, B.; SHANTARAM, M. Heritability of body weight: an evidence for obesity? **Int J Pharm Med & Bio**, v. 3, n. 1, p.15-20, 2014.

SILVA, C.F. et al. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC Medical Genetics**, v. 14, n. 34, p. 1-8, 2013.

SMALL, D. M. et al. Feeding induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. **Neuroimage**, v. 19, p. 1709-15, 2003.

SOTELO, Y. O. M. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade entre escolares da rede pública segundo três critérios de diagnóstico antropométrico. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 1, p. 223-240, 2004.

SPEAKMAN, J. R. A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the “predation release” hypothesis. **Cell Metab**, v. 6, n. 1, p. 5-12, 2007.

SPEAKMAN, J.R. et al. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. **Obesity Silver Spring**, v. 16, p. 1961–1965, 2008.

SPELIOTES, E. K. et al. Association analyses of 249.769 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nat Genet**, v. 42, p. 937-48, 2010.

SPIEGELMAN, B.M. e FLIER, J.S. Obesity and the regulation of energy balance. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 531-543, 2001.

SPITZ, M. R. et al. Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity. **Nutrition Research**, v. 20, p. 371–380, 2000.

STICE, E. et al. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. **Science**, v. 322, p. 449–452, 2008.

STICE, E. et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. **Neuroimage**, v. 50, p. 1618-25, 2010.

STOCK, A. K. et al. DRD1 and DRD2 genotypes modulate processing modes of goal activation processes during action cascading. **J Neurosci**, v. 34, n. 15, p. 5335-41, 2014.

STOECKEL, L. E. et al. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. **Neuroimage**, v. 41, n. 2, p. 636–47, 2008.

STOECKEL, L. E. et al. Effective connectivity of a reward network in obesewomen. **Brain Res Bull**, v. 79, n. 6, p. 388–95, 2009.

STRIEN, T. et al. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. **Appetite**, v. 54, p. 255-261, 2010.

- STUNKARD, J. et al. A twin study of human obesity. **JAMA**, v. 256, p. 51-54, 1986.
- SEVGI, M. et al. An Obesity-Predisposing Variant of the FTO Gene Regulates D2R-Dependent Reward Learning. **J Neurosci**, v. 35, n. 36, p. 12584-12592, 2015.
- SZALAY, C. et al. Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study. **Brain Res**, v. 1473, p. 131–140, 2012.
- TABARA, Y. et al. Prognostic significance of FTO genotype in the development of obesity in Japanese: the J-SHIP study. **Int J Obes**, v. 33, p. 1243-1248, 2009.
- TANOFSKY-KRAFF, M. et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. **Am J Clin Nutr**, v. 90, p. 1483–1488, 2009.
- THOMAS, G. N. et al. Relationships between the TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor and blood pressure in hyperglycaemic and normoglycaemic Chinese subjects. **Clinical Endocrinology**, v. 55, p. 605–611, 2001.
- TIMPSON, N. J. et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. **Am J Clin Nutr**, v. 88, p. 971–978, 2008
- TODENDI, P. F. et al. The role of the genetic variants IRX3 rs3751723 and FTO rs9939609 in the obesity phenotypes of children and adolescents. **Obesity Research & Clinical Practice**, v.13, p.137–142, 2019.
- TURNBAUGH, P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, v. 457, n. 7228, p. 480-484, 2009.
- TWIG, G. et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. **N Engl J Med**, v. 374, p. 2430-2440, 2016.
- VELLOSO, L. A. The hypothalamic control of thermogenesis: implications on feeding and thermogenesis: implications on the development of obesity. *Arch Bras Endocrinol Metabol*, v. 50, n. 2, p. 165-76, 2006.
- VERLENGIA, R. et al. Sistema de amplificação de ácidos nucleicos pela reação em cadeia de polimerase. In: **Análises de RNA, proteínas e metabólitos: metodologia e procedimentos técnicos**. São Paulo: Ed. Santos, 2013.
- VILLALOBOS-COMPARAN, M. et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. **Obesity**, v. 16, p. 2296-2301, 2008.
- WAHLEN, K. et al. 2008 The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. **J Lipid Res**, v. 49, p. 607–611, 2008.

- WALLEY, A. J. et al. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 1, p. 431-442, 2009.
- WANG, G. J. et al. Brain dopamine and obesity. **The Lancet**, v. 3, p. 354-357, 2001.
- WARDLE, J. et al. The FTO gene and measured food intake in children. **Int. J. Obes.**, v. 33, p. 42–45, 2009.
- WEENEN, J. E. L. et al. The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of α 2-adrenergic receptors in beta cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, p. 1827-1836, 2010.
- WEIHRAUCH-BLUHER, S. et al. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. **Metabolism**, v. 92, p. 147-152, 2019.
- WHO – World Health Organization. WHO Expert Comitee on Physical Status: the use and interpretation of antropometryphysical status. Geneva: World Health Organization; (WHO Technical Report Series, vol 854), 1995.
- WHO – World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. WHO Consultation on Obesity: WHO Technical report 894: Geneva, 2000.
- WHO – World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2018.
- WHO – World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- WING, M. R. et al. Analysis of FTO gene variants with measures of obesity and glucose homeostasis in the IRAS Family Study. **Hum Genet**, v. 125, p. 615-626, 2009.
- XIE, Z. et al. The C957T polymorphism in the dopamine receptor D2 gene modulates domain-general category learning. **J Neurophysiol**, v. 113, p. 3281–3290, 2015.
- YEH, J. et al. Food Cravings, Food Addiction, and a Dopamine-Resistant (DRD2 A1) Receptor Polymorphism in Asian American College Students. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 25, n. 2, p. 424–429, 2016.
- ZINK, N. et al. The Role of DRD1 and DRD2 Receptors for Response Selection Under Varying Complexity Levels: Implications for Metacontrol Processes. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 22, n. 12, p. 747-753, 2019.
- ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. **Pediatr Diabetes**, v. 8, n. 5, p. 299–306, 2007.

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

RENATA MACHADO PINTO - Pesquisador | V3.2
Sua sessão expira em: 39

Cadastros

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

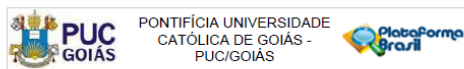
DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE EM CRIANÇAS
Pesquisador Responsável: RENATA MACHADO PINTO
Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.)

Versão: 3
CAAE: 16303313.4.0000.0037
Submetido em: 19/08/2013
Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás



Comprovante de Receção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_163033



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE EM CRIANÇAS
Pesquisador: RENATA MACHADO PINTO
Área Temática: Área 1. Genética Humana.
(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima);

Versão: 3
CAAE: 16303313.4.0000.0037
Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás
Patrocinador Principal: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 384.512
Data da Relatoria: 28/08/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de dissertação de mestrado orientado pelo Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz. É um estudo tipo Caso Controle que objetiva investigar a potencial relação entre a obesidade de início na infância e polimorfismos genéticos. Será conduzido no NPR - Núcleo de Pesquisas Replicon (PUC Goiás), em conjunto com o Hospital da Criança - Consultório de Endocrinologia Infantil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Investigar a relação entre obesidade de início na infância e polimorfismos dos genes do TLR4 (Toll like receptor 4) e das adipocinas: adiponectina, IL6 e TNF alfa.

Objetivo Secundário:

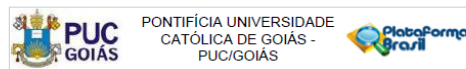
- Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos dos genes candidatos.
- Correlacionar cada polimorfismo estudado com os seguintes parâmetros: A) Grau de resistência insulínica. B) IMC das crianças. C) IMC dos pais. D) Lipidograma

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios estão adequadamente avaliados.

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.069
Bairro: Setor Universitário CEP: 74.605-010
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3946-1512 Fax: (62)3946-1070 E-mail: cep@pucgoias.edu.br

Página 01 de 02



Continuação do Parecer: 384.512

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários. As pendências apontadas nos pareceres anteriores foram sanadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram incluídos.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem Pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP lembra à pesquisadora que a apresentação do relatório final é obrigatória.

GOIÂNIA, 19 de Agosto de 2013

Assinador por:
Dwain Phillip Santee
(Coordenador)

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.069
Bairro: Setor Universitário CEP: 74.605-010
UF: GO Município: GOIÂNIA
Telefone: (62)3946-1512 Fax: (62)3946-1070 E-mail: cep@pucgoias.edu.br

Página 02 de 02

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Informações

Convidamos a criança NOME, NACIONALIDADE, IDADE, neste ato representado por NOME, PARENTESCO, NACIONALIDADE, PROFISSÃO, RESIDÊNCIA, RG, a participar da Pesquisa Estudo de Associação Entre Polimorfismos Genéticos e Obesidade em Crianças, sob a responsabilidade da pesquisadora Renata Machado Pinto, cujo OBJETIVO é descobrir se existe maior risco de desenvolver obesidade na infância quando a pessoa possui alguns genes específicos.

A participação da criança é voluntária e se dará por meio de realização de consulta médica e fornecimento de amostra de sangue para análise em laboratório da presença ou ausência dos genes estudados. Esta amostra será colhida no laboratório Núcleo (Matriz) em momento de coleta habitual de exames de sangue requeridos para seu tratamento, sem punção venosa adicional. A METODOLOGIA da pesquisa é fazer uma análise da presença de genes no sangue das crianças e comparar a presença desses genes entre as crianças obesas e as magras e verificar se há diferenças.

Os riscos decorrentes da participação da criança na pesquisa são mínimos, próprios de qualquer coleta de sangue, que são dor no local e possível aparecimento de marcas roxas (equimoses). Caso ocorra qualquer intercorrência devido à coleta de sangue, os pacientes serão atendidos pela equipe médica que habitualmente está presente no Laboratório Núcleo e se a criança apresentar uma crise nervosa com dificuldade respiratória, aumento da pressão arterial, sudorese intensa, após ter sido assistida no próprio laboratório a criança será encaminhada imediatamente para o Serviço de Atendimento Médico (SAS/SESMT) da PUC Goiás.

A FINALIDADE de aceitar participar desta pesquisa é contribuir para um maior conhecimento dos mecanismos que causam a obesidade, possibilitando conhecer quais indivíduos tem maior risco de desenvolver a obesidade e que por isso necessitam de cuidados mais precoces e intensos.

Se depois de consentir com a participação da criança o Sr. (a) mudar de ideia, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Caso a criança decida não participar do estudo, mesmo que o Senhor (a) queira que ela participe, a vontade da criança será respeitada e ela não fará parte do estudo.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os gastos necessários para a participação da criança na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial (justiça comum).

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade de eu filho não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Ressalta-se que todos os dados que permitam a identificação pessoal serão mantidos em sigilo profissional e científico. Sendo-lhe garantido que todos os resultados aqui obtidos serão utilizados somente para estudo científico e não irão prejudicar em algum tratamento que o participante já esteja submetido (a).

As amostras Biológicas e as fichas de avaliações serão armazenadas por 5 anos no Núcleo de Pesquisa Replicon da PUC-Goiás para eventuais correção de eventuais erros no resultados da pesquisa ou re-testes das amostras biológicas da mesma pesquisa se necessário

É assegurada a assistência habitual da criança durante toda pesquisa. A dra. Renata Machado Pinto médica endócrino pediatra assistente da criança continuará a dar todo o suporte clínico durante o período da pesquisa. Em caso de qualquer intercorrência a criança será atendida no consultório da médica como ocorre habitualmente. É garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação de seu (sua) filho (a).

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com a pesquisadora no endereço Rua 107 Qd F 32 Lt 37 setor sul no Centro Médico Hospital da Criança, pelo telefone (62) 3983 8015 ou 92637102.

Consentimento Pós-Infirmação

Eu, NOME, fui informado (a) sobre o que o pesquisador pretende fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em autorizar a participação de meu (minha) filho (a) no projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.


LOCAL, DATA.

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo 3 – Publicação de artigo científico

Anexo 3.1 – Normas do Periódico Obesity Research OpenVentio



[Home](#) | [About Us](#) | [Journals](#) | [Editorial Guidelines](#) | [Submit Manuscript](#) | [Contact Us](#) | [More](#)

HOME / AUTHORS INSTRUCTIONS

Author's Guide

| [Authorship Policy](#) | [Manuscript Categories & Formats](#) | [Manuscript Formats](#) |

[Summary of Manuscript Types and Formats](#) | [Manuscript Preparation](#) |

[Manuscript Styling: AMA format](#) | [Author-Details](#) | [Article Processing Charges \(APC\)](#)

Authorship Policy

According to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the credit for authorship should be based on the following:

- Substantial contributions to the conception or design of the work, or the acquisition, analysis or interpretation of data for the work;
- Drafting the work or revising it critically for the development of important intellectual content;
- Final approval of the revision to be published;
- Agreement to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to this, an author should also be able to identify the co-authors contributing towards other specific parts of the manuscript. Therefore, the authors should have the confidence of their co-authors in maintaining the integrity of their contribution towards the study.

Those who meet the above 4 requisite criteria are designated as the authors and the ones who do not meet the requirements of the above criteria but indirectly assist the authors in the production of the study should be recognized in the acknowledgments section of the manuscript.


Annual Archive

- [2020](#)
- [2019](#)
- [2018](#)
- [2017](#)
- [2016](#)
- [2015](#)
- [2014](#)

Newsletter

YOUR E-MAIL

SUBSCRIBE



[Home](#) | [About Us](#) | [Journals](#) | [Editorial Guidelines](#)

Manuscript Categories & Formats

Manuscript Categories

Research-based	Review-based	Case-based	Short type
Original Research	Review	Case Report	Editorial
Brief Research Report	Book Review	Case Series	Letter to the Editor
Research Protocols	Mini Review	Case Study	Commentary
Research Clinical Trials Protocol	Systematic Review	Letter to the Editor (related to case study/series)	Hypothesis
Research letter	Literature Review		Opinion
Observational Study			Perspective
Technical Report			Short Communication
Conference Proceedings			Illustrations
			Announcements

Systematic Review

The Role of Genetics in the Pathophysiology of Obesity: A Systematic Review

Renata M. Pinto, MD, MSc^{1,2,3,4*}; Lucas S. Steinmetz, [Medical Student]¹; Julio M. G. Barbosa, [Medical Student]¹; Arthur F. C. S. Mendes, [Medical Student]¹; Maria P. Curado, MD, MSc, PhD^{1,2}; Aparecido D. da Cruz, MSc, PhD^{1,2,3,4}

¹Department of Biology, Replicon Research Center, Catholic University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil
²Postgraduate Program in Genetics, Catholic University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil
³Health Sciences PhD Program, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil
⁴Department of Pediatrics, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil
⁵Laboratory of Human Cytogenetics and Molecular Genetics, Secretary of State for Health of Goiás (LACENISEGO), Goiânia, GO, Brazil
⁶Biotechnology and Biodiversity Graduate Program, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

*Corresponding author
 Renata M. Pinto, MD, MSc
 Pediatric Endocrinologist, Department of Biology, Replicon Research Center, Catholic University of Goiás, Goiás, Brazil; E-mail: rinrenatamachado@gmail.com

Article information
 Received: July 7th, 2019; Revised: July 30th, 2019; Accepted: August 1st, 2019; Published: August 1st, 2019

Cite this article
 Pinto RM, Steinmetz LDS, Barbosa JMG, Mendes AFCS, Curado MP, da Cruz AP. The role of genetics in the pathophysiology of obesity: A systematic review. *Obes Res Open J.* 2019; 6(1): 11-17. doi: [10.17140/OROJ-6-137](https://doi.org/10.17140/OROJ-6-137)

ABSTRACT

Aim
 The obesity epidemic has been largely attributed to changes in lifestyle habits established over the past three decades. These changes are mainly attributed to excessive nutrition and decline in physical activity as well as additional factors such as reduced intestinal microbiota diversity, sleep duration, endocrine disruptors, and reduced variability of the ambient temperature. However, the obesogenic environment is not sufficient to determine the presence of obesity, it is necessary that the lifestyle becomes associated with a personal predisposition for the phenotype to emerge. In this article, we review the main forms of monogenic and syndromic obesity, as well as a historical summary of the search for the genes that add up to confer greater risk for the development of polygenic obesity.

Methods
 We carried out a PubMed search, along with EMBASE/Cochrane library, Web Sciences for the Medical Subject Headings (MeSH) terms “obesity” AND “genetics” for the past 5-years.

Results
 We found a total of 14057 articles pertaining to obesity and genetics together of which we selected 92 articles for this review after getting articles after searching cross references.

Conclusion
 Studies with twins and adopted children show that 55 to 80% of the variation of body mass index (BMI) is attributed to genetic factors. According to the genetic criteria, obesity can be classified as A) Monogenic - when a mutated gene is responsible for the phenotype; B) Syndromic - when a set of specific symptoms are present and a small group of genes is involved; usually the term is used to describe obese patients with cognitive delay, dysmorphic features, organ-specific abnormalities, hyperphagia, and/or other signs of hypothalamic dysfunction; C) Polygenic - also called “common” obesity, present in up to 95% of cases. Many genes add up to give a greater risk to the individual, and if associated with some habits culminates in obesity. In spite of its great relevance, the search for the genes that raise the risk of obesity has not been easy. It is still a challenge for the scientific community to separate the genetic element from the environmental component in the etiology of this disease. Individuals more susceptible to excessive adiposity may carry risk variants in the genes that influence appetite control, the regulation of cellular machinery, lipid metabolism and adipogenesis, the energy expenditure, insulin signaling, and inflammation.

Keywords
 Obesity; Genetics; Polygenic; Monogenic; Syndromic; Polymorphism.

© Copyright 2019 by Pinto RM. This is an open-access article distributed under Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), which allows to copy, redistribute, remix, transform, and reproduce in any medium or format, even commercially, provided the original work is properly cited.
 Systematic Review | Volume 6 | Number 1 | 11

Anexo 3.3 – Artigo Submetido



ASSOCIATION OF FTO, DRD2 AND ANKK1 GENES WITH PEDIATRIC OBESITY AND METABOLIC RISK: A CASE-CONTROL STUDY

Journal:	<i>Pediatric Obesity</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	PINTO, RENATA; Federal University of Goias, Pediatrics; Childrens Hospital of Goiânia ; Pontifical Catholic University of Goiás Fortes, Jaqueline; Pontifical Catholic University of Goiás Monteiro, Rubia; Pontifical Catholic University of Goiás Curado, Maria; Federal University of Goias Minasi, Lysa; Pontifical Catholic University of Goiás; Pontifical Catholic University of Goiás da Cruz, Aparecido; Pontifical Catholic University of Goiás; Pontifical Catholic University of Goiás
Keywords:	Pediatric obesity, Childhood obesity, Genetic Polymorphism, Insulin resistance, Metabolic syndrome, Dopamine, FTO, DRD2, ANKK1, Obesity genetics

SCHOLARONE™
Manuscripts

Anexo 4 – Outros anexos específicos de cada pesquisa

Anexo 4.1 – Ficha de Atendimento da Criança e Adolescente

PRONTUÁRIO PESQUISA ASSOCIAÇÃO POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE
EM CRIANÇAS

Renata Machado Pinto – CRM 9070

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Sexo: _____ Data nascimento: _____
Idade: _____

PRIMEIRO ATENDIMENTO:

ENTREVISTA COM PAIS/RESPONSÁVEIS

Data: _____ Informante: _____

Queixas: _____

Antecedentes mórbidos pessoais

Hábitos alimentares (quantidade / horários):

Leite: _____
Carne: _____
Fruta: _____
Verdura: _____
Guloseimas: _____

Atividade física (tipo / horas/semana):

CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

PN: _____ CN: _____ PC: _____ IG: _____
Tipo de parto: _____ Apgar: _____
G ___ P ___ A ___ Pré-natal: _____

HISTÓRIA FAMILIAR

Antecedentes mórbidos (Diabetes mellitus, Hipertensão, Dislipidemia, Doença cardiovascular e outros citados pela família) :

Altura mãe: _____ Peso Mãe: _____ IMC: _____
Altura pai: _____ Peso Pai: _____ IMC: _____
Menarca da mãe: _____ Gonadarca pai: _____

EXAME CLÍNICO DA CRIANÇA

Peso : _____ Peso ideal _____ PA: _____ CA: _____
Altura: _____ IMC: _____ Z-IMC: _____

Ectoscopia:

Otoscp: _____
ACV: _____
AR: _____
Abdome: _____
Membros: _____
SN: _____
Genitália: _____

DIAGNÓSTICOS:

Crescimento: _____
Desenvolvimento: _____
Alimentação: _____
Imunizações: _____
Patologia: _____

Anexo 4.2 – Critérios de Avaliação da Pressão Arterial de Crianças e Adolescentes, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (BRESOLIN et al., 2019).

Classificação da Pressão Arterial de acordo com a faixa etária

Crianças de 1 a 13 anos de idade	Crianças com idade ≥13 anos
Normotensão: PA < P90 para sexo, idade e altura	Normotensão: PA < 120/<80 mmHg
Pressão arterial elevada: PA ≥P90 e < P95 para sexo, idade e altura ou PA 120/80 mmHg mas < P95 (o que for menor)	Pressão arterial elevada: PA 120/<80 mmHg a PA 129/<80 mmHg
Hipertensão estágio 1: PA ≥ P95 para sexo, idade e altura até <P95 + 12mmHg ou PA entre 130/80 o até 139/89 (o que for menor)	Hipertensão estágio 1: PA 130/80 ou até 139/89
Hipertensão estágio 2: PA ≥ P95 + 12mmHg para sexo idade ou altura ou PA ≥ entre 140/90 (o que for menor)	Hipertensão estágio 2: PA ≥ entre 140/90

Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninos por idade e Percentis de Estatura

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9	77,2	78,3	80,2	82,4	84,6	86,7	87,9
	P50	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	P90	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	P95	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	P95 + 12 mmHg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Estatura (cm)	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	P50	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	P90	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	P95	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	P95 + 12 mmHg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Estatura (cm)	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	P50	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	P90	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	P95	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Estatura (cm)	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	P50	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	P90	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	P95	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	P95 + 12 mmHg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Estatura (cm)	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	P50	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Estatura (cm)	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	P50	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	P90	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	P95	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Estatura (cm)	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	P50	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	P90	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	P95	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Estatura (cm)	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	P50	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	P90	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	P95	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	P50	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	P90	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	P95	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89

continua...

continuação...

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
	P50	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	P90	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	P95	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11	Estatura (cm)	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	P50	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	P90	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	P95	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	P95 + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12	Estatura (cm)	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	P50	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	P90	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	P95	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	P95 + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13	Estatura (cm)	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	P50	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	P90	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	P95	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	P95 + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14	Estatura (cm)	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	P50	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	P90	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	P95	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	P95 + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Estatura (cm)	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	P50	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	P90	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	P95	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	P95 + 12 mmHg	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16	Estatura (cm)	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	P50	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	P90	126	127	128	129	131	131	132	77	78	79	80	81	82	82
	P95	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	P95 + 12 mmHg	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17	Estatura (cm)	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	P50	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	P90	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	P95	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	P95 + 12 mmHg	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Percentis de Pressão Arterial Sistêmica para Meninos por idade e Percentis de Estatura

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Estatura (cm)	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	P50	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	P90	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	P95	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	P95 + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2	Estatura (cm)	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4
	P50	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	P90	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	P95	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	P95 + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3	Estatura (cm)	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6
	P50	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	P90	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	P95	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	P95 + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
4	Estatura (cm)	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2
	P50	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	P90	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	P95	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	P95 + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5	Estatura (cm)	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120
	P50	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	P90	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	P95	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	P95 + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6	Estatura (cm)	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7
	P50	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	P90	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	P95	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	P95 + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7	Estatura (cm)	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7
	P50	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	P90	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	P95	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	P95 + 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8	Estatura (cm)	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9
	P50	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
	P90	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	P95	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9	Estatura (cm)	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6
	P50	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
	P90	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	P95	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	P95 + 12 mmHg	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87

continua...

continuação...

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	P50	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	61
	P90	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	P95	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	P95 + 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11	Estatura (cm)	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	P50	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	P90	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	P95	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	P95 + 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12	Estatura (cm)	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	P50	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	P90	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	P95	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	P95 + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13	Estatura (cm)	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	P50	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	65
	P90	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	P95	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
	P95 + 12 mmHg	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14	Estatura (cm)	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	P50	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	P90	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	P95	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	P95 + 12 mmHg	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15	Estatura (cm)	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	P50	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	P90	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	P95	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16	Estatura (cm)	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
	P50	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	P90	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	P95	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Estatura (cm)	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163	167,4	171,3	173,7
	P50	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	P90	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	P95	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	P95 + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Anexo 4.3 - Distribuição em percentis da circunferência abdominal segundo gênero, raça e idade de acordo com FREEDMAN et al.,1999.

Idade (anos)	BRANCOS				NEGROS			
	Meninos		Meninas		Meninos		Meninas	
	Percentil		Percentil		Percentil		Percentil	
	N	90	n	90	N	90	N	90
5	52	59	51	57	52	56	52	56
6	54	61	53	60	54	60	53	59
7	55	61	54	64	56	61	56	67
8	59	75	58	73	58	67	58	65
9	62	77	60	73	60	74	61	78
10	64	88	63	75	64	79	62	79
11	68	90	66	83	64	79	67	87
12	70	89	67	83	68	87	67	84
13	77	95	69	94	68	87	67	81
14	73	99	69	96	72	85	68	92
15	73	99	69	88	72	81	72	85
16	77	97	68	93	75	91	75	90
17	79	90	66	86	78	101	71	105