



UNIVERSIDADE  
DO BRASIL  
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO - INJC  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

**SECREÇÃO DE GRELINA E SENSações RELACIONADAS COM A INGESTÃO  
ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O  
POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DO SEU RECEPTOR**

**Caroline Ruffo de Souto Monteiro Nunes Fogassa**

Rio de Janeiro

2022



**SECREÇÃO DE GRELINA E SENSações RELACIONADAS COM A INGESTÃO  
ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O  
POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DO SEU RECEPTOR**

CAROLINE RUFFO DE SOUTO MONTEIRO NUNES FOGASSA

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do  
Instituto de Nutrição Josué de Castro da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte  
dos requisitos parciais necessários à obtenção do  
título de **Mestre em Nutrição Clínica**.*

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Eliane Lopes Rosado

Coorientadoras: Dr<sup>ª</sup> Ilana Felberg

Dr<sup>ª</sup> Fernanda Cristina Carvalho Mattos

Rio de Janeiro

2022

**SECREÇÃO DE GRELINA E SENSações RELACIONADAS COM A INGESTÃO ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DO SEU RECEPTOR**

**Caroline Ruffo de Souto Monteiro Nunes Fogassa**

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE PROFISSIONAL EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Lopes Rosado

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ana Carolina Proença da Fonseca

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Verônica Marques Zembruski

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Wilza Arantes Ferreira Peres

RIO DE JANEIRO – RJ

SETEMBRO, 2022



Dedico este trabalho primeiramente a Deus, sem ele eu não teria capacidade para desenvolver este trabalho e à minha família pelo precioso apoio.

## AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio e incentivo de várias pessoas.

A Deus, por sempre colocar pessoas maravilhosas em meu caminho, as quais me fazem acreditar em um mundo melhor e me encorajam a prosseguir. Obrigada por se fazer presente em minha vida em todos os momentos em que mais tive dúvidas e receios, e por me proporcionar chegar até aqui.

Aos meus pais, Eduardo e Simone, que nunca mediram esforços para me ensinar os caminhos que deveria trilhar, e sempre me apoiaram em todas as etapas da minha vida. Sem vocês, eu não chegaria até aqui. Muito obrigada por tudo! O amor que sinto por vocês é incondicional.

À minha família, meus irmãos Eduardo e Leonardo e minhas cunhadas Thaís e Débora, sinônimo de amor e união. Obrigada por acreditar no meu sonho e sempre me motivar a seguir em frente. É muito bom saber que posso contar com vocês em todos os momentos. Amo vocês! E também, agradecer ao meu querido e amado marido Vinícius por todo apoio e compreensão durante todo o período que passei durante o mestrado. Amo você!

À minha querida amiga Carolina Ramos, por desde a faculdade me apoiar e incentivar a não desistir! Obrigada!

À minha orientadora, Professora Dr<sup>a</sup> Eliane Rosado, pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada pela confiança e por me atender com paciência e prontidão todas as vezes que bati em sua porta. Agradeço por todos os ensinamentos compartilhados de forma admirável, e por me guiar neste processo. Muito obrigada por tudo! Que Deus possa continuar a abençoar nesse caminho acadêmico que o faz de forma exemplar e explora de nós o nosso melhor. Mais uma vez, muito obrigada!

Às minhas coorientadoras, Dr<sup>a</sup> Ilana Felber e a Professora Dr<sup>a</sup> Fernanda Cristina Carvalho Mattos, por toda a ajuda durante a realização deste trabalho.

À professora Ana Carolina Proença pela paciência e ajuda na reta final deste trabalho, e por suas contribuições, que foram essenciais para a concretização de todas as pesquisas desenvolvidas neste Programa de pós-graduação. Muito obrigada!

À Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao Instituto de Nutrição Josué de Castro, por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Clínica**.

**SECREÇÃO DE GRELINA E SENSACIONES RELACIONADAS COM A INGESTÃO ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DO SEU RECEPTOR**

Caroline Ruffo de Souto Monteiro Nunes Fogassa

Setembro, 2022

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Lopes Rosado

Coorientadoras: Dr<sup>ª</sup> Ilana Felberg e Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e um importante problema de saúde pública. Apresenta etiologia complexa incluindo fatores genéticos e ambientais, que interagem podendo ocasionar alterações no balanço energético. Nesse contexto, o controle da ingestão alimentar é essencial e pode ser influenciado por meio de hormônios como a grelina, que pode estar reduzida na obesidade. Polimorfismos nos genes do hormônio grelina (*GHRL*) e do seu receptor (*GHSR*) também podem alterar o controle da fome e da saciedade estando envolvidos na gênese da obesidade. **OBJETIVO:** Avaliar a influência dos polimorfismos nos genes da grelina (*GHRL* rs696217) e do seu receptor (*GHSR* rs572169) na grelina plasmática em jejum e nas sensações de fome e saciedade relacionadas à ingestão alimentar em mulheres com obesidade grave. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo do tipo analítico transversal, realizado com 70 mulheres com obesidade grave (IMC entre 40 Kg/m<sup>2</sup> e 60 Kg/m<sup>2</sup>), divididas em dois grupos (presença e ausência de polimorfismos). Foram avaliados indicadores de comportamento alimentar (por meio da escala de compulsão alimentar periódica – ECAP), antropométricos, laboratoriais (glicose, insulina, lipidograma, grelina ativa) e genéticos (rs696217 e rs572169) em jejum. As mulheres receberam uma refeição isocalórica, normoproteica, normolipídica e normoglicídica, constituindo um *shake* para avaliação da grelina pós-prandial. Foram considerados a distribuição dos alelos do gene da grelina (*GHRL*) na amostra, seguindo o modelo dominante sem polimorfismo (GG) *versus* com polimorfismo (GT). Para o gene do receptor da grelina (*GHSR*) as participantes também foram divididas em dois grupos seguindo o modelo sem polimorfismo (CC) *versus* com polimorfismo (CT + TT). O pacote estatístico SPSS versão 22.0 foi utilizado para análises estatísticas dos dados, considerando p<0,05 como significativo. **RESULTADOS:** A frequência do alelo de risco na população estudada foi de 2,8% e 17,0% para *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169,

respectivamente. Não foram observadas diferenças entre as variáveis antropométricas, compulsão alimentar, glicemia e lipemia, entre genótipos do *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169. A grelina circulante não diferiu entre genótipos do *GHRL* rs696217, porém mulheres sem polimorfismo (GG) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu em GT. O genótipo GT apresentou maior ingestão lipídica e menor de glicídios, comparado com GG, e também apresentou menor saciedade e plenitude gástrica nos tempos pós-prandiais, comparado a GG. Quanto ao polimorfismo *GHSR* rs572169, a grelina circulante também não diferiu entre genótipos, porém mulheres sem polimorfismo (CC) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu nas mulheres que possuem o alelo T. Não houve diferença no consumo alimentar entre genótipos e a saciedade foi superior para o genótipo CC apenas 60 minutos após a refeição teste. **CONCLUSÃO:** A variante do *GHRL* rs696217 foi pouco frequente nas mulheres com obesidade. Mulheres sem essa variante reduziram grelina pós-prandial, sugerindo influência no aumento da saciedade e da plenitude gástrica, o que pode refletir em melhor controle de ingestão alimentar. A variante do *GHSR* rs572169 foi mais frequente nas mulheres com obesidade, mas sem influência nas variáveis estudadas.

**Palavras-chave:** obesidade, grelina, comportamento alimentar, polimorfismo genético

# **GHRELIN SECRETION AND FOOD INTAKE-RELATED SENSATIONS IN SEVERELY OBESE WOMEN WITH POLYMORPHISM OF GHRELIN AND ITS RECEPTOR GENES**

Caroline Ruffo de Souto Monteiro Nunes Fogassa

September /2022

Advisors: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eliane Lopes Rosado

Co-Advisors: Dr<sup>a</sup> Ilana Felberg e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Cristina Carvalho Mattos

**INTRODUCTION:** Obesity is a chronic, multifactorial disease and an important public health problem. It has a complex etiology including genetic and environmental factors, which interact and may cause changes in energy balance. In this context, the control of food intake is essential and can be influenced by hormones such as ghrelin, which may be reduced in obesity. Polymorphisms in genes of the ghrelin hormone (*GHRL*) and its receptor (*GHSR*) may also alter the control of hunger and satiety, being involved in the genesis of obesity. **OBJECTIVE:** To evaluate the influence of polymorphisms in the ghrelin gene (rs696217) and the ghrelin receptor (rs572169) on fasting plasma ghrelin concentrations and food intake-related sensations in women with severe obesity. **METHODS:** This is a cross-sectional analytical study conducted with 70 women with severe obesity (BMI between 40 kg/m<sup>2</sup> and 60 kg/m<sup>2</sup>), divided into two groups (presence and absence of polymorphisms). Indicators of eating behavior (through the periodic binge eating scale - ECAP), anthropometric, laboratory (glucose, insulin, lipidogram, active ghrelin) and genetic (rs696217 and rs572169) indicators were evaluated in fasting. The women received an isocaloric, normoprotein, normolipid and normoglycemic meal, constituting a shake for postprandial ghrelin assessment. The distribution of ghrelin gene alleles (*GHRL*) in the sample was considered, following the dominant model without polymorphism (GG) versus with polymorphism (GT). For the ghrelin receptor gene (*GHSR*) the participants were also divided into two groups following the model without polymorphism (CC) versus with polymorphism (CT + TT). The statistical package SPSS version 22.0 was used for statistical analysis of the data, considering  $p < 0.05$  as significant. **RESULTS:** The risk allele frequency in the study population was 2.8% and 17.0% for *GHRL* rs696217 and *GHSR* rs572169, respectively. No differences in anthropometric variables, binge eating, blood glucose and lipemia were observed between genotypes of *GHRL* rs696217 and *GHSR* rs572169. Circulating ghrelin did not differ between *GHRL* rs696217 genotypes, but women without polymorphism (GG) showed reduced postprandial ghrelin, which did not occur in GT. The GT genotype showed higher lipid and lower glucose intake, compared to GG, and also showed lower satiety and gastric fullness in the postprandial times, compared to GG. As for the *GHSR*

rs572169 polymorphism, circulating ghrelin also did not differ between genotypes, but women without a polymorphism (CC) showed reduced postprandial ghrelin, which did not occur in women possessing the T allele. There was no difference in food intake between genotypes and satiety was higher for the CC genotype only 60 minutes after the test meal. **CONCLUSION:** The *GHRL* rs696217 variant was infrequent in women with obesity. Women without this variant had reduced postprandial ghrelin, suggesting an influence on increased satiety and gastric fullness, which may reflect in better control of food intake. The *GHSR* rs572169 variant was more frequent in women with obesity, but had no influence on the variables studied.

**Keywords:** obesity, ghrelin, eating behavior, genetic polymorphism

## LISTA DE FIGURAS

### DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1.</b> Representação do balanço energético..	22
<b>Figura 2.</b> Processamento pós-traducional e acilação da grelina..	27
<b>Figura 3:</b> Fluxograma de seleção das participantes incluídas na amostra..	36

### MANUSCRITO

<b>Figura 1.</b> Linha do tempo de intervenção..	49
<b>Figura 2.</b> Escala Analógica Visual para fome e saciedade do gene da grelina nos períodos de jejum e pós-prandial..	52
<b>Figura 3.</b> Escala Analógica Visual para fome e saciedade do gene da grelina nos períodos de jejum e pós-prandial..	53
<b>Figura 4.</b> Escala Analógica Visual para fome e saciedade do receptor do gene da grelina nos períodos de jejum e pós-prandial.....	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Frequência gênica dos SNPs <i>GHRL</i> rs696217 e <i>GHSR</i> rs572169 das mulheres estudadas (%).....	51
<b>Tabela 2.</b> Comparação das concentrações de grelina de acordo com a presença ou não do polimorfismo rs696217 do gene <i>GHRL</i> .....	51
<b>Tabela 3.</b> Consumo alimentar das mulheres por genótipo do polimorfismo rs696217 do gene <i>GHRL</i> .....	52
<b>Tabela 4.</b> Comparação das concentrações de grelina de acordo com a presença ou não do polimorfismo rs572169 do <i>GHSR</i> .....	54
<b>Tabela 5.</b> Consumo alimentar das mulheres por genótipo do <i>GHSR</i> rs572169.....	54

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABESO – Associação Brasileira para Estudos da Obesidade e Síndrome Metabólica

AGMI – Ácidos Graxos Monoinsaturados

AGPI - Ácidos Graxos Poli-insaturados

AGS – Ácidos Graxos Saturados

AgRP – Peptídeo Agouti

CART – *Cocaine and amphetamine regulated transcript*

CAP – Compulsão Alimentar e Periódica

CCK – Colecistocinina

CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Atlanta

CT – Colesterol Total

DCNTs – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – *Diabetes Mellitus*

ECAP – Escala de Compulsão Alimentar Periódica

EAV – Escala Analógica Visual

ETA – Efeito Térmico dos Alimentos

GEA – Gasto Energético em Atividade Física

GER – Gasto Energético de Repouso

GH - Hormônio do crescimento

GHS – Secretagogo de GH

GHRL – Gene que codifica o hormônio grelina

GHSR – Gene que codifica o receptor do hormônio grelina

GLP-1 – *Glucagon-like-peptide*

GOAT – grelina O-aciltransferase

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IMC – Índice de Massa Corporal

LACFAR - Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LDL - Lipoproteína Baixa Densidade

MLG – Massa Livre de Gordura

NPY – Neuropeptídeo Y

ONU – Organização das Nações Unidas

PA – Pressão Arterial

PC – Perímetro de Cintura

PGH – Projeto Genoma Humano

PQ - Perímetro do Quadril

POMC – Pró-ópiomelanocortina

PTN - Proteína

PYY – Peptídeo Y ou Peptídeo inibidor de apetite

RCQ - Relação Cintura-Quadril

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único

TG – Triglicerídeos

TGI – Trato Gastrointestinal

TMB – Taxa Metabólica Basal

TMR – Taxa Metabólica de Repouso

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade

WHO/OMS – *World Health Organization*/Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	20
2.1 Obesidade .....	20
2.1.1 Epidemiologia, classificação e consequências da obesidade .....	20
2.1.2 Definição e fisiopatologia da Obesidade .....	21
2.1.3 Papel da grelina na fisiopatologia da obesidade .....	25
2.2 Etiologia da obesidade .....	28
2.2.1 Fatores genéticos .....	28
2.2.2 Genes da grelina e seu receptor e a influência nas sensações de fome e saciedade e ingestão alimentar .....	30
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	33
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	34
4.1 Geral.....	34
4.2 Específico .....	34
<b>5 MÉTODOS</b> .....	35
5.1 Desenho do estudo .....	35
5.2 Considerações éticas .....	35
5.3 Casuística e desenho do estudo .....	35
5.4 Etapas do estudo .....	36
5.5 Avaliação genética.....	37
5.6 Refeição teste.....	37
5.7 Avaliação do consumo alimentar.....	38
5.8 Avaliação da compulsão alimentar e das sensações relacionadas com a ingestão alimentar	

.....	38
5.9 Avaliação antropométrica.....	38
5.10 Avaliação da prática de atividade física.....	38
5.11 Análise laboratorial.....	39
5.12 Análises estatísticas.....	40
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>69</b>
<b>8 PRODUTO TÉCNICO.....</b>	<b>70</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>72</b>
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade vem ganhando grande destaque na agenda pública internacional nos últimos trinta anos, caracterizando-se como um fenômeno de proporções globais e de predomínio crescente. Esta doença acarreta prejuízos à sociedade e é considerada um importante problema de saúde pública mundial (PRENTICE, 2006; DIAS *et al.*, 2017).

A obesidade é uma doença crônica, complexa, multifatorial, influenciada por fatores endógenos e exógenos. Ela resulta de um balanço energético positivo que proporciona o acúmulo de energia no tecido adiposo. Esse balanço energético positivo ocorre devido à diferença entre a quantidade de energia obtida e gasta no cumprimento de funções metabólicas basais, atividades em geral e termogênese. (ROBERTS, 1995; GUEDES *et al.*, 2005; TAVARES; NUNES; SANTOS, [s.d.]; HWAUNG *et al.*, 2019; OUSSAADA *et al.*, 2019). Em condições normais, o nosso corpo mantém um peso corporal constante por meio de um processo conhecido como homeostase do peso. Qualquer alteração em longo prazo no peso corporal é causada por um desequilíbrio energético persistente (SAZONOV & SCHUCKERS, 2010).

O complexo sistema de controle fisiológico está envolvido na manutenção da estabilidade do peso corporal, onde requer a percepção neural sobre o estado de armazenamento de energia e a regulação do gasto de energia (SANDOVAL; COTA; SEELEY, 2008; MANCINI *et al.*, 2021). O sistema regulador é formado por múltiplas interações entre o trato gastrointestinal (TGI), tecido adiposo e o sistema nervoso central (SNC), e é influenciado por mecanismos comportamentais, sensoriais, autônomo, nutricionais e endocrinológicos (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; BOGUSZEWSKI; PAZ-FILHO; VELLOSO, 2010).

O controle da ingestão de nutrientes e o resultante estado de equilíbrio energético necessitam de uma cascata de sinais periféricos que agem sobre o SNC, transportando as respostas apropriadas adaptativas (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004). A região hipotalâmica do cérebro é responsável pela regulação da ingestão alimentar e do gasto energético basal através da regulação do apetite. Esta região recebe informações sobre o estado nutricional e energético do organismo, por meio de mensagens orexígenas (estimulam o apetite) e anorexígenas (inibem o apetite), tendo origem central e periférica (WOODS *et al.*, 1998; SAINSBURY; COONEY; HERZOG, 2002; HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; MARTINZ, 2009).

No sistema orexígeno, o neuropeptídeo Y (NPY) possui um papel importante, proporcionando aumento da ingestão alimentar e lipogênese, e redução do gasto energético. Com a diminuição das concentrações de leptina e insulina há a ativação de neurônios produtores

de NPY. Estes hormônios são considerados importantes para o controle do peso corporal em longo prazo. Além disso, outras duas substâncias referentes a este sistema são estudadas: a grelina, um estimulador, e o polipeptídeo Y (PYY), considerado um inibidor de apetite (RODRIGUES; SUPLICY; RADOMINSKI, 2003; HALPERN *et al.*, 2004).

A grelina é um hormônio peptídeo composto por 28 aminoácidos, secretado principalmente pelo estômago durante o jejum e a sua liberação é inibida por estímulos associados aos alimentos em nível local e por inervação, que mediante ligação com seu receptor específico, o receptor do hormônio do crescimento (GH) secretagogo tipo 1A (GHSR-1A) é acoplado à proteína G, altamente expressa no sistema nervoso (PERELLO; DICKSON, 2015; GENBANK, 2021). Quando codificada, pode desempenhar um papel na homeostase energética e na regulação do peso corporal (SAINSBURY; COONEY; HERZOG, 2002; GENBANK, 2021).

Com o recente sequenciamento do genoma humano, tem-se aberto inúmeras oportunidades para a investigação da relação entre polimorfismos genéticos presentes na população humana e seu impacto em várias condições patológicas (LOKTIONOV, 2003). Diferentes polimorfismos foram descritos na literatura como estando associados à obesidade, entre estes destacamos dois muito estudados, que são o rs696217 do gene que codifica o hormônio grelina (*GHRL*) (SMITH *et al.*, 1997; IMAIZUMI *et al.*, 2018) e o rs572169 do gene que codifica o receptor hormônio grelina (*GHSR*) (SMITH *et al.*, 1997; GUEORGUIEV *et al.*, 2009).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Obesidade

#### 2.1.1 Epidemiologia, classificação e consequências da obesidade

A obesidade é considerada uma doença multifatorial caracterizando-se como um fenômeno de proporções globais e de predomínio crescente, acarretando prejuízos à sociedade, sendo considerado importante problema de saúde pública mundial (PRENTICE, 2006; DIAS *et al.*, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2000; 2020), a obesidade vem sendo apontada como uma epidemia mundial condicionada, sobretudo pelo perfil alimentar e a baixa prática de atividade física. Além disso, a prevalência da obesidade vem crescendo de forma alarmante desde 1975, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. Os últimos dados divulgados em 2016 pela OMS mostram que mais de 1,9 bilhões de adultos com 18 anos ou mais apresentavam excesso de peso, e destes, pelo menos 650 milhões tinham obesidade. Ademais, os dados mostram que a prevalência mundial de obesidade mais do que duplicou entre 1980 e 2015 (WHO, 2016).

Segundo Martins (2018), cerca de dois terços da população mundial vive em países onde o sobrepeso e a obesidade matam mais que o baixo peso ou violência urbana. Dados também mostram que o aumento da prevalência de obesidade ameaça reverter a expectativa de vida adquirida pelos países desenvolvidos, e que a doença chega a representar cerca de 5% das mortes em todo mundo (WHO, 2010; EBBERT; ELRASHIDI; JENSEN, 2014).

De acordo com Paim & Kovalski (2020), a América Latina vem passando por uma veloz transição nutricional e epidemiológica, determinada pelo aumento da prevalência do sobrepeso e obesidade, devido ao aumento da industrialização, urbanização, sedentarismo e, principalmente, mudanças nos hábitos alimentares, com decorrente redução da desnutrição. No Brasil não tem sido diferente, os dados destacam que a obesidade está crescendo cada vez mais, onde o número no país aumentou de 11,8% para 19,8%, sendo este um aumento de 67,8% entre 2006 e 2018 (BRASIL, 2020; BRASIL; 2019).

Segundo dados coletados pelo VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) a frequência de adultos com obesidade, no conjunto das 27 cidades brasileiras, foi de 22,4%, sendo este valor similar entre as mulheres (22,6%) e os homens (22%). A frequência com que indivíduos com obesidade que apresentam idade até 64 anos de idade, aumentou, principalmente entre mulheres. Um fato interessante é que conforme aumentava os anos de escolaridade, se observava uma diminuição na frequência de obesidade (BRASIL, 2021).

A obesidade está relacionada a riscos para saúde por se associar com complicações metabólicas, como diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DCV), distúrbios respiratórios, dislipidemias e alguns tipos de câncer (côlon, reto, e próstata em homens, e vesícula, endométrio e mama em mulheres) (OMS, 2000; MANCINI, 2001; BAPTISTA *et al.*, 2007; CUPPARI *et al.*, 2009; TAVARES; NUNES; SANTOS, [s.d.]; BRASIL, 2017; MELDRUM; MORRIS; GAMBONE, 2017).

A gênese da obesidade envolve fatores genéticos, metabólicos, sociais, culturais, comportamentais e ambientais, e sua classificação é dada por meio do IMC (Índice de Massa Corporal) maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso e maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> para obesidade. No entanto, o IMC não faz distinção entre massa magra e massa gorda, não fornecendo também qualquer informação sobre a distribuição de gordura corporal (ABESO, 2016; SOUZA, *et al.*, 2018; OUSSAADA *et al.*, 2019; OMS, 2020).

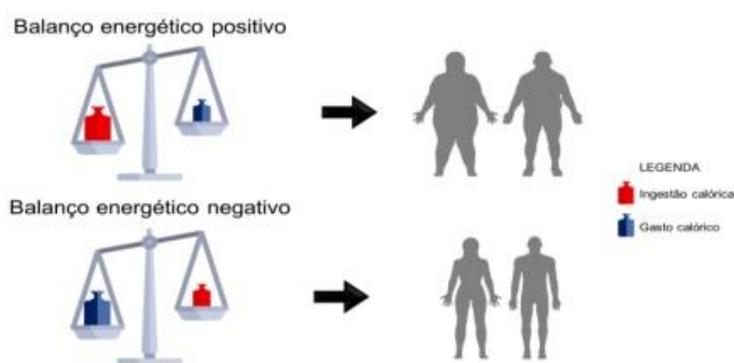
Em países desenvolvidos, a associação entre excesso de peso e mortalidade vem sendo discutida, e em uma metanálise conduzida por Flegal *et al.* (2013), concluiu-se que a obesidade está diretamente associada com o aumento do risco de morte precoce. Qualquer elevação no peso corporal, enquadrando-se em sobrepeso e obesidade, já aumentaria o risco de mortalidade de uma forma geral ao longo de trinta anos (KLATSKY *et al.*, 2017).

Uma análise realizada pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (ONU/FAO) apontou que 27 países da América Latina mostraram sobrepeso e obesidade sendo responsáveis por 300 mil mortes por ano nessas nações - contrastado às 166 mil mortes por assassinato. Em um estudo inédito realizado pela revista científica *Preventing Chronic Disease*, do renomado Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Atlanta (CDC), EUA, apontou que ocorrem cerca de 168 mil mortes ocasionadas pelo sobrepeso e obesidade no Brasil (MARTINS, 2018; RABACOW; AZEREDO; REZENDE, 2019).

Para evitar a progressão da obesidade em adultos e conter o aumento em crianças e adolescentes, o Ministério da Saúde assumiu o compromisso de confrontar a obesidade e vem procurando incluir estratégias que envolvem a continuidade do Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) (2011-2022), tendo o Guia Alimentar para População Brasileira e o Guia Alimentar para Crianças Brasileiras Menores de 2 anos como documentos para orientação e promoção da alimentação adequada e saudável no país - atualizado em 2019 (BRASIL, 2020).

### **2.1.2 Definição e fisiopatologia da Obesidade**

A obesidade é uma doença crônica, que pode ser incluída como um agravamento de caráter complexo, multifatorial, e influenciada por fatores endógenos e exógenos. A mesma resulta de um balanço energético positivo que proporciona o acúmulo de gordura no tecido adiposo. O balanço energético positivo (Figura 1) ocorre devido à diferença entre a quantidade de energia obtida e gasta no cumprimento de funções metabólicas basais, atividades em geral e termogênese. No entanto, quando o consumo de energia excede o gasto energético, 60-80% do excedente é armazenado como gordura. O restante é armazenado como glicogênio, utilizado para biossíntese de proteínas, ou é perdido, por exemplo, durante termogênese. O aumento da massa corporal é referido de forma variada como “excesso de peso corporal” e “tecido adiposo” (ROBERTS, 1995; GUEDES *et al.*, 2005; TAVARES; NUNES; SANTOS, [s.d.]; HWAUNG *et al.*, 2019; OUSSAADA *et al.*, 2019).



**Figura 1.** Representação do balanço energético. **Fonte:** Freire, 2021.

Uma vez que a obesidade predispõe a várias DCNT, o IMC e a adiposidade corporal estão relacionados ao risco de doenças cardiometabólicas (KURIYAN, 2018; GOOSSENS, 2017). Entretanto, a distribuição da gordura corporal e a função deficiente do tecido adiposo, como a dificuldade de expansão, hipertrofia dos adipócitos, o metabolismo lipídico alterado e a inflamação local, podem acarretar na resistência à insulina e nas complicações relacionadas (GOOSSENS, 2017).

Segundo Sazonov & Schuckers (2010) a energia é fornecida pelo sistema digestivo, que libera energia química dos alimentos. Segundo Hall & Guo (2017), o gasto de energia diário (GED) consiste em 3 componentes principais: Taxa Metabólica de Repouso (TMR), Efeito Térmico dos Alimentos (ETA) e o Gasto energético em atividade física (GEA). Conforme dito anteriormente, quando a ingestão de energia ultrapassa o gasto de energia, sobrevém um estado de balanço energético positivo, tendo como consequência aumento da massa corporal. Em

contrapartida, quando o gasto excede a ingestão de energia, há um balanço energético negativo e o resultado é uma perda de massa corporal (HILL; WYATT; PETERS, 2012).

À medida que ocorre aumento do peso corporal e da massa adiposa, há também o aumento do gasto energético total (GET), em razão ao aumento da TMR e do custo energético da atividade física (MANCINI *et al.*, 2015). Assim, o indivíduo com obesidade, possui um gasto energético de repouso (GER) absoluto mais elevado do que o indivíduo magro. É reconhecido que a massa livre de gordura (MLG) abrange os tecidos metabolicamente ativos do corpo e, conseqüentemente, favorece mais o GER do que a gordura corporal. Por conseguinte, esta está mais elevada no indivíduo com obesidade, juntamente com a gordura corporal, o que resulta no aumento do GER quando comparado com indivíduos magros (HALL; GUO, 2017).

Em condições normais, o nosso corpo mantém um peso corporal constante por meio de um processo conhecido como homeostase do peso. Qualquer alteração em longo prazo no peso corporal é causada por um desequilíbrio energético persistente que leva a um novo aumento de peso. A alteração da massa corporal em adultos com excesso de peso se deve principalmente a um aumento da massa de tecido adiposo branco. Os adipócitos brancos desempenham importante papel por fornecer energia durante variações no consumo e gastos energéticos do corpo (SAZONOV & SCHUCKERS, 2010).

O complexo sistema de controle fisiológico está envolvido na manutenção do equilíbrio energético. Este sistema inclui sinais de órgãos periféricos ao SNC sobre o estado de armazenamento de energia, e ligam a um circuito neural que controla o consumo e gasto de energia (SANDOVAL; COTA; SEELEY, 2008). O sistema regulador é formado por múltiplas interações entre o trato gastrointestinal (TGI), tecido adiposo e o SNC, e é influenciado por mecanismos comportamentais, sensoriais, autônomos, nutricionais e endocrinológicos (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; BOGUSZEWSKI; PAZ-FILHO; VELLOSO, 2010).

O controle da ingestão alimentar compreende uma regulação a curto prazo, que estabelece o início e o fim de uma refeição (fome e saciedade) e o intervalo entre as refeições (saciedade) e uma regulação a longo prazo com fatores (sinais de adiposidade), que auxiliam na regularização dos depósitos de energia corporal (CUMMINGS; OVERDUIN 2007). O sistema neuro-humoral é responsável pela homeostase energética, que visa minimizar o impacto de pequenas oscilações no balanço energético, sendo a leptina e a insulina elementos essenciais desse controle sendo secretados proporcionalmente à massa adiposa (VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012).

A leptina é produzida pelo tecido adiposo branco, possuindo como função a sinalização entre o tecido adiposo e o SNC, promovendo a sensação de saciedade e regulando o balanço energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e dos lipídios (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; MARTINZ, 2009). Quando se encontra em altas concentrações séricas, a leptina não consegue desempenhar seu papel devido o desenvolvimento de uma resistência a sua atividade que limita seu efeito anorexígeno (WOODS *et al*, 1998).

A insulina é produzida pelas células beta pancreáticas, e a sua concentração sérica também está altamente relacionada com a adiposidade. A insulina possui efeito anabólico, tendo como função a captação de glicose e a queda da glicemia, estimulando o apetite. Esta interfere na secreção do entero-hormônio GLP-1 (*glucagon-like-peptide*), que possui como função a inibição do esvaziamento gástrico, promovendo assim, uma sensação de saciedade duradoura (WOODS *et al*, 1998; VERDICH *et al*, 2001).

A leptina parece possuir um papel mais importante do que a insulina no SNC no que tange o controle da homeostase energética, pois a deficiência de leptina causa obesidade grave com hiperfagia, que persiste apesar das elevadas concentrações de insulina. Em contrapartida, a obesidade não é induzida por deficiência de insulina. Tais comparações são complexas de serem expostas por conta do importante papel da insulina na promoção do armazenamento de gordura e síntese de leptina por células adiposas. No entanto, o ganho de peso pode não ocorrer quando a deficiência de insulina está presente, mesmo que os alimentos sejam consumidos em grandes quantidades (SCHWARTZ *et al*, 2000).

O controle da ingestão de nutrientes e o resultado do estado de equilíbrio homeostático necessitam de uma cascata de sinais periféricos que agem justamente sobre o SNC, transportando as respostas adaptativas apropriadas (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004). A região hipotalâmica do cérebro é responsável pela regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, além de se relacionar também à regulação do apetite, informando ao organismo o estado nutricional e energético que o mesmo se encontra, por meio de mensagens orexígenas e anorexígenas, tendo origem central e periférica (WOODS *et al.*, 1998; SAINSBURY; COONEY; HERZOG, 2002; HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; MARTINZ, 2009).

No hipotálamo, os sinais aferentes do intestino e cérebro, e sinais eferentes para controle da ingestão alimentar são processados (ABDALLA *et al.*, 2017; SEONG *et al.*, 2019). Núcleos hipotalâmicos específicos estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar, como

o núcleo arqueado (ARC), que é a chave no controle do apetite; o núcleo paraventricular, o núcleo dorsomedial, núcleo ventromedial funcionam como um “centro de saciedade”; e a área hipotalâmica lateral como o “centro da fome” (WYNNE *et al.*, 2005).

O ARC é composto por duas funcionalidades neuronais antagonicas: orexígenas e anorexígenas. Os neuropeptídios orexígenos são chamadas NPY e o peptídeo agouti (AgRP), e os anorexígenos são pró-opiomelanocortina (*POMC*) e o transcrito regulado por anfetamina e cocaína (*cocaine and amphetamine regulated transcript*) (*CART*) (SAINSBURY; COONEY; HERZOG, 2002; HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004; SEONG *et al.*, 2019).

O NPY possui um papel importante no sistema orexígeno, proporcionando aumento da ingestão alimentar, redução do gasto energético e aumento da lipogênese. A diminuição das concentrações de leptina e insulina ativa neurônios produtores de NPY no ARC do hipotálamo. Estes hormônios são considerados importantes para o controle do peso corporal em longo prazo. No tocante ao controle alimentar em curto prazo, além da colecistocinina (CCK), duas outras substâncias referentes a este sistema são estudadas: a grelina, um estimulador, e o polipeptídeo Y (PYY), considerado um inibidor de apetite (RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003; HALPERN *et al.*, 2004).

### **2.1.3 Papel da grelina na fisiopatologia da obesidade**

A grelina é um hormônio peptídeo de origem estomacal composto por 28 aminoácidos, secretado durante o jejum e tendo sua liberação inibida por estímulos associados aos alimentos em nível local e por inervação, que mediante ligação com seu receptor específico, o receptor do GH secretagogo tipo 1A (*GHSR-1A*) é acoplado à proteína G, altamente expressa no sistema nervoso (PERELLO; DICKSON, 2015; GENBANK, 2021). Quando codificada, pode desempenhar um papel na homeostase energética e na regulação do peso corporal, à medida que um dos transcritos codifica a proteína funcional, que é o receptor para o ligante da grelina e define uma via neuroendócrina para a liberação do GH. Também está relacionado à elevação da expressão do gene do neuropeptídeo Y, com atividade orexígena (SAINSBURY; COONEY; HERZOG, 2002; GENBANK, 2021).

Estudos apontam ações centrais e periféricas da grelina, como estimulação da motilidade intestinal e secreção de ácido gástrico, modulação do sono, sensação de sabor, comportamento em busca de recompensa, regulação do metabolismo da glicose, supressão da termogênese do tecido adiposo marrom, modulação do estresse e ansiedade, proteção contra a atrofia muscular e melhora das funções cardiovasculares (ASAKAWA *et al.*, 2001; DRUCE *et*

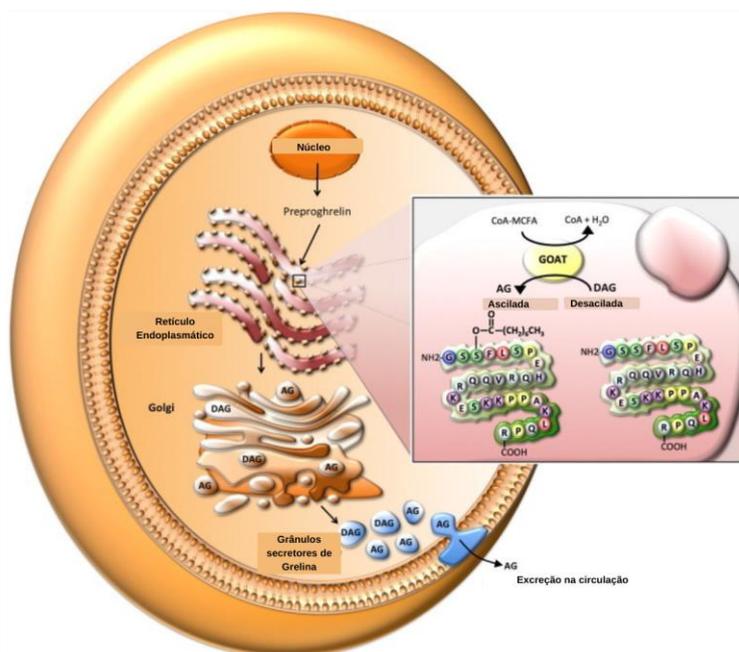
*al.*, 2005; WORTLEY, 2005).

Também é considerada um antagonista da leptina, atenuando na redução da ingestão de alimentos e peso corporal, modulando a expressão de vários peptídeos hipotalâmicos, e os dois (grelina e leptina) possuem ação por meio da modulação do NPY. Como uma das ações periféricas associadas ao ligante do GHSR, verifica-se a estimulação da secreção ácida e o esvaziamento gástrico (KLOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007; ROMERO; ZANESCO, 2006; MARTINZ, 2009).

A secreção de grelina está integrada em uma alça de controle do SNC – intestino para alimentação. Quando ocorre estímulos alimentares devido à ingestão, a grelina é liberada pelo estômago, e assim, sinaliza para o SNC afim de ativar os centros de alimentação hipotalâmicos e dopaminérgicos. Este retorno possibilita que outros fatores, como o balanço energético negativo, leptina e insulina, estresse crônico, aumentam a motivação para ingestão alimentar, ampliando ou reduzindo a liberação cefálica de grelina (MONTELEONE *et al.*, 2010).

A grelina circulante pode atravessar a barreira hemato-encefálica através do endotélio fenestrado da eminência mediana e ativar GHSR1 no ARC do hipotálamo, que é o nexa para a regulação do balanço energético. Ao atravessar esta barreira, os efeitos centrais da grelina secretada periféricamente podem ser mediadas também pelo nervo vago (KHATIB *et al.*, 2015; TAMBOLI *et al.*, 2017). Ao estimular o eixo orexígeno hipotalâmico, a grelina influencia na secreção de neuropeptídeos, como o AgRP e o NPY, que provoca o aumento do consumo alimentar e a redução do gasto energético (HEPPNER *et al.*, 2012; PEREIRA; DA SILVA; DE MORAES-VIEIRA, 2017; AL MASSADI *et al.*, 2019).

A grelina é codificada pelo gene *preproghrelin*, que além da grelina, codifica também um pequeno peptídeo sinal e o peptídeo de 23 aminoácidos, a obestatina. Para que haja a ativação de seu receptor, a grelina requer a ligação de uma cadeia de ácido graxo ao seu resíduo de serina 3, considerada uma rara modificação pós-traducional (acilação) que é catalizado pela enzima grelina O-aciltransferase (GOAT), e ocorre no retículo endoplasmático (Figura 3). A grelina acilada está em aproximadamente 10% da quantidade total de grelina e é ativada no citoplasma antes da secreção (MÜLLER *et al.*, 2015; CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017; MANI; ZIGMAN, 2017).



**Figura 2.** Processamento pós-traducional e acilação da grelina. Fonte: Adaptado de Müller *et al.*, 2015.

A expressão e a atividade de GOAT são moduladas pela disponibilidade de nutrientes, principalmente pelos ácidos graxos de cadeia média, que são utilizados como substratos de acilação e promovem a produção e secreção da grelina acilada (KIRCHNER *et al.*, 2009). Os níveis de grelina circulantes aumentam antes de uma refeição e diminuem logo após (MÜLLER *et al.*, 2015).

A molécula de grelina acilada, possui como função a liberação de insulina, modulação do apetite, motilidade intestinal e metabolismo da glicose. A curto e longo prazo, possui papel chave no sistema endócrino, regulação dos sistemas do crescimento, cardiovascular e reprodutivo (KOJIMA *et al.*, 1999; ZHANG *et al.*, 2008; GONZÁLEZ *et al.*, 2008; KHATIB *et al.*, 2015).

Estudos sugerem que a grelina não acilada (desacil) também se encontra na circulação, sugerindo ser biologicamente ativa, possuindo seu próprio receptor, podendo compartilhar este receptor com a grelina acilada. Pode atuar como um importante inibidor funcional da grelina, e pode se encontrar com níveis suprimidos em indivíduos com DM e obesidade (DELHANTY; NEGGERS; LELY, 2013). Sendo assim, o aumento endógeno de grelina circulante antes da refeição e o aumento da expressão GOAT na alimentação, podem preparar o organismo para a entrada do alimento, proporcionando um metabolismo eficiente e armazenamento de energia, em lugar de servir como local de iniciação de refeição ou sinal de fome (YANAGI *et al.*, 2018).

Os níveis plasmáticos de grelina variam em indivíduos magros, sendo conhecida como o único peptídeo orexígeno. É sabido que a concentração plasmática de grelina cai pós-prandialmente, propondo um papel de regulador a curto prazo da homeostase energética, estando inversamente associada com o peso corporal. Ademais, as concentrações desse hormônio podem ser influenciadas por mudanças crônicas no estado nutricional, como pela restrição calórica e a caquexia, que aumentam as concentrações de grelina no plasma. Nestes, durante o jejum a grelina é impelida por agentes adrenérgicos que são liberados por neurônios simpáticos e que agem diretamente nos receptores  $\beta_1$  nas células secretoras de grelina localizadas no estômago (ZHAO *et al.*, 2010).

Com relação aos indivíduos com obesidade, estes exibem menores concentrações circulantes e flutuações relacionadas com as refeições, quando comparados com indivíduos eutróficos. Além disso, reduções atenuadas de grelina circulante ocorrem em “comedores emocionais” (LEIDY *et al.*, 2004; ZHAO *et al.*, 2010 ZIGMAN; BOURET; ANDREWS, 2016), indicando que, nesses casos, a grelina é uma consequência e não um fator causal de excessos (MÜLLER *et al.*, 2015). Estudos apontam que a grelina representa o estado nutricional agudo do organismo, podendo auxiliar como um anunciador do desequilíbrio energético a curto prazo (MONTELEONE *et al.*, 2003). Cummings *et al.* (2007) apontam que há um aumento de aproximadamente 2 vezes da grelina plasmática um pouco antes da ingestão alimentar e adapta-se para níveis menores em torno de 1 hora após o consumo, o que condiz com a função fisiológica da grelina, de tal maneira como no início de qualquer refeição individual.

As diferentes concentrações basais podem refletir diferentes reações aos efeitos estimulantes da grelina sobre o apetite. Além disso, há evidências que sugerem que a queda pós-prandial normal da grelina é reduzida na obesidade (ENGLISH *et al.*, 2002; CUI; LÓPEZ; RAHMOUNI, 2017), o que resultaria em uma diminuição da saciedade pós-prandial, aumentando ainda mais a ingestão de alimentos (DRUCE *et al.*, 2005). Em contrapartida, Müller *et al.* (2015) apontam que o aumento da grelina antes das refeições, pode estar associado a um outro papel da mesma, onde habilita o organismo para recebimento do alimento, com o intuito de metabolizar e armazenar de forma eficiente a energia disposta. Dessa forma, o estímulo da grelina é afetada pelos lipídios da dieta, podendo esta sinalizar ao cérebro que estão disponíveis calorias para ocupar os estoques de energia do organismo, estando relacionado à regulação da lipogênese.

## **2.2 Etiologia da obesidade**

### **2.2.1 Fatores genéticos**

A obesidade considerada comum, presente na maior parte dos indivíduos, possui herança complexa. Uma vez que nem todas as pessoas expostas aos ambientes urbanos e a dietas hipercalóricas se tornam obesas, se sugere a existência de mecanismos genéticos subjacentes que operam em nível individual. Comparação entre gêmeos que foram criados em ambientes diferentes, sendo um com pais biológicos e outro com pais adotivos sugerem a influência genética. Nessas circunstâncias, houve uma ligação concordante entre o IMC dos que foram adotados com o IMC de seus pais biológicos, mas não com o dos seus pais adotivos, o que sugere que a genética é predominante. Embora as estimativas variem, estudos de gêmeos, família e adoção indicam que a taxa de hereditariedade do IMC é elevada, o que pode variar entre 40 e 70% (ABESO, 2016; HEYMSFIELD & WADDEN, 2017).

Em um estudo realizado por Stunkard; Foch; Hrubec (1986a), mostrou que as taxas de concordância para graus variáveis de excesso de peso eram duas vezes mais elevadas entre monozigóticos (idênticos) do que entre os dizigóticos (não idênticos). Um acompanhamento de 25 anos com gêmeos do sexo masculino de 20 anos de idade apoia o papel da genética na regulação do peso corporal. Outro clássico estudo realizado por Stunkard *et al.* (1986b), envolvendo adultos adotados, revelaram forte relação entre o peso dos filhos adotivos e o IMC dos seus pais biológicos, enquanto não foi observada qualquer relação deste tipo com o IMC de pais adotivos.

A associação da genética com a obesidade pode se dar na forma monogênica ou poligênica (GOLDEN; KESSLER, 2020). As formas monogênicas não-sindrômicas da obesidade resultam das mutações num único gene e afetam aproximadamente 5% da população. Estas mutações de perda de funções são raras e geralmente causam deficiências no consumo alimentar e na homeostase energética. As mutações principais foram identificadas em genes como o da leptina (*LEP*), receptor de leptina (*LEPR*), receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), e pró-ópiomelanocortina (*POMC*) (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). As mutações heterozigotas no gene do *MC4R* são atualmente a causa mais comum da obesidade monogênica não-sindrômica, podendo surgir em 2 a 5% das crianças com obesidade grave (GOLDEN; KESSLER, 2020). Além da obesidade, estes pacientes apresentam hiperfagia e disfunções neuroendócrinas (STAGI *et al.*, 2017).

Apesar da existência de genes envolvidos na obesidade monogênica, a maior parte da população possui a obesidade poligênica, com forte interação entre a suscetibilidade genética e um ambiente obesogênico, como por exemplo o excesso calórico e a privação de sono (EL-SAYED MOUSTAFA; FROGUEL, 2013; GOLDEN; KESSLER, 2020). A ideia da causa

endógena da obesidade foi citada pela primeira vez por Von Noorden em 1907. Este conceito de causa genética para a obesidade tem sido investigado repetidamente (GOODARZI, 2018). Estudos de associação genômica (GWAS) realizados nos últimos 10 anos, considerando o IMC, relação cintura/quadril e outros traços de adiposidade têm sido eficazes na identificação de loci genéticos (LOOS, 2018).

Segundo Ferguson (2006), existem evidências de que a nutrição possui influências sobre a expressão dos genes e, da mesma forma, a variação genética pode ter um efeito significativo do efeito da genética sobre a resposta à ingestão, resposta metabólica aos alimentos, necessidades individuais de nutrientes, segurança alimentar, e eficácia dos fatores dietéticos de proteção contra doenças crônicas.

A identificação do gene ou genes cuja expressão é afetada por variantes, e os mecanismos (tais como por exemplo, melhorador, repressor e/ou alteração epigenética) pelos quais os alelos afetam de forma diferente a expressão (GOODARZI, 2018) estão sendo estudados.

Análises de interação de genes com ambiente e o estilo de vida revelaram que o ambiente cada vez mais obesogênico pode estar aumentando o risco genético de obesidade. Entretanto os que se encontram em risco mais elevado poderiam reduzi-lo aumentando a prática de atividade física e possivelmente evitando componentes dietéticos específicos (LOKTIONOV, 2003) como o consumo excessivo de lipídios, que pode contribuir para o aumento da adiposidade (DERAM; VILLARES, 2009).

Deve-se ter em mente que existe uma forte interação entre a genética e o ambiente. Isto porque a suscetibilidade à obesidade é principalmente determinada por fatores genéticos, mas o ambiente condiciona a expressão do fenótipo. Somando-se as duas, a inatividade física e uma alimentação inadequada contribuem para o aumento de peso (SERRA-MAJEM; BAUTISTA- CASTAÑO, 2013; REIS & CALIXTO-LIMA, 2015; MELDRUM; MORRIS; GAMBONE, 2017).

### **2.2.2 Genes da grelina e seu receptor e a influência nas sensações de fome e saciedade e ingestão alimentar**

A estimulação do apetite pela grelina envolve uma ação hipotalâmica complexa por meio da estimulação do NPY/agouti relacionado com as proteínas e os neurônios produtores de orexina (hipocretina) no hipotálamo. As variantes genéticas comuns aos genes da grelina e de seus receptores poderiam desempenhar um papel na susceptibilidade à obesidade poligênica,

modulando o comportamento alimentar e a adiposidade (WORTLEY, 2005; AL MASSADI *et al.*, 2017).

Com o sequenciamento do genoma humano, tem-se aberto inúmeras oportunidades para a investigação da relação entre as variantes de polimorfismos genéticos presentes na população humana e seu impacto em várias condições patológicas (LOKTIONOV, 2003). Diferentes polimorfismos foram descritos na literatura como estando associados à obesidade. Entre estes, destacamos o *GHRL* rs696217 (G>T) do gene que codifica o hormônio grelina (*GHRL*) que está localizado no cromossomo 3 (3p26) e o rs572169 (C>T) do gene que codifica o receptor do hormônio grelina (*GHSR*) localizado também no cromossomo 3 (3q26.2) (DA FONSECA *et al.*, 2019; YIN; LI; ZHANG, 2014).

Imaizumi *et al* (2018) demonstraram que a variante p.(Leu72Met) (*GHRL* rs696217) pode modular os padrões de alimentação e aumentar significativamente o IMC, estando o alelo que sofreu mutação genética diretamente relacionado à obesidade, após o ajuste de idade, estilo de vida e ingestão energética. Esse polimorfismo pode ainda impactar no desequilíbrio central com alteração da grelina, sendo capaz de modular a indução de glicose e secreção de insulina (UKKOLA *et al.*, 2002).

Análise de associação da variante p.(Leu72Met), parece exibir um modelo genético codominante. Segundo estudo realizado por Zavarella *et al.* (2008), houve decréscimo significativo das concentrações de triglicerídeos (TG), insulina em jejum e HOMA-IR, ao se comparar os genótipos p.(Leu72Leu) com p.(Leu72Met) e este com p.(Met72Met). A presença da variante p.(Met72) apresentou um efeito protetor com menores concentrações de TG, insulina e HOMA-IR. Por outro lado, esse genótipo apresentou maiores concentrações de grelina, comparado aos demais. Outro estudo realizado com gêmeos monozigotos, mostrou que o p.(Leu72Leu) é particularmente mais comum nessa população e, portanto, o gene que codifica a grelina pode ter um papel relevante na regulação da variabilidade do peso corporal, e pessoas que carregam o alelo p.(Leu72) são mais predispostas à variabilidade do peso frente a fatores ambientais (LESKELÄ *et al.*, 2009).

Segundo Gueorguiev *et al* (2009), a frequência do polimorfismo p.(Leu72Met) (c.247C>A) é de 15,6% em indivíduos com obesidade, onde 12,5% eram heterozigotos e 3,1% homozigotos p.(Met72Met), enquanto que em pacientes sem obesidade verificou-se 12,5% de heterozigotos e nenhum indivíduo homozigoto para a presença do polimorfismo. Pacientes com essa variante também demonstraram um tipo particular de comportamento alimentar, a ausência de sensação de saciedade. Em outro estudo a variante foi detectada em 15 indivíduos obesos, onde 12 eram heterozigotos e 3 eram homozigotos, e 12 controles (todos heterozigotos).

Esse polimorfismo da grelina tende a estar associado à uma idade mais precoce de início da obesidade auto relatada (UKKOLA *et al.*, 2001).

Em estudo realizado por Becer & Ergoren (2021) na população turco-cipriota, apontou associação significativa aos níveis de circunferência da cintura e circunferência do quadril para o polimorfismo no gene *GHRL* [p.(Leu72Met)], não tendo nenhum outro parâmetro estatisticamente significativo observado. Em contrapartida, Takezawa *et al.* (2009) encontrou uma associação positiva do genótipo heterozigoto p.(Leu72Met) aos parâmetros lipídêmicos e glicêmicos da população estudada.

Os haplótipos feitos por variantes comuns dentro do *locus* do *GHSR* mostraram uma associação adjacente com a relação cintura/quadril, apesar da falta de associação entre os mesmos fenótipos e as variantes individuais. Cinco polimorfismos foram analisados através do gene *GHSR*, que foi anteriormente associado à obesidade (GJESING *et al.*, 2010). Este gene desempenha um papel importante na regulação do consumo alimentar e da homeostase energética (BAESSLER *et al.*, 2005), mas a única variante sobreposta nestes estudos de haplótipos foi p.Arg159= (rs572169) (GUEORGUIEV *et al.*, 2009; GJESING *et al.*, 2010).

De acordo com Garcia *et al* (2008), o alelo mutado (A) do polimorfismo rs572169 (c.477G>A) foi transmitido com mais frequência do que o esperado em indivíduos com obesidade, sendo mais prevalente do que nos controles, e foi confirmada uma associação genética com IMC mais elevado em 1418 indivíduos caucasianos. Em outro estudo realizado por Gueorguiev *et al* (2009) que comparou as frequências genotípicas, verificou-se associação de 58% entre obesidade e a variante *GHSR* rs572169.

A associação entre a grelina e a obesidade ainda não é totalmente elucidado, não possuindo evidências de que este hormônio induza a obesidade ou se a obesidade provoca interferências na ação/produção de grelina (MUHAMMAD, 2018).

Dessa forma, ainda são necessários mais estudos para avaliar *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169, e estas variações e entender se existe relação da secreção ou das concentrações plasmáticas do hormônio grelina e como poderiam influenciar nas sensações relacionadas com a ingestão alimentar, sendo este o principal objetivo do nosso estudo.

### 3 JUSTIFICATIVA

Sabendo da alta incidência de excesso de peso corporal na população e sua associação com o desenvolvimento de outras doenças crônicas, é relevante a busca pelo melhor entendimento da etiologia da doença, com vistas à redução de risco ou auxílio no controle da obesidade, tanto em nível individual quanto coletivo.

Atualmente, apesar dos avanços da ciência da Nutrição, ainda permanecem lacunas na literatura acerca dos fatores responsáveis pela regulação do peso corporal por meio do controle da ingestão alimentar. Sabe-se que hormônios hipotalâmicos regulam a fome e a saciedade, porém, em indivíduos com obesidade existe um desequilíbrio destas respostas. Ainda é necessário entender se existe relação da secreção ou das concentrações plasmáticas do hormônio grelina com a presença ou não das variantes dos genes que codificam esse hormônio. Também é necessário compreender se a presença de polimorfismos no genes que codificam a grelina e seu receptor resulta em ação diferenciada do hormônio circulante, e ainda se isso poderia influenciar nas sensações relacionadas com a ingestão alimentar na obesidade.

Portanto, o presente estudo pretende colaborar no entendimento destas questões mencionadas, com foco em abordagens terapêuticas mais assertivas no controle desta doença multifatorial e de importância na saúde pública.

Além de ser um projeto inovador, com tema de genômica nutricional, atende as necessidades do mestrado profissional, pois busca responder questões básicas enfrentadas pelo profissional nutricionista na prática clínica, que trata da dificuldade do paciente quanto ao controle da ingestão alimentar, o que influencia na adesão ao planejamento dietético.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Geral

- Avaliar a influência dos polimorfismos nos genes da grelina (*GHRL* rs696217) e do seu receptor (*GHSR* rs572169) na grelina plasmática em jejum e nas sensações de fome e saciedade relacionadas à ingestão alimentar em mulheres com obesidade grave.

### 4.2 Específicos

- Analisar o genótipo das participantes do estudo para os polimorfismos *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169;
- Conduzir avaliação da grelina plasmática das participantes do estudo, em jejum e pós-prandial;
- Avaliar as sensações de fome e saciedade relacionadas à ingestão alimentar das participantes do estudo, em jejum e pós prandial;
- Comparar a grelina plasmática entre mulheres com e sem os polimorfismos nos genes *GHRL* e *GHSR*;
- Associar as sensações de fome e saciedade relacionadas à ingestão alimentar com a secreção de grelina para cada genótipo da grelina e de seu receptor, com e sem polimorfismo.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo analítico transversal, realizado com mulheres com obesidade grave.

### 5.2 Considerações éticas

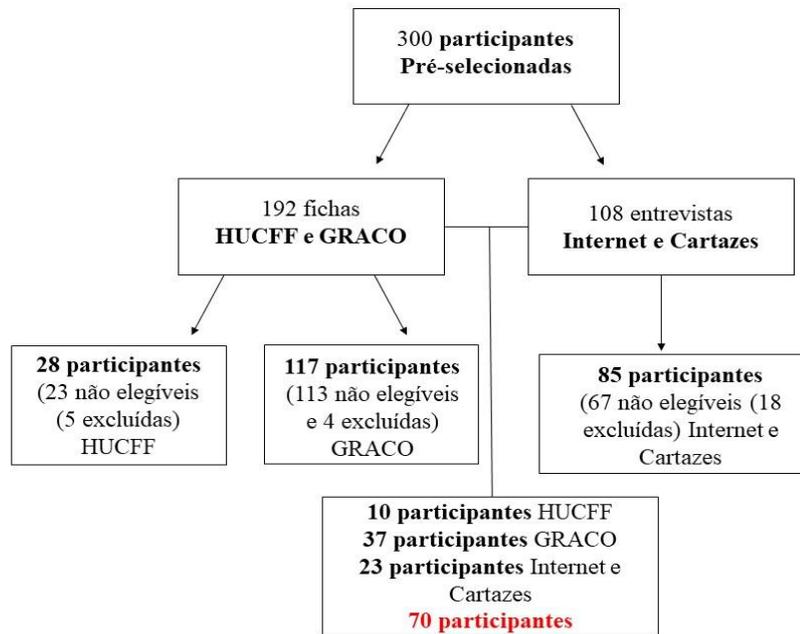
O presente projeto faz parte de um projeto maior intitulado “Influência dos polimorfismos dos genes *FTO* e *MC4R* nas sensações de fome/saciedade; concentrações plasmáticas de grelina, leptina, IL-6 e TNF- $\alpha$  pré e pós-prandiais; comportamento e consumo alimentar em mulheres com obesidade mórbida”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), sob protocolo CAAE nº 845.537, cadastrado na plataforma *Clinical Trials* sob o número NCT02598037.

### 5.3 Casuística e desenho do estudo

O estudo visa dar continuidade a investigações iniciadas anteriormente com indivíduos com obesidade grave. Fez-se a triagem de 300 mulheres adultas por meio de fichas/prontuários do Grupo de Apoio e Resgate à Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ e entrevistas aplicadas por e-mail e telefone de mulheres que se candidataram voluntariamente após veiculação da pesquisa em redes sociais (192 fichas e 108 entrevistas). As pacientes selecionadas apresentavam IMC entre 40 Kg/m<sup>2</sup> e 60 Kg/m<sup>2</sup> e presença de obesidade por pelo menos cinco anos. Não foram elegíveis pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, disgeusia diagnosticada, que estavam em tratamento para câncer, gravidez, com diagnóstico de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, sob o uso de corticosteroides, medicamentos para perda de peso ou que alteram as sensações de fome e saciedade (sibutramina, orlistate, topiramato, fluoxetina ou liraglutida) e submetidas à cirurgia no trato digestório. Ademais, foram excluídas as voluntárias que não finalizaram todas as etapas ou que apresentassem alguma intercorrência listada anteriormente entre o recrutamento e a coleta de dados, resultando em um total de 70 participantes do estudo. Todas as mulheres assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, para participar deste estudo.

Desta forma, para compor a amostra do presente estudo foram coletados os dados

de 70 mulheres (Figura 1):



**Figura 3:** Fluxograma de seleção das participantes incluídas na amostra.

#### 5.4 Etapas do estudo

Por meio das fichas de cadastro no GRACO, prontuários médicos dos pacientes em pré-operatório inseridos no programa de Cirurgia Bariátrica do HUCFF e entrevista por e-mail e telefone, as voluntárias foram pré-selecionadas e contactadas pessoalmente, por telefone ou e-mail. Aquelas que aceitaram participar, após terem sido esclarecidas sobre a pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 3) e preencheram 3 questionários: de dados pessoais (anexo 4), Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) (anexo 5) e questionário internacional de atividade física – *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) – versão curta (anexo 6). Neste mesmo dia, foram medidos peso e estaturas corporais, calculado o IMC, e entregues os formulários para os registros dietéticos de 3 dias para posterior preenchimento (anexo 7). As voluntárias elegíveis para o estudo eram agendadas e instruídas para o segundo encontro, para o qual deveriam estar em jejum de 12 horas, sem restrição de ingestão de água ou uso de medicamentos de rotina, e que levassem seus registros dietéticos de três dias não consecutivos, preenchidos durante o período compreendido entre o primeiro e o segundo encontros.

No segundo encontro, foi realizada coleta de sangue em jejum no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ onde, uma alíquota de 1,5 mL permaneceu no próprio laboratório e uma alíquota de 1,5 mL de plasma foi armazenada

para análise da grelina. No LACFAR foram analisados triglicerídeos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), LDL, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e glicose. Ainda em jejum, era preenchida a EAV (Escala Analógica Visual) (anexo 8), no tempo zero (T0). Após a coleta de sangue e preenchimento da EAV no T0, as participantes ingeriam a refeição teste (item 5.6) e eram encaminhadas para uma sala onde, a cada meia hora, preenchiam as EAVs subsequentes (T30, T60, T90, T120, T150 e T180). Decorridos os 180 minutos, as participantes direcionavam-se novamente ao LACFAR para a segunda coleta de sangue, sendo coletadas alíquotas de 1,5 mL de plasma para análise posterior da grelina, e preenchimento da última EAV T180. Ao final, as participantes entregavam seus registros dietéticos de 3 dias, os quais eram conferidos pelas pesquisadoras responsáveis pelo estudo, com cada participante individualmente.

### 5.5 Avaliação genética

O DNA foi extraído de sangue total utilizando um kit comercial de extração de DNA (Invitrogen TM® PureLinkTM® Genomic DNA). Os polimorfismos *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169 foram genotipados por meio da PCR em tempo real e detectados utilizando-se o ensaio de genotipagem TaqMan® (ThermoFisher®, Carlsbad, CA, EUA). A amplificação foi realizada no Step One PlusTM® e os genótipos foram identificados pelo software SDS 2.3. Foi incluído controle negativo (todos os componentes excluindo o DNA) para avaliar possível contaminação da reação. As extrações do DNA e genotipagem foram realizadas no Laboratório de Genética Humana da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

### 5.6 Refeição teste

A refeição oferecida às participantes foi isocalórica, normoproteica, normolipídica e normoglicídica, composta por maltodextrina sem sacarose (fonte glicídica), leite em pó desnatado (fonte proteica e glicídica), óleo de soja (fonte lipídica) e água mineral potável a fim de constituir um *shake*. Cada refeição foi preparada individualmente, momentos antes de seu consumo, a fim de ofertar 1/3 da taxa metabólica de repouso (TMR) de cada participante (CASAS-AGUSTENCH *et al.*, 2009). A composição das refeições foi elaborada com as mesmas proporções de macronutrientes (56% de carboidratos, 18% de proteínas e 26% de lipídios) e o mesmo volume (350 mL) para cada participante. Para cálculo da TMR foram utilizadas equações da FAO (2001).

### **5.7 Avaliação do consumo alimentar**

As participantes foram orientadas a preencherem três registros dietéticos, de três dias não consecutivos (SAMPAIO *et al.*, 2012), retratando dois dias típicos (dias de semana) e um dia atípico (fim de semana ou feriado). Todos os registros dietéticos foram analisados no software de avaliação nutricional AVANUTRI, versão 4.0.

### **5.8 Avaliação da compulsão alimentar e das sensações relacionadas com a ingestão alimentar**

Foi utilizada a escala de ECAP, adaptada à língua portuguesa do Brasil (FREITAS *et al.*, 2001) para a classificação da presença de compulsão alimentar periódica (CAP), considerando as pontuações: menor ou igual a 17 para ausência de compulsão alimentar, 18 a 26 para compulsão compulsiva moderada e maior ou igual a 27 para compulsão grave. A EAV foi aplicada para avaliar as sensações relacionadas com a ingestão alimentar, fome e saciedade (FLINT *et al.*, 2000). Essas sensações foram mensuradas usando escalas de 10 centímetros e aplicadas em jejum e em intervalos de 30 minutos após a ingestão da refeição.

### **5.9 Avaliação antropométrica**

Na avaliação antropométrica foram utilizados os dados como peso corporal (kg), estatura (cm), IMC, perímetro de cintura e do quadril e relação cintura quadril (WHO, 2011).

O peso corporal e estatura foram medidos de acordo com Gibson (1990), usando balança digital (Welmy®), com capacidade máxima de 300kg, dividida por 50g, e o estadiômetro com escala de 0,1 centímetros (cm). As mulheres foram pesadas com o mínimo de roupa possível e descalças. O IMC foi calculado e analisado de acordo com a OMS (WHO, 2000).

Para avaliação do perímetro da cintura (medida na parte mais estreita da cintura, entre a última costela e a crista ilíaca) e quadril (medida na área mais larga dos quadris e na maior protuberância dos glúteos) foi realizada medição com fita inelástica de 2,0 metros de comprimento da marca SECA® com escala em cm. A relação cintura/quadril foi calculada e analisada de acordo com as recomendações da OMS (WHO, 2000).

### **5.10 Avaliação da prática de atividade física**

A prática de atividade física foi avaliada por meio da versão curta do IPAQ validada para o português brasileiro (MATSUDO *et al.*, 2001), objetivando apenas a caracterização da

população do estudo. O IPAQ foi originalmente desenvolvido com a finalidade de estimar o nível de atividade física que o indivíduo realiza. Por meio deste questionário, as voluntárias foram classificadas como sedentárias, insuficientemente inativas, ativas ou muito ativas (MATSUDO *et al.*, 2001).

Este questionário considera sedentários aqueles que não realizam nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana; insuficientemente ativos os que praticam atividades físicas por pelo menos 10 minutos contínuos por semana, porém, de maneira insuficiente para ser classificados como ativos; ativos os que fazem atividade física vigorosa pelo menos três dias por semana, com duração de pelo menos 20 minutos cada ou os que fazem atividade moderada ou caminhada pelo menos 5 dias por semana, com pelo menos 30 minutos de duração ou qualquer atividade somada realizada em 5 ou mais dias na semana e com duração de pelo menos 150 minutos por semana. Há ainda a classificação de indivíduos como muito ativos, quando estes realizam atividade vigorosa pelo menos 5 dias por semana com duração de pelo menos 30 minutos cada ou atividade vigorosa pelo menos 3 dias por semana de pelo menos 20 minutos cada, somando com atividade moderada e/ou caminhada por pelo menos 5 dias na semana, com duração de pelo menos 30 minutos cada (MATSUDO *et al.*, 2001).

### 5.11 Análise laboratorial

As pacientes foram orientadas a comparecer, em jejum de 12 horas, ao LACFAR, onde as amostras de sangue foram coletadas por profissionais capacitados por meio de punção venosa no antebraço ou na mão.

Foram utilizados, para cada participante, 4 tubos no período pré-prandial e 2 no período pós-prandial. Tubos contendo gel SST foram utilizados para análise de insulina, triglicérides, colesterol e frações (HDL), tubos com ácido etilenodiamina de tetra-acético (EDTA) foram utilizados para análise de glicose e grelina. No LACFAR foram analisadas a insulina e glicose pelos métodos enzimático e eletroquimioluminescência (LOTT; TURNER, 1975), respectivamente, sendo considerados valores normais de glicemia aqueles inferiores a 100 mg/dL (SBD, 2015-2016). O índice de HOMA foi obtido por meio de cálculos fundamentados nas dosagens de insulina e glicose séricas em jejum, com o objetivo de determinar a RI (HOMA- IR).

$$HOMA - IR = \frac{\text{glicemia em jejum} \times 0,0555 \times \text{insulina em jejum}}{22,5}$$

As análises de triglicerídeos, colesterol total e HDL foram realizadas por método enzimático colorimétrico (RICHMOND, 1973; KOSTNER *et al.*, 1979; MCGOWAN *et al.*, 1983), ao passo que LDL e VLDL foram calculadas com base na equação de Friedewald (1972). Os valores de referência utilizados para lipemia foram os da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose de 2013 (FALUD *et al.*, 2017).

Para análise da grelina (ativa), foram usadas a primeira (T0) e a última (T180) coletas. O sangue foi imediatamente colocado em tubo contendo EDTA e Pefabloc® (inibidor proteico específico), a fim de evitar a desnaturação da molécula. As amostras foram então centrifugadas no LACFAR e o plasma coletado em eppendorf® de 1,5 mL foi congelado a menos 80°C para posterior análise. As amostras para análise do hormônio foram enviadas ao Laboratório Especializado em Análises Clínicas (LEAC) em São Paulo e analisadas por meio do kit comercial Lincoplex, Millipore, utilizando a tecnologia Luminex Corporation's xMAP™ (MAP=Multiple Analyte Profiling, x= analitos).

### **5.12 Análises estatísticas**

Nessas análises foram utilizados testes não paramétricos e os dados quantitativos mediana e intervalo interquartil foram avaliados. Foram considerados a distribuição dos alelos do polimorfismo do gene *GHRL* na população, seguindo o modelo dominante sem polimorfismo (GG) *versus* com polimorfismo (GT). Para o polimorfismo do *GHRH*, as participantes também foram divididas em dois grupos seguindo o modelo sem polimorfismo (CC) *versus* com polimorfismo (CT+TT). O teste  $\chi^2$  foi utilizado para avaliar se os genótipos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O pacote estatístico SPSS versão 21.0 foi utilizado para análises estatísticas dos dados, considerando  $p < 0,05$ .

## **6 RESULTADOS**

Os resultados e discussão serão apresentados por meio de manuscrito atendendo as normas da revista Nutrition – The International Journal of Applied and Basic Nutritional Sciences (fator de impacto 4.008)

**Manuscrito: SECREÇÃO DE GRELINA E SENSACIONES RELACIONADAS COM A INGESTÃO ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DE SEU RECEPTOR**

## SECREÇÃO DE GRELINA E SENSACÕES RELACIONADAS COM A INGESTÃO ALIMENTAR EM MULHERES COM OBESIDADE GRAVE COM O POLIMORFISMO DOS GENES DA GRELINA E DO SEU RECEPTOR

Resumo

**INTRODUÇÃO:** A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e um importante problema de saúde pública. Apresenta etiologia complexa incluindo fatores genéticos e ambientais, que interagem podendo ocasionar alterações no balanço energético. Nesse contexto, o controle da ingestão alimentar é essencial e pode ser influenciado por meio de hormônios como a grelina, que pode estar reduzida na obesidade. Polimorfismos nos genes do hormônio grelina (*GHRL*) e do seu receptor (*GHSR*) também podem alterar o controle da fome e da saciedade estando envolvidos na gênese da obesidade. **OBJETIVO:** Avaliar a influência dos polimorfismos nos genes da grelina (*GHRL* rs696217) e do seu receptor (*GHSR* rs572169) na grelina plasmática em jejum e nas sensações de fome e saciedade relacionadas à ingestão alimentar em mulheres com obesidade grave. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo do tipo analítico transversal, realizado com 70 mulheres com obesidade grave (IMC entre 40 Kg/m<sup>2</sup> e 60 Kg/m<sup>2</sup>), divididas em dois grupos (presença e ausência de polimorfismos). Foram avaliados indicadores de comportamento alimentar (por meio da escala de compulsão alimentar periódica – ECAP), antropométricos, laboratoriais (glicose, insulina, lipidograma, grelina ativa) e genéticos (rs696217 e rs572169) em jejum. As mulheres receberam uma refeição isocalórica, normoproteica, normolipídica e normoglicídica, constituindo um *shake* para avaliação da grelina pós-prandial. Foram considerados a distribuição dos alelos do gene da grelina (*GHRL*) na amostra, seguindo o modelo dominante sem polimorfismo (GG) *versus* com polimorfismo (GT). Para o gene do receptor da grelina (*GHSR*) as participantes também foram divididas em dois grupos seguindo o modelo sem polimorfismo (CC) *versus* com polimorfismo (CT + TT). O pacote estatístico SPSS versão 22.0 foi utilizado para análises estatísticas dos dados, considerando  $p < 0,05$  como significante. **RESULTADOS:** A frequência do alelo de risco na população estudada foi de 2,8,0% e 17,0% para *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169, respectivamente. Não foram observadas diferenças entre as variáveis antropométricas, compulsão alimentar, glicemia e lipemia, entre genótipos do *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169. A grelina circulante não diferiu entre genótipos do *GHRL* rs696217, porém mulheres sem polimorfismo (GG) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu em GT. O genótipo GT apresentou maior ingestão lipídica e menor de glicídios, comparado com GG, e também apresentou menor saciedade e plenitude gástrica nos tempos pós-prandiais, comparado a GG. Quanto ao polimorfismo *GHSR* rs572169, a grelina circulante também não diferiu entre

genótipos, porém mulheres sem polimorfismo (CC) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu nas mulheres que possuem o alelo T. Não houve diferença no consumo alimentar entre genótipos e a saciedade foi superior para o genótipo CC apenas 60 minutos após a refeição teste. **CONCLUSÃO:** A variante do *GHRL* rs696217 foi pouco frequente nas mulheres com obesidade. Mulheres sem essa variante reduziram grelina pós-prandial, sugerindo influência no aumento da saciedade e da plenitude gástrica, o que pode refletir em melhor controle de ingestão alimentar. A variante do *GHSR* rs572169 foi mais frequente nas mulheres com obesidade, mas sem influência nas variáveis estudadas.

**Palavras-chave:** obesidade, grelina, comportamento alimentar, polimorfismo genético

## **GHRELIN SECRETION AND FOOD INTAKE-RELATED SENSATIONS IN SEVERELY OBESE WOMEN WITH POLYMORPHISM OF GHRELIN AND ITS RECEPTOR GENES**

Abstract:

**INTRODUCTION:** Obesity is a chronic, multifactorial disease and an important public health problem. It has a complex etiology including genetic and environmental factors, which interact and may cause changes in energy balance. In this context, the control of food intake is essential and can be influenced by hormones such as ghrelin, which may be reduced in obesity. Polymorphisms in genes of the ghrelin hormone (*GHRL*) and its receptor (*GHSR*) may also alter the control of hunger and satiety, being involved in the genesis of obesity. **OBJECTIVE:** To evaluate the influence of polymorphisms in the genes for ghrelin (*GHRL* rs696217) and its receptor (*GHSR* rs572169) on fasting plasma ghrelin and food intake-related feelings of hunger and satiety in severely obese women. **METHODS:** This is a cross-sectional analytical study conducted with 70 women with severe obesity (BMI between 40 kg/m<sup>2</sup> and 60 kg/m<sup>2</sup>), divided into two groups (presence and absence of polymorphisms). Indicators of eating behavior (through the periodic binge eating scale - ECAP), anthropometric, laboratory (glucose, insulin, lipidogram, active ghrelin) and genetic (rs696217 and rs572169) indicators were evaluated in fasting. The women received an isocaloric, normoprotein, normolipid and normoglycemic meal, constituting a shake for postprandial ghrelin assessment. The distribution of ghrelin gene alleles (*GHRL*) in the sample was considered, following the dominant model without polymorphism (GG) versus with polymorphism (GT). For the ghrelin receptor gene (*GHSR*) the participants were also divided into two groups following the model without polymorphism (CC) versus with polymorphism (CT + TT). The statistical package SPSS version 22.0 was used for statistical analysis of the data, considering  $p < 0.05$  as significant. **RESULTS:** The risk allele frequency in the study population was 2.8% and 17.0% for *GHRL* rs696217 and *GHSR* rs572169, respectively. No differences in anthropometric variables, binge eating, blood glucose and lipemia were observed between genotypes of *GHRL* rs696217 and *GHSR* rs572169. Circulating ghrelin did not differ between *GHRL* rs696217 genotypes, but women without polymorphism (GG) showed reduced postprandial ghrelin, which did not occur in GT. The GT genotype showed higher lipid and lower glucose intake, compared to GG, and also showed lower satiety and gastric fullness in the postprandial times, compared to GG. As for the *GHSR* rs572169 polymorphism, circulating ghrelin also did not differ between genotypes, but women without a polymorphism (CC) showed reduced postprandial ghrelin, which did not occur in

women possessing the T allele. There was no difference in food intake between genotypes and satiety was higher for the CC genotype only 60 minutes after the test meal. **CONCLUSION:** The *GHRL* rs696217 variant was infrequent in women with obesity. Women without this variant had reduced postprandial ghrelin, suggesting an influence on increased satiety and gastric fullness, which may reflect in better control of food intake. The *GHSR* rs572169 variant was more frequent in women with obesity, but had no influence on the variables studied.

**Key words:** obesity, genetic polymorphism, ghrelin, eating behavior.

## Introdução

A obesidade vem ganhando grande destaque na agenda pública internacional, nos últimos trinta anos, caracterizando-se como um fenômeno de proporções globais e de predomínio crescente, acarretando prejuízos à sociedade, sendo considerado importante problema de saúde pública mundial [1,2]. É considerada uma doença crônica, complexa, multifatorial, influenciada por fatores endógenos e exógenos e que resulta de um balanço energético positivo que proporciona o acúmulo de energia no tecido adiposo [3].

O complexo sistema de controle fisiológico está envolvido em manutenção do equilíbrio energético. Este sistema inclui sinais de periferia aferentes sobre o estado de armazenamento de energia e dos sinais que afetam o consumo e gasto de energético [4]. O sistema regulador é formado por múltiplas interações entre o trato gastrointestinal, tecido adiposo e o sistema nervoso central (SNC) e é influenciado por mecanismos comportamentais, sensoriais, autônomo, nutricionais e endocrinológicos [5–7].

O controle da ingestão de nutrientes e o resultante estado de equilíbrio homeostático necessitam de uma cascata de sinais periféricos que agem justamente sobre o SNC, transportando as respostas apropriadas adaptativas. A região hipotalâmica do cérebro é responsável pela regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, além de se relacionar também à regulação do apetite, informando ao organismo o estado nutricional e energético que o mesmo se encontra, por meio de mensagens orexígenas e anorexígenas, tendo origem central e periférica [5,6,8–10].

No sistema orexígeno, destaca-se a grelina, um estimulador da ingestão [5]. A grelina é um hormônio peptídeo composto por 28 aminoácidos, secretado principalmente pelo estômago durante o jejum e a sua liberação é inibida por estímulos associados aos alimentos em nível local e por inervação, que mediante ligação com seu receptor específico, o receptor do hormônio do crescimento (GH) secretagogo tipo 1A (GHSR-1A) é acoplado à proteína G, altamente expressa no sistema nervoso [11]. Quando secretada pode desempenhar um papel na homeostase energética e na regulação do peso corporal [9].

A estimulação do apetite pela grelina ocorre através de uma atividade hipotalâmica complexa, onde há a estimulação do NPY/agouti. As variantes genéticas comuns aos genes da grelina e de seus receptores poderiam desempenhar um papel na susceptibilidade à obesidade poligênica, modulando o comportamento alimentar e a adiposidade [12,13].

Com o sequenciamento do genoma humano, tem-se aberto inúmeras oportunidades para a investigação da relação entre as variantes de polimorfismos genéticos presentes na

população humana e seu impacto em várias condições patológicas [14]. Diferentes polimorfismos foram descritos na literatura como estando associados à obesidade. Entre estes, destacamos dois muito estudados, que são o rs696217 do gene que codifica o hormônio grelina (*GHRL*) e o rs572169 do gene que codifica o receptor hormônio grelina (*GHSR*) [15–17].

Estudos têm demonstrado que a variante p.(Leu72Met) (*GHRL* rs696217) pode modular os padrões de alimentação e aumentar significativamente o IMC (Índice de Massa Corporal), circunferência da cintura e do quadril, estando o alelo que sofreu mutação genética diretamente relacionado com obesidade, após o ajuste de idade, estilo de vida e ingestão energética. Esse polimorfismo pode ainda impactar no desequilíbrio central com alteração da grelina, sendo capaz de modular a indução de glicose e secreção de insulina e alteração do perfil lipídico [16,18–20].

Os haplótipos compostos por variantes comuns dentro do *locus* do *GHSR* mostraram uma associação fronteira com a relação cintura/quadril, apesar da falta de associação entre os mesmos fenótipos e as variantes individuais. Cinco polimorfismos foram analisados através do gene *GHSR*, que foi anteriormente associado à obesidade [21]. Este gene desempenha um papel importante na regulação do consumo alimentar e da homeostase energética [22], mas a única variante sobreposta nestes estudos de haplótipos foi p.Arg159= (rs572169) [17,21].

O alelo mutado (A) do *GHSR* rs572169 foi transmitido com mais frequência do que o esperado em indivíduos com obesidade, sendo mais prevalente do que nos controles, e foi confirmada uma associação genética com IMC mais elevado em 1418 indivíduos caucasianos [23].

São necessários mais estudos para avaliar estas variações e entender se existe relação entre concentrações plasmáticas do hormônio grelina com a presença ou não das variantes dos genes que codificam esse hormônio e como poderiam influenciar nas sensações relacionadas com a ingestão alimentar. Assim, o objetivo do estudo foi analisar estas variáveis em mulheres com obesidade grave com e sem os polimorfismos p.(Leu72Met) (*GHRL* rs696217 G>T) do e p.Arg159= (*GHSR* rs572169 C>T).

## Métodos

### Casuística e desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo analítico transversal, realizado com mulheres com obesidade grave.

Inicialmente foram selecionadas 300 mulheres adultas através de fichas/prontuários do Grupo de Apoio e Resgate à Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e entrevistas aplicadas por e-mail e telefone de mulheres que se candidataram voluntariamente mediante cartazes em centros de obesidade da cidade do Rio de Janeiro e redes sociais (192 fichas e 108 entrevistas), IMC entre 40 Kg/m<sup>2</sup> e 60 Kg/m<sup>2</sup> e presença de obesidade por pelo menos cinco anos. Não foram elegíveis as voluntárias com insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, disgeusia diagnosticada, que estavam em tratamento para câncer, gravidez, com diagnóstico de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, sob o uso de corticosteroides, medicamentos para perda de peso ou que alteram as sensações de fome e saciedade (sibutramina, orlistat, topiramato, fluoxetina e liraglutida) e submetidas à cirurgia no trato gastrointestinal. As voluntárias que não finalizaram todas as etapas ou que apresentaram alguma intercorrência listada anteriormente entre o recrutamento e a coleta de dados foram excluídas, resultando em um total de 70 participantes do estudo.

Todas as mulheres assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, por escrito, para participar deste estudo. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCFF da UFRJ, sob o protocolo CAAE nº 845.537 e registrado no *Clinical trials* sob o número NCT02598037.

O fluxograma do desenho do estudo encontra-se na figura 1.

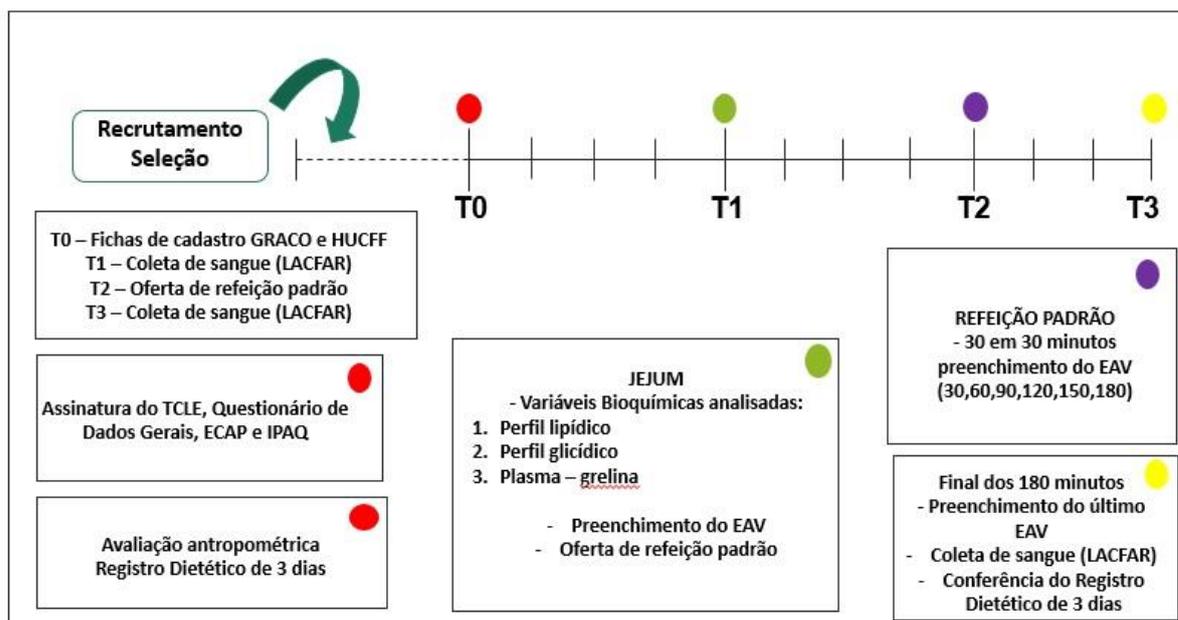


Figura 1. Linha do tempo de intervenção.

### Variáveis antropométrica e laboratorial

Os dados antropométricos coletados foram peso corporal, estatura, IMC, PC e perímetro do quadril. A relação cintura-quadril (RCQ) foi calculada dividindo o PC pelo PQ [24].

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas durante a noite, no Laboratório Especializado em Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR). O colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e glicose foram determinados pelo método enzimático-colorimétrico [25–27]. As concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram calculadas com base na equação Friedewald (1972) [28]. O índice de HOMA foi obtido por meio de cálculos fundamentados nas dosagens de insulina e glicose séricas em jejum, com o objetivo de determinar a RI (HOMA- IR). Amostras de sangue para dosagem de grelina plasmática foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiamina de Tetra-acético (EDTA) e Pefabloc® (inibidor de proteína específico), antes e depois da ingestão de uma refeição isocalórica padrão. Para análise da grelina foi utilizada a tecnologia Luminex™ xMAP, utilizando os Kits Milliplex e realizada no equipamento Luminex 200 - Software xPonent/Analyst versão 4.2.

### Composição da refeição isocalórica padrão

A refeição oferecida às voluntárias era composta por maltodextrina sem sacarose (fonte glicídica), leite em pó desnatado (fonte proteica e glicídica), óleo de soja (fonte lipídica)

e água mineral potável a fim de constituir um *shake*. Cada refeição foi preparada individualmente, momentos antes de seu consumo, a fim de ofertar 1/3 da taxa metabólica de repouso (TMR) de cada voluntária [29]. A composição das refeições foi elaborada com as mesmas proporções de macronutrientes (56% de carboidratos, 18% de proteínas e 26% de lipídios) e o mesmo volume (350 mL) para cada voluntária. Para cálculo da TMR, foram utilizadas as seguintes equações da *Food and Nutrition* da (FAO) de 2001 [30].

### **Avaliação de compulsão alimentar e sensações de fome e saciedade**

A escala de compulsão alimentar periódica (ECAP) foi preenchida, adaptada à língua portuguesa do Brasil [31]. Para a classificação da presença de compulsão alimentar periódica (CAP) foram consideradas as pontuações: menor ou igual a 17 para sem compulsão alimentar, 18 a 26 para compulsão moderada e maior ou igual a 27 para compulsão grave. A escala analógica visual (EAV) foi usada para avaliar as sensações de fome e saciedade [32]. Essas sensações foram avaliadas usando escalas de 10 centímetros e foram aplicadas em jejum e em intervalos de 30 minutos após ingestão da refeição.

### **Avaliação Genética**

O DNA foi extraído de sangue total utilizando um kit comercial de extração de DNA (Invitrogen TM® PureLinkTM® Genomic DNA) foi utilizado para genotipagem. Os polimorfismos *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169, foram genotipados por meio da PCR em tempo real e detectados utilizando-se o ensaio de genotipagem TaqMan® (ThermoFisher®, Carlsbad, CA, EUA). A amplificação foi realizada no Step One PlusTM® e os genótipos foram identificados pelo software SDS 2.3. O controle negativo foi incluído (todos os componentes excluindo o DNA). As extrações do DNA e genotipagem foram realizadas no Laboratório de Genética Humana da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

O teste  $\chi^2$  foi utilizado para avaliar se os genótipos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg [33].

### **Análise estatística**

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição de variáveis. Os dados com distribuição não gaussiana foram apresentados como mediana e interquartil. Os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon foram utilizados para comparação entre genótipos e entre os períodos de jejum e pós-prandial, nesta ordem. Para o cálculo de equilíbrio da amostra foi aplicado o método de Hardy-Weinberg. Todos os resultados foram obtidos

através do programa de análise estatística SPSS versão 21.0, considerando valores significativos de  $P < 0,05$ .

## Resultados

O presente estudo foi conduzido com 70 mulheres, com média de idade de 36 anos, sendo todas as participantes consideradas sedentárias.

As participantes foram genotipadas para os polimorfismos *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169 e os resultados apresentados na Tabela 1.

Para o polimorfismo no gene da grelina (rs696217) foram encontradas 66 mulheres com genótipo GG, 4 GT e nenhuma com o genótipo TT. Para o receptor do gene da grelina (rs572169), 49 mulheres possuíam o genótipo CC, 18 mulheres eram CT e 3 mulheres TT. Para os dois polimorfismos analisados, os genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1.** Frequência gênica dos SNPs *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169 das mulheres estudadas (%)

Gene	SNP	Alelos Possíveis	Alelo de risco	Frequência para alelo de risco
<i>GHRL</i>	rs696217	G/T	T	2,8%
<i>GHSR</i>	rs572169	C/T	T	17,0%

Legenda: SNP - *Single Nucleotide Polimorphism* (Polimorfismo de Nucleotídeo Único)

Não foram observadas diferenças entre as variáveis antropométricas e laboratoriais das mulheres estudadas, divididas pelo genótipo do gene que codifica o hormônio grelina (Tabela 1, Anexo 9).

Na tabela 2 verificamos as concentrações sanguíneas da grelina pré e pós-prandial para cada genótipo do polimorfismo rs696217 do gene *GHRL*, e observamos que não houve diferença significativa entre genótipos. No entanto, ao se comparar o comportamento da grelina em jejum e após a refeição (pós-prandial) para cada genótipo em separado, verificou-se que houve uma redução significativa da grelina pós-prandial em GG.

**Tabela 2.** Comparação das concentrações de grelina de acordo com a presença ou não do polimorfismo rs696217 do gene *GHRL*

Variáveis	GG	GT	p-valor
Grelina em Jejum (pg/mL)	43,73 (27,47;68,30)	37,79 (19,66;70,95)	0,742

Grelina Pós-prandial P (pg/mL)	35,87 (23,67;52,48)	39,94 (24,84;75,56)	0,634
p-valor	0,02	0,144	-

Legenda: \*Mann-Whitney para comparação entre os genótipos, considerando  $p$ -valor  $<0,05$ .

\*\*Wilcoxon para comparação das variáveis no tempo.

Na tabela 3 pode-se observar que o consumo de lipídios obteve uma mediana de 31,15% em GG e de 38,97% em GT, sendo significativamente superior nas mulheres com polimorfismo do rs696217 do gene *GHRL*. Por outro lado, o percentual referente aos carboidratos ingeridos foi superior em GG, com mediana de 51,44%, comparado com GT com 42,07%.

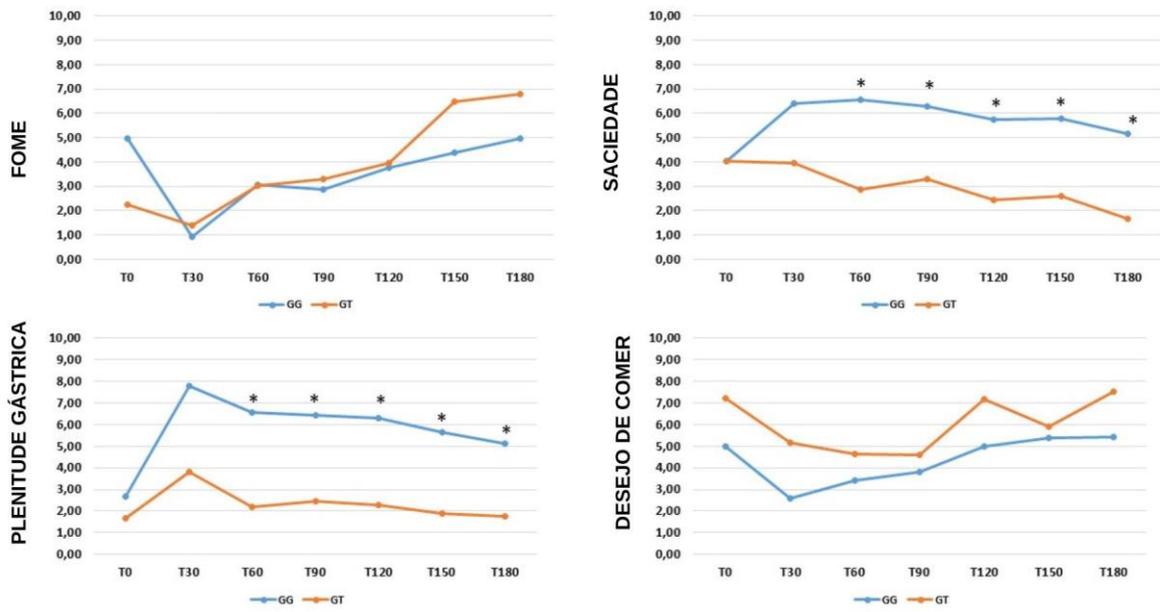
Com relação à Compulsão Alimentar Periódica, as mulheres sem polimorfismo ( $n=66$ ) apresentaram CAP com uma mediana de 19 pontos, sendo este valor similar nas mulheres com polimorfismo ( $n=4$ ), com 17,50 pontos ( $p$ -valor = 0,687).

**Tabela 3.** Consumo alimentar das mulheres por genótipo do polimorfismo rs696217 do gene *GHRL*

Variáveis	GG (n=66)	GT (n=4)	p-valor
Calorias	2229,05 (1748,75;2666,73)	2424,71 (1910,83;4356,88)	0,39
Carboidratos (%)	51,44 (47,49;55,30)	42,07 (27,24;48,47)	0,01
Proteínas (%)	17,52 (15,05;19,60)	19,55(17,15;25,27)	0,22
PTN (g/kg PC)	0,73 (0,55;0,86)	1,05 (0,64;2,04)	0,26
Lipídios (%)	31,15 (25,70;35,77)	38,97 (34,18;47,47)	0,01
AGS (%)	7,11 (5,31;9,26)	9,95 (7,22;15,46)	0,09
AGMI (%)	6,98 (4,91;8,99)	12,02 (6,41;16,25)	0,15
AGPI (%)	5,02 (3,76;6,86)	4,22 (3,58;7,65)	0,72
Colesterol (mg)	268,68 (184,35;392,49)	431,80 (220,24;722,48)	0,27
Fibras (g)	12,20 (10,07;17,04)	15,18(10,69;19,00)	0,44
ECAP	19,00 (11,00;27,00)	17,50 (10,00;24,25)	0,68

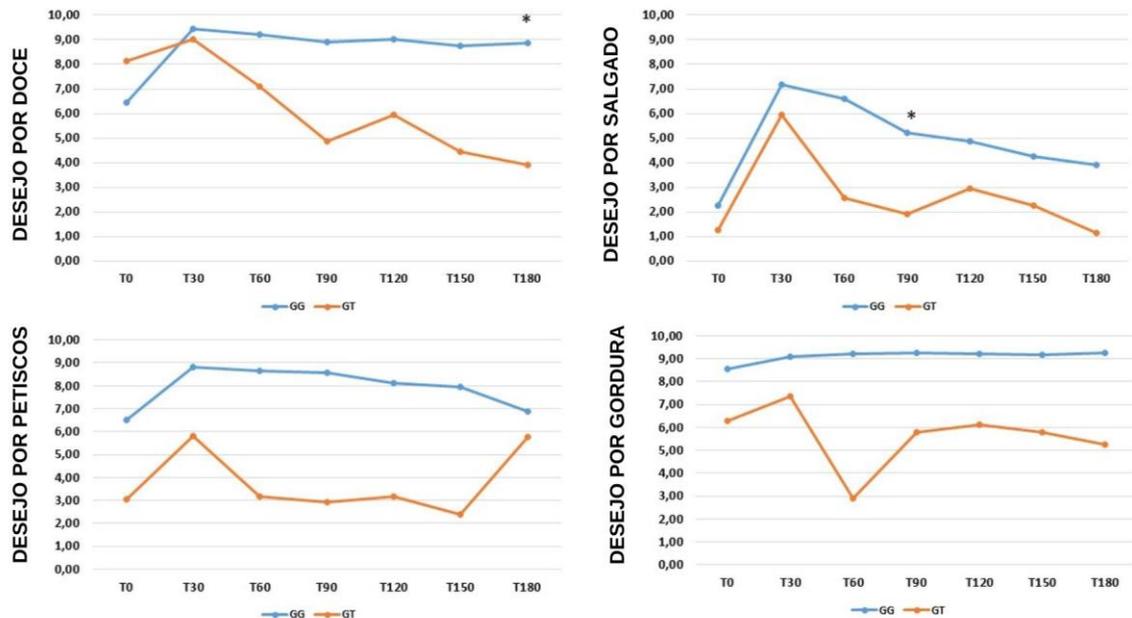
Legenda: AGMI - Ácidos graxos monoinsaturados; AGS – Ácidos graxos saturados; AGPI – Ácidos graxos poli-insaturados; ECAP – Escala de Compulsão Alimentar e Periódica; PC – peso corporal; PTN – proteínas

Quanto às sensações relacionadas com a ingestão alimentar, GG apresentou maior sensação de saciedade nos tempos 60, 90, 120, 150 e 180. Também em relação à plenitude gástrica foi observado uma maior sensação nos tempos 60, 90, 120, 150 e 180, quando comparado à GT (Figura 2).



**Figura 2.** Escala Analógica Visual para fome e saciedade do polimorfismo rs696217 do gene *GHRL* nos períodos de jejum e pós-prandial.

Foi observado um desejo maior para consumo de doces no T180 e desejo por alimentos salgados no T90 em GG, quando comparado à GT (Figura 3). Não foram verificadas diferenças significativas entre os genótipos nas demais sensações e tempos avaliados.



**Figura 3.** Escala Analógica Visual para fome e saciedade do polimorfismo rs696217 do gene *GHRL* nos períodos de jejum e pós-prandial.

Não foram observadas diferenças significativas entre as variáveis antropométricas e laboratoriais das mulheres estudadas, divididas pelo genótipo do polimorfismo rs572169 do *GHSR* (tabela 2, Anexo 9).

Na tabela 4 verificamos as concentrações sanguíneas da grelina pré e pós-prandial para cada genótipo do polimorfismo rs572169 do *GHSR*, e observamos que não houve diferença significativa entre genótipos. Ao se comparar o comportamento da grelina em jejum e após a refeição (pós-prandial) para cada genótipo em separado, verificou-se que houve uma redução significativa da grelina pós-prandial em CC, sem polimorfismo.

**Tabela 4.** Comparação das concentrações de grelina de acordo com a presença ou não do polimorfismo rs572169 do *GHSR*

Variáveis	CC (n=49)	CT (n=21)	p-valor*
Grelina em Jejum (pg/mL)	42,6 (22,03;63,87)	46,2 (34,77;77,29)	0,2
Grelina Pós-prandial (pg/mL)	33,64 (20,16;51,86)	39,85 (28,58;56,30)	0,14
p-valor**	0,005	0,3	-

Legenda: \*Mann-Whitney para comparação entre os genótipos, considerando  $p$ -valor  $<0,05$ .

\*\*Wilcoxon para comparação das variáveis no tempo.

Na tabela 5 verificou-se ausência de diferença significativa das variáveis do consumo alimentar das mulheres entre os genótipos do *GHSR* rs572169.

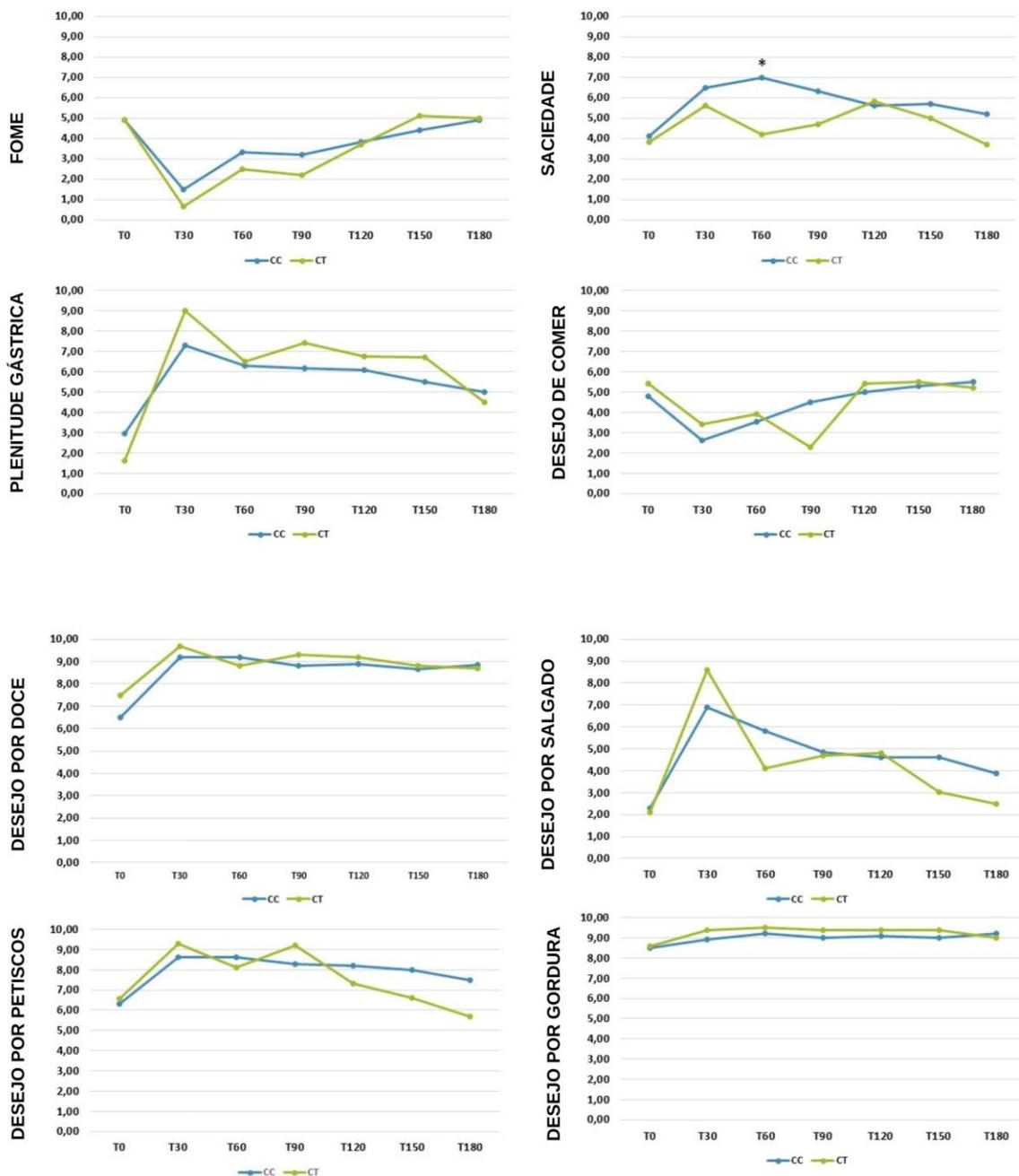
**Tabela 5.** Consumo alimentar das mulheres por genótipo do *GHSR* rs572169

Variáveis	CC	CT	p-valor
<b>Calorias</b>	2229,55 (1745,34;2493,78)	2228,56 (1790,53;3077,71)	0,31
Carboidratos (%)	51,97 (48,00;55,88)	48,67 (46,94;52,18)	0,06
Proteínas (%)	17,58 (15,01;19,73)	17,45 (15,99;19,50)	0,98
PTNg/kg PC	0,73 (0,56;0,85)	0,72 (0,59;1,10)	0,33
Lipídios (%)	30,86 (24,33;35,35)	33,89 (29,44;36,39)	0,14
AGS (%)	6,87 (5,26;9,05)	8,66 (5,80;9,77)	0,11
AGMI (%)	6,77 (4,26;9,44)	7,75 (6,02;8,95)	0,42
AGPI (%)	5,09 (3,75;7,05)	4,74 (3,63;6,45)	0,52
Colesterol (mg)	264,27 (175,03;390,20)	288,27 (203,18;448,50)	0,37
Fibras (g)	12,2 (9,93;15,96)	13,83 (10,13;17,60)	0,4
ECAP	19,00 (10,50;26,00)	19 (13,00;29,00)	0,42

Legenda: AGS – Ácidos graxos saturados; AGMI - Ácidos graxos monoinsaturados; AGPI – Ácidos graxos poli-insaturados; ECAP - Escala de Compulsão Alimentar e Periódica; PC – peso corporal; PTN – proteínas

Com relação à Compulsão Alimentar Periódica, as mulheres sem polimorfismo (n=49) apresentaram CAP com uma mediana de 19 pontos, sendo este valor similar no grupo com as mulheres com polimorfismo (n=21) ( $p$ - valor = 0,423).

A sensação de saciedade foi maior em CC no T60, quando comparado à CT (Figura 4). Não houve diferença significativa nas demais questões avaliadas da EAV para ambos os genótipos.



**Figura 4.** Escala Analógica Visual para fome e saciedade com relação ao polimorfismo rs572169 do *GHSR* nos períodos de jejum e pós-prandial.

## Discussão

O presente estudo é pioneiro na avaliação da influência de polimorfismos no gene que codifica a grelina e seu receptor em variáveis antropométricas, perfil lipídico e glicídico sanguíneos, concentrações de grelina plasmática e sensações relacionadas com a ingestão alimentar em mulheres com obesidade grave. Nesse contexto, os principais resultados encontrados para o gene *GHRL* refletiram redução pós-prandial do hormônio em mulheres sem a variante p.(Leu72Met), rs696217 (G>T), as quais também apresentaram maior plenitude gástrica e saciedade pós-prandial.

A frequência do alelo mutado para o rs696217 do gene *GHRL* foi de 2,8%, ou seja, uma baixa frequência do alelo de risco T. Tal resultado encontrado foi similar em outros estudos, onde a frequência encontrada foi de 1,3% em mulheres com obesidade [34]. Em outro estudo realizado em uma coorte no Québec, verificou-se 8,8% para a variante T [35] nas mulheres estudadas. Em contrapartida, em um estudo realizado na população turco-cipriota, que avaliou a frequência genotípica de 106 indivíduos com obesidade, encontrou-se 53,8% de heterozigotos GT, o que é bem superior ao estudo apresentado [36]. Resultado semelhante a esse foi encontrado por Su *et al.* (2015) [37], onde, da população estudada, cerca de 55,6% das mulheres apresentaram o genótipo GT. Estudo recente, realizado por Sanchez-Murguia *et al.* (2022) [38], demonstrou frequência de 9,0% para a variante em questão, na população de ambos os sexos estudada.

O polimorfismo em questão possui uma baixa frequência quando comparamos a população mundial. Em diferentes populações ao redor do mundo onde foi avaliado o *GHRL* rs696217 observa-se frequências variadas do alelo de risco do gene, variando de 9,8 a 46,5% [52]. A população asiática possui a maior frequência dentre os que foram estudados e a africana a menor frequência. Alguns estudos apresentaram uma frequência elevada para este polimorfismo [36,37], no entanto, deve ser levado em consideração o tipo de amostra estudada e sexo.

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas das variáveis antropométricas entre genótipos. Resultado diferente foi encontrado por Ukkola *et al.* (2002) [35], onde os indivíduos que possuíam o genótipo p.(Met72Met) apresentaram menor IMC. Por outro lado, um estudo realizado por Korbonits *et al.* (2002) [39] com crianças portadoras do

alelo p.(Met72), verificou-se IMC consideravelmente mais elevado quando comparado às crianças sem o polimorfismo. Salientamos que no nosso estudo, a população apresentava obesidade grave, sendo esse diagnóstico já pré-selecionado, portanto, um grupo muito homogêneo, não sendo esperada a diferença do IMC entre genótipos. Ainda no que tange da avaliação do IMC, Su *et al.* (2015) [38] não encontraram diferenças significativas antes e depois da intervenção nutricional com dieta rica em carboidratos para homozigotos p.(Leu72Leu) e os portadores do alelo p.(Met72), independente do sexo. As divergências entre os resultados encontrados podem ser explicadas devido ao background genético de cada população [40], visto que a frequência alélica encontrada por Imaizumi *et al.* (2018) [16] foi de 20,0% na população japonesa, possuindo associação positiva com IMC e obesidade e 8,0% na população caucasiana [34]. Com relação às demais variáveis antropométricas Becer & Ergoren (2021) [36] trouxeram como resultado associações positivas do genótipo em questão com o PC (Perímetro de Cintura) e PQ (Perímetro de Quadril). No nosso estudo não acompanhamos o ganho de peso das mulheres desde a infância até a fase adulta, no entanto, estudos trazem a relação dos fenótipos referentes ao polimorfismo a um início mais precoce da obesidade [34]. O papel do SNP em questão tem sido amplamente estudado e associado aos fenótipos relacionados à obesidade, no entanto, os resultados ainda são controversos [41].

No que diz respeito às variáveis bioquímicas, o presente estudo não verificou diferença significativa entre genótipos. Diferentemente do que foi encontrado em um estudo realizado em indivíduos com obesidade, onde os participantes que possuíam o genótipo rs696217 GT dispuseram de um HDL-C significativamente menor do que os indivíduos GG [36]. Em contrapartida, Zaravella *et al.* (2008) [42] apresentaram resultados onde houve um decréscimo significativo das concentrações de TG, insulina em jejum e HOMA-IR, ao se comparar os genótipos p.(Leu72Leu) com p.(Leu72Met) e este com p.(Met72Met) ( $P = 0,02$ ,  $0,01$  e  $0,003$ , respectivamente). Este trabalho também sugeriu um papel protetor da variante p.(Met72) na modulação da resistência à insulina. No entanto, em um estudo realizado por Steinle *et al.* (2005) [43], a glicemia e TG apresentaram concentrações mais altas e HDL mais baixo naqueles indivíduos portadores da variante p.(Leu72Met), e não verificaram associação desta variante com HOMA-IR ou secreção de insulina. Diante destes resultados, aponta-se que não é apenas esse polimorfismo no gene da grelina que está envolvido nas alterações destes indicadores, outros fatores importantes, como os nutricionais, podem afetar os perfis lipídicos e glicídicos [36]. Em relação ao presente estudo, salientamos que as concentrações lipêmicas e glicêmicas das mulheres eram adequadas e as mesmas tinham perfis homogêneos por se tratar

de um estudo clínico, o que também pode ter influenciado na não observação de diferenças entre genótipos.

Também no nosso estudo, as mulheres que apresentaram o polimorfismo *GHRL* rs696217 obtiveram uma mediana de consumo lipídico superior, quando comparado ao genótipo sem o polimorfismo. Em contrapartida, o consumo percentual de carboidratos foi superior em GG, comparado com GT.

Em humanos, dietas ricas em lipídios (característica frequentemente observada em indivíduos com obesidade) reduzem a expressão do receptor de grelina no hipotálamo, podendo gerar um aumento na produção central de grelina [44]. Estes achados propõem que a expressão reduzida *GHRL* pode diminuir a transmissão da sinalização entre o estômago e o cérebro, podendo gerar um aumento compensatório deste hormônio [45]. No entanto, esta pesquisa obteve como resultado a ausência de diferença entre genótipos em jejum e pós-prandial. Entretanto, quando se comparou o comportamento da grelina em jejum e após a refeição, individualmente para cada genótipo, verificou-se uma redução significativa da grelina pós-prandial em indivíduos que não possuíam o polimorfismo (GG). Resultado semelhante foi encontrado por Mora *et al.* (2015) [46], onde um grupo de idosos espanhóis não apresentaram diferenças nas concentrações plasmáticas totais de grelina no período de jejum entre os portadores da variante do polimorfismo *GHRL* rs696217. Também corroborando tais resultados, um estudo realizado em uma coorte de jovens japonesas, trouxe que não houve diferença nas concentrações de grelina em jejum, considerando o polimorfismo *GHRL* rs696217 [41]. Em contrapartida, Sanchez-Murguia *et al.* (2022) [38] encontraram concentrações elevadas de grelina pós-prandial após 120 minutos da administração de refeição teste na população mexicana de ambos os sexos com o polimorfismo rs696217. Diferentemente, do que foi encontrado nos resultados anteriores, Ukkola *et al.* (2002) [35] apontou que aqueles indivíduos que possuíam o genótipo p.(Met72Met) apresentavam concentrações mais elevadas de grelina em jejum do que aqueles que possuíam o genótipo p.(Leu72Leu) ou p.(Leu72Met).

No presente estudo, mulheres com o polimorfismo estudado do gene *GHRL* (rs696217) apresentaram maior consumo lipídico e menor de glicídios. Resultados distintos foram encontrados em um estudo [38], onde o consumo de carboidratos (açúcares, porções de frutas e porções de pão/amido) foi superior em indivíduos que possuíam o polimorfismo. Em outro trabalho realizado por Takezawa *et al.* (2013) [20] não foram verificadas diferenças significativas relacionadas ao consumo de lipídios, calorias totais e açúcares em mulheres japonesas com obesidade e o genótipo p.(Leu72Leu). Estudos apontam que refeições com

baixos teores de carboidratos podem manter as concentrações de grelina elevada em indivíduos com o polimorfismo [47]. Logo, existe a hipótese de que indivíduos que possuam ao menos uma cópia do alelo p.(Met72), necessitem de alimentos com maiores teores de carboidratos para que seja provocado um efeito supressor eficaz da grelina, ou seja, diminuindo a ingestão alimentar [38]. Tal resultado poderia explicar o fato da não redução da grelina plasmática pós-prandial em heterozigotos após ingestão da refeição teste padrão (normoglicídica).

Os polimorfismos genéticos que cursam com a fisiopatologia do transtorno da compulsão alimentar e periódica (TCAP) ainda não são claros [45]. Nosso estudo avaliou a relação entre a presença ou não do polimorfismo estudado para o gene *GHRL* (rs696217) com a compulsão alimentar por meio do ECAP, com ausência de diferença entre genótipos. Corroborando os achados, Palmeira *et al.* (2019) [48] também não encontraram associações significativas do polimorfismo com a compulsão alimentar, em mulheres portuguesas. Diferentemente do que foi encontrado, Monteleone *et al* (2007) [49] demonstraram que a variante p.(Leu72Met) foi significativamente mais frequente em pacientes com transtorno alimentar e periódico, estando relacionada a um risco moderado e significativo de desenvolver transtorno de compulsão alimentar.

Na população estudada foi encontrada maiores sensações de saciedade e plenitude gástrica pós-prandial nas mulheres sem polimorfismo, o que aponta que a variante rs696217 pode prejudicar a redução das concentrações de grelina, influenciando na redução da saciedade. Nosso estudo está de acordo com o encontrado por Gueorguiev *et al.* (2009) [17], quando avaliaram uma coorte de adultos com obesidade e obtiveram como resultado associação do polimorfismo com a ausência de saciedade. Em relação as sensações relacionadas ao desejo por doces e salgados, nosso estudo verificou que mulheres sem o polimorfismo apresentaram maior desejo por consumir alimentos doces e salgados ao final dos tempos 180 e 90, respectivamente, sem diferenças nos demais tempos pós-prandiais. Até o momento não foram encontrados estudos que avaliassem as sensações de plenitude gástrica, consumo de doces e salgados neste tipo de população. O resultado encontrado se torna interessante à medida que consideramos a perspectiva de melhor controle da ingestão, mediante aumento da saciedade e da plenitude gástrica, quando a refeição ingerida é normoglicídica e normolipídica em mulheres sem o polimorfismo, visto que a grande maioria encontrada neste estudo (97,2%) não apresentava o alelo de risco.

O presente estudo também avaliou a influência do polimorfismo p.(Arg159=), rs572169 (C>T), no gene do receptor da grelina (*GHSR*) nas sensações relacionadas com a

ingestão alimentar, indicadores antropométricos e laboratoriais em mulheres com obesidade grave. Dentre os principais achados destacamos a redução significativa da grelina pós-prandial nas mulheres sem polimorfismo. De forma similar do que foi encontrado no resultado com o *GHRL*, mulheres sem a variante polimórfica no gene do receptor apresentaram maior saciedade, no entanto, somente no T60, quando comparado àquelas com o polimorfismo.

Nesta mesma população representada por mulheres com obesidade mórbida (n=70), obtivemos frequência mais elevada da variante genética, sendo que 21 mulheres (17,0%) apresentavam pelo menos um alelo de risco (T). Em um estudo realizado em uma coorte adulta por Gueorguiev *et al.* (2008) [17], a frequência genotípica foi de 58,0%. Diferentemente, Luperini *et al* (2015) [50] não encontraram dados significativos de frequência genotípica para esta variante na população estudada de mulheres com obesidade e eutróficas. Em outro trabalho [21] foi observado uma frequência desta variante de 34,3% em dinamarqueses de meia idade de ambos os sexos com obesidade.

Quando comparamos a frequência genotípica para o *GHSR* rs572169, verificamos uma frequência elevada deste polimorfismo na população mundial. Apesar de não constar na literatura muitos estudos do gene que codifica o receptor de grelina, podemos observar que a população mundial possui uma frequência significativa, onde os asiáticos os latino-americanos possuem as frequências mais elevadas (46,5 e 38,6%, respectivamente), quando comparado aos africanos e afro-americanos (9,8 e 10,1%, respectivamente) [52]. No entanto, deve ser levado em consideração o tipo de amostra estudada e sexo.

Não foram encontrados estudos conduzidos com mulheres com obesidade grave e que tenha analisado as variáveis descritas, o que torna o nosso estudo inédito e relevante. Ademais, considerando que a frequência do alelo denominado “de risco” é mais elevada que a frequência do alelo de risco do polimorfismo estudado para *GHRL*, torna-se importante verificar se a presença do mesmo influenciaria em indicadores associados com o controle de peso (consumo calórico e de macronutrientes), transtorno alimentar e sensações relacionadas com a ingestão alimentar e comorbidades (lipemia e glicemia). Nesse sentido, nosso estudo conseguiu mostrar que a presença desse alelo não foi importante, pois não refletiu em diferenças, comparados àquelas mulheres sem o alelo de risco.

Estudo com outra população foi realizado para esse polimorfismo no receptor, como exemplo do câncer de mama, onde as mulheres avaliadas que possuíam a variante do rs572169 apresentavam risco aumentado para esse tipo de câncer [48]. Apesar de ser população distinta

do nosso estudo, o câncer de mama é uma morbidade associada à obesidade. Outro estudo, avaliando mulheres de uma coorte brasileira que foram submetidas à cirurgia bariátrica, foram avaliadas quanto à ingestão energética após 1 ano de bypass gástrico, e verificou-se que aquelas que possuíam a variante rs572169 do receptor de grelina não alteraram a ingestão energética [51].

Nosso estudo avaliou uma coorte de mulheres com obesidade que era homogênea. Ademais, foram analisados o papel da grelina e de seu receptor nas concentrações plasmáticas dos hormônios envolvidos no controle do apetite, comportamento alimentar e sensações de fome e saciedade, além do desejo por determinados alimentos. No entanto, algumas limitações foram observadas ao longo deste estudo: I) número reduzido de mulheres avaliadas; II) o grupo participante possuía baixo nível de escolaridade, o que poderia influenciar na compreensão de certas respostas.

## Conclusão

A presença do alelo de risco (T) no polimorfismo estudado do *GHRL* (rs696217) ocorreu em 2,8% das mulheres com obesidade grave. Mulheres com o polimorfismo apresentaram maior ingestão lipídica e menor de glicídios, porém sem diferenças nas variáveis antropométricas, glicemia e lipemia, quando comparadas com àquelas sem o polimorfismo do *GHRL*. A grelina circulante não diferiu entre genótipos do polimorfismo, porém mulheres sem polimorfismo (GG) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu em GT, o que pode justificar a menor saciedade e plenitude gástrica nos tempos pós-prandiais em GT, comparado a GG.

Quanto à presença do alelo de risco (T) do polimorfismo estudado para o gene *GHSR* (rs572169), foi de 17,0% das mulheres com obesidade mórbida. A grelina circulante também não diferiu entre genótipos, porém mulheres sem polimorfismo (CC) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu para o genótipo CT. Em relação ao consumo alimentar também não houve diferença entre os genótipos; a saciedade foi superior em mulheres CC apenas 60 minutos após a refeição teste.

Sugere-se que mais estudos sejam conduzidos com ambos os genes, mas, principalmente com o polimorfismo rs572169 do gene *GHSR*, devido à ausência de estudos com mulheres com obesidade grave e devido ao fato de encontrarmos maior frequência da variante estudada em nossa população, quando comparada com o gene *GHRL*.

## Referências

1. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 1º de fevereiro de 2006 [citado 5 de abril de 2021];35(1):93–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyi272>
2. Dias PC, Henriques P, Anjos LA dos, Burlandy L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 27 de julho de 2017 [citado 5 de abril de 2021];33. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/Q7r6YWwJSR5GZ9bJFBr6ckm/?lang=pt>
3. Roberts SB. Abnormalities of Energy Expenditure and the Development of Obesity. *Obesity Research* [Internet]. 1995 [citado 5 de abril de 2021];3(S2):155s–63s. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00458.x>
4. Sandoval D, Cota D, Seeley RJ. The Integrative Role of CNS Fuel-Sensing Mechanisms in Energy Balance and Glucose Regulation. *Annual Review of Physiology* [Internet]. 2008 [citado 6 de abril de 2021];70(1):513–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.120806.095256>
5. Halpern ZSC, Rodrigues MDB, Costa RF da. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev psiquiatr clín* [Internet]. 2004 [citado 5 de abril de 2021];31(4):150–3. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832004000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)
6. Rodrigues AM, Suplicy HL, Radominski RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. agosto de 2003 [citado 5 de abril de 2021];47(4):398–409. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302003000400012&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400012&lng=pt&tlng=pt)
7. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol*. abril de 2010 [citado 6 de abril de 2021]. 61(2):194–206 Disponível em: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska)
8. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis. *Science* [Internet]. 29 de maio de 1998 [citado 6 de abril de 2021];280(5368):1378–83. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.280.5368.1378>
9. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1º de dezembro de 2002 [citado 5 de outubro de 2022];16(4):623–37. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X02902307>
10. Comparoni A. Fatores orexígenos e anorexígenos, composição corporal e taxa metabólica de repouso em adolescentes obesos: efeitos do tratamento multidisciplinar de longo prazo. UNIFESP. [Internet]. 27 de maio de 2011 [citado 10 de abril de 2021]; Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9645>

11. Perello M, Dickson SL. Ghrelin Signalling on Food Reward: A Salient Link Between the Gut and the Mesolimbic System. *J Neuroendocrinol* [Internet]. junho de 2015 [citado 8 de março de 2021];27(6):424–34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/jne.12236>
12. Wortley KE. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1º de dezembro de 2005 [citado 7 de fevereiro de 2021];115(12):3573–8. Disponível em: <http://www.jci.org/cgi/doi/10.1172/JCI26003>
13. Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends in Neurosciences* [Internet]. março de 2017 [citado 8 de março de 2021];40(3):167–80. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223616301904>
14. Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *The Journal of Nutritional Biochemistry* [Internet]. agosto de 2003 [citado 30 de janeiro de 2021];14(8):426–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286303000329>
15. Smith RG, Van der Ploeg LHT, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic Regulation of Growth Hormone Secretion. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1º de outubro de 1997 [citado 15 de fevereiro de 2021];18(5):621–45. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/18/5/621/2530767>
16. Imaizumi T, Ando M, Nakatochi M, Yasuda Y, Honda H, Kuwatsuka Y, et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. *Obesity Research & Clinical Practice* [Internet]. janeiro de 2018 [citado 5 de fevereiro de 2021];12(1):39–48. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871403X16300321>
17. Gueorguiev M, Lecoœur C, Meyre D, Benzinou M, Mein CA, Hinney A, et al. Association Studies on Ghrelin and Ghrelin Receptor Gene Polymorphisms With Obesity. *Obesity* [Internet]. 2009 [citado 3 de abril de 2021];17(4):745–54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/oby.2008.589>
18. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, et al. Role of Ghrelin Polymorphisms in Obesity Based on Three Different Studies. *Obesity Research* [Internet]. agosto de 2002 [citado 12 de fevereiro de 2021];10(8):782–91. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2002.106>
19. Becer E, Ergoren M. Dual Effect of the GHRL Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. *Balkan J Med Genet* [Internet]. 27 de julho de 2021 [citado 20 de junho de 2022];24(1):27–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366472/>
20. Takezawa J, Yamada K, Morita A, Aiba N, Watanabe S. Preproghrelin gene polymorphisms in obese Japanese: Association with diabetes mellitus in men and with metabolic syndrome parameters in women. *Obesity Research & Clinical Practice* [Internet]. 1º de novembro de 2009 [citado 15 de abril de 2022];3(4):179–91. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X09000362>
21. Gjessing AP, Larsen LH, Torekov SS, Hainerová IA, Kapur R, Johansen A, et al. Family and Population-Based Studies of Variation within the Ghrelin Receptor Locus in Relation to

Measures of Obesity. PLoS One [Internet]. 9 de abril de 2010 [citado 13 de fevereiro de 2021];5(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852411/>

22. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, Reinhard W, Sonnenberg GE, Olivier M, et al. Genetic Linkage and Association of the Growth Hormone Secretagogue Receptor (Ghrelin Receptor) Gene in Human Obesity. Diabetes [Internet]. 1º de janeiro de 2005 [citado 13 de fevereiro de 2021];54(1):259–67. Disponível em: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.54.1.259>

23. Garcia EA, Heude B, Petry CJ, Gueorguiev M, Hassan-Smith ZK, Spanou A, et al. Ghrelin Receptor Gene Polymorphisms and Body Size in Children and Adults. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 1º de outubro de 2008 [citado 16 de fevereiro de 2021];93(10):4158–61. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/10/4158/2627416>

24. World Health Organization. Regional Office for Africa. Report on the status of major health risk factors for noncommunicable diseases: WHO African Region, 2015 [Internet]. Brazzaville: WHO, Regional Office for Africa; 2016 [citado 9 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253568>

25. Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. Clin Chem. dezembro de 1973 [citado 9 de fevereiro de 2022]. 19(12):1350–6. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253568>

26. Lott JA, Turner K. Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clin Chem. novembro de 1975 [citado 9 de fevereiro de 2022];21(12):1754–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1237363/>

27. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem. março de 1983 [citado 9 de fevereiro de 2022];29(3):538–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6825269/>

28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. junho de 1972 [citado 9 de fevereiro de 2022];18(6):499–502. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4337382/>

29. Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvadó J. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. Clinical Nutrition [Internet]. 1º de fevereiro de 2009 [citado 5 de maio de 2022];28(1):39–45. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(08\)00198-2/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(08)00198-2/fulltext)

30. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, 24 October 2001 [Internet]. [citado 20 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.fao.org/3/y5686e/y5686e00.htm>

31. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. Braz J Psychiatry [Internet]. dezembro de 2001 [citado 9 de fevereiro de 2022];23:215–20. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbp/a/Lx6QqXHzd6bdtVJsZvBQ9Cf/abstract/?lang=pt>

32. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies - PubMed [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702749/>
33. Hardy GH. MENDELIAN PROPORTIONS IN A MIXED POPULATION. *Science* [Internet]. 10 de julho de 1908 [citado 1º de maio de 2021];28(706):49–50. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.28.706.49>
34. Giudice EM del, Santoro N, Cirillo G, Raimondo P, Grandone A, D’Aniello A, et al. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes* [Internet]. março de 2004 [citado 10 de maio de 2021];28(3):447–50. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/0802572>
35. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, et al. Role of Ghrelin Polymorphisms in Obesity Based on Three Different Studies. *Obesity Research* [Internet]. 2002 [citado 25 de julho de 2022];10(8):782–91. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/oby.2002.106>
36. Becer E, Ergoren M. Dual Effect of the GHRL Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. *Balkan J Med Genet* [Internet]. 27 de julho de 2021 [citado 26 de julho de 2022];24(1):27–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366472/>
37. Su M, Qiu L, Wang Q, Jiang Z, Liu XJ, Lin J, et al. Associations of Leu72Met Polymorphism of Preproghrelin with Ratios of Plasma Lipids Are Diversified by a High-Carbohydrate Diet in Healthy Chinese Adolescents. *ANM* [Internet]. 2015 [citado 26 de julho de 2022];67(4):236–42. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/440777>
38. Sanchez-Murguia T, Torres-Castillo N, Magaña-de la Vega L, Rodríguez-Reyes SC, Campos-Pérez W, Martínez-López E. Role of Leu72Met of GHRL and Gln223Arg of LEPR Variants on Food Intake, Subjective Appetite, and Hunger-Satiety Hormones. *Nutrients* [Internet]. 18 de maio de 2022 [citado 27 de julho de 2022];14(10):2100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9144565/>
39. Korbonits M, Gueorguiev M, O’Grady E, Lecoœur C, Swan DC, Mein CA, et al. A Variation in the Ghrelin Gene Increases Weight and Decreases Insulin Secretion in Tall, Obese Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1º de agosto de 2002 [citado 27 de maio de 2021];87(8):4005–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/8/4005/2847453>
40. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembruski VM, Campos Junior M, Carneiro JRI, Nogueira Neto JF, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 23 de maio de 2019 [citado 26 de julho de 2022];12:667–84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537458/>
41. Ando T, Ichimaru Y, Konjiki F, Shoji M, Komaki G. Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1º de julho de 2007 [citado 27 de julho de 2022];86(1):25–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.25>

42. Zavarella S, Petrone A, Zampetti S, Gueorguiev M, Spoletini M, Mein CA, et al. A new variation in the promoter region, the  $-604 C>T$ , and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance. *Int J Obes* [Internet]. abril de 2008 [citado 27 de julho de 2022];32(4):663–8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/0803766>
43. Steinle NI, Pollin TI, O’Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the Ghrelin Gene Are Associated with Metabolic Syndrome in the Old Order Amish. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1º de dezembro de 2005 [citado 27 de julho de 2022];90(12):6672–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0549>
44. Briggs DI, Enriori PJ, Lemus MB, Cowley MA, Andrews ZB. Diet-Induced Obesity Causes Ghrelin Resistance in Arcuate NPY/AgRP Neurons. *Endocrinology* [Internet]. 1º de outubro de 2010 [citado 27 de julho de 2022];151(10):4745–55. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0556>
45. Naznin F, Toshinai K, Waise TMZ, NamKoong C, Md Moin AS, Sakoda H, et al. Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation. *J Endocrinol* [Internet]. julho de 2015 [citado 27 de julho de 2022];226(1):81–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485401/>
46. Mora M, Adam V, Palomera E, Blesa S, Díaz G, Buquet X, et al. Ghrelin Gene Variants Influence on Metabolic Syndrome Components in Aged Spanish Population. *PLoS One* [Internet]. 16 de setembro de 2015 [citado 27 de julho de 2022];10(9):e0136931. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573319/>
47. Rolls BJ. Carbohydrates, fats, and satiety. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1º de abril de 1995 [citado 28 de julho de 2022];61(4):960S-967S. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.4.960S>
48. Palmeira L, Cunha M, Padez C, Alvarez M, Pinto-Gouveia J, Manco L. Association study of variants in genes FTO, SLC6A4, DRD2, BDNF and GHRL with binge eating disorder (BED) in Portuguese women. *Psychiatry Research* [Internet]. 1º de março de 2019 [citado 27 de julho de 2022];273:309–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178118316913>
49. Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Di Filippo C, Maj M. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is significantly associated with binge eating disorder. *Psychiatric Genetics* [Internet]. fevereiro de 2007 [citado 27 de julho de 2022];17(1):13–6. Disponível em: [https://journals.lww.com/psychgenetics/Abstract/2007/02000/The\\_Leu72Met\\_polymorphism\\_of\\_the\\_ghrelin\\_gene\\_is.7.aspx](https://journals.lww.com/psychgenetics/Abstract/2007/02000/The_Leu72Met_polymorphism_of_the_ghrelin_gene_is.7.aspx)
50. Luperini BCO, Almeida DC, Porto MP, Marcondes JPC, Prado RP, Rasera I, et al. Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [Internet]. 1º de junho de 2015 [citado 28 de julho de 2022];776:111–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510715000159>
51. Novais PFS, Crisp AH, Leandro-Merhi VA, Cintra RMG, Rasera Jr. I, Oliveira MRM de. Genetic polymorphisms are not associated with energy intake 1 year after Roux-en-Y gastric

bypass in women. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* [Internet]. [citado 1º de agosto de 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jhn.12984>

52. NCBI. L. Phan, Y. Jin, H. Zhang, W. Qiang, E. Shekhtman, D. Shao, D. Revoe, R. Villamarin, E. Ivanchenko, M. Kimura, ZY Wang, L. Hao, N. Sharopova, M. Bihan, A. Sturcke, M. Lee, N. Popova, W. Wu, C. Bastiani, M. Ward, JB Holmes, V. Lyoshin, K. Kaur, E. Moyer, M. Feolo e BL Kattman. "ALFA: Agregador de Frequência de Alelos." Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, 10 de março de 2020

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os genes que apresentam envolvimento no controle hipotalâmico da ingestão alimentar e balanço energético estão sendo cada vez mais sendo investigados. Este estudo buscou relações entre os polimorfismos *GHRL* rs696217 e *GHSR* rs572169 e as sensações de fome e saciedade.

A presença do alelo de risco (T) no *GHRL* rs696217 ocorreu em 2,8% das mulheres com obesidade mórbida. As mulheres com o polimorfismo apresentaram maior ingestão de lipídios e uma menor ingestão glicídica, porém não houve diferenças nas variáveis antropométricas, glicemia e lipemia, quando comparadas com àquelas sem o polimorfismo. A grelina circulante não diferiu entre genótipos, porém mulheres sem polimorfismo (GG) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu em GT, o que pode justificar a menor saciedade e plenitude gástrica nos tempos pós-prandiais em GT, comparado a GG.

Quanto a presença do alelo de risco (T) do polimorfismo rs572169 do gene *GHSR*, foi de 17,0% das mulheres com obesidade mórbida. A grelina circulante também não diferiu entre genótipos, porém mulheres sem polimorfismo (CC) apresentaram redução da grelina pós-prandial, o que não ocorreu em CT. Não houve diferença no consumo alimentar entre genótipos e a saciedade foi superior em CC apenas 60 minutos após a refeição teste.

Sugere-se que mais estudos sejam conduzidos, com número amostral superior e que sejam investigados os mecanismos moleculares que estas variantes podem ocasionar quando associadas à intervenção nutricional. Recomenda-se atenção principalmente com o polimorfismo rs572169 do *GHSR*, devido à ausência de estudos com mulheres com obesidade grave e devido ao fato de encontrarmos maior frequência da variante estudada em nossa população, quando comparada com o polimorfismo rs696217 do gene *GHRL*.

## 8 PRODUTO TÉCNICO

Também como resultado da dissertação, organizamos um evento (simpósio) tratando do tema “obesidade”. O produto técnico escolhido (organização de evento) visa trazer aos profissionais e estudantes da área de Nutrição uma atualização do que há de novo no tratamento da obesidade, com foco nas particularidades da etiologia e tratamento dietético.

Como discente do Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica, participei de todas etapas do evento, como idealização, sugestão de temas, nomeação e convite aos palestrantes. Também fui responsável pelos contatos, divulgação, inscrições e apoio durante a realização do mesmo.

O evento ocorreu no formato remoto, em 26 de março de 2022, sendo transmitido pelo canal youtube (<https://www.youtube.com/watch?v=sY3SZZLY6-w&t=19110s>) do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ. A programação do evento encontra-se abaixo:

### **Simpósio – Obesidade: atualidades no olhar da Nutrição**

8h30-9h – **Boas vindas e abertura.** Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Rosado, INJC e Nutr. Caroline Ruffo

9h-9h40 – **Conferência Inicial** – Panorama da Obesidade. Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Rosado

10h-11h – **Mesa redonda:**

- Frequência Alimentar – Msc. Érika Duarte

- Jejum Intermitente – Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Silvia Pereira

- Ciclo Circadiano – Nutr. Luciana Sarmiento

Moderadora: Nutr. Caroline Ruffo

11h-12h – **Conferência 2** – Aspectos neuroendócrinos e neuroquímicos do comportamento alimentar – Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ana Carolina Rego

12h-13h – Almoço

13h-14h – **Conferência 3** – Particularidades da avaliação nutricional e metabólica na obesidade – Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Chaia

14h-15h – **Conferência 4** – Abordagem nutricional no pós operatório bariátrico tardio e cirurgia reparadora – Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Mattos

15h-16h – **Conferência 5** – Microbiota Intestinal na prática clínica – Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Louise

Crovesy

16h – **Encerramento**

**Certificado digital**

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 /ABESO - **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. – 4.ed. - São Paulo, SP.

ABDALLA, M. M. I. Central and peripheral control of food intake. **Endocrine Regulations**, v. 51, n. 1, p. 52–70, 1 jan. 2017.

AL MASSADI, O. *et al.* Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. **Trends in Neurosciences**, v. 40, n. 3, p. 167–180, mar. 2017.

AL MASSADI, O. *et al.* Ghrelin and food reward. **Neuropharmacology**, v. 148, p. 131–138, abr. 2019.

ALBUQUERQUE, D. *et al.* The contribution of genetics and environment to obesity. **British Medical Bulletin**, v. 123, n. 1, p. 159–173, 1 set. 2017.

ASAKAWA, A. *et al.* Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. **Gastroenterology**, v. 120, n. 2, p. 337–345, 1 fev. 2001.

BAESSLER, A. *et al.* Genetic Linkage and Association of the Growth Hormone Secretagogue Receptor (Ghrelin Receptor) Gene in Human Obesity. **Diabetes**, v. 54, n. 1, p. 259–267, 1 jan. 2005.

BECER, E.; ERGOREN, M. Dual Effect of the GHRL Gene Variant in the Molecular Pathogenesis of Obesity. **Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG**, v. 24, n. 1, p. 27–34, 27 jul. 2021.

BRASIL. Vigitel Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2013. 136p.

\_\_\_\_\_. Vigitel Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2016.

\_\_\_\_\_. Vigitel Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília:

**Ministério da Saúde**, 2018.

\_\_\_\_\_. *Vigitel Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde*. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2021.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca do sobrepeso e da obesidade**. 2017.

\_\_\_\_\_. Associação Brasileira Síndrome de Prader-Willi. **Guia básico da Síndrome de Prader-Willi para médicos e demais profissionais da saúde**. São Paulo, 2016

\_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde**. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Orlistat para redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Dezembro/2019.

\_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde**. Portal da Secretaria de Atenção Primária a Saúde. Disponível em: <<https://aps.saude.gov.br/noticia/10137>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

\_\_\_\_\_. **Ministério da Saúde**. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2013 mar 20; Seção 1:23.

BOGUSZEWSKI, C. L.; PAZ-FILHO, G.; VELLOSO, L. A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. **Endokrynologia Polska**, v. 61, n. 2, p. 194–206, abr. 2010.

CASAS-AGUSTENCH, P. *et al.* Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 28, n. 1, p. 39–45, fev. 2009.

CUPPARI, L., *et al.* Obesidade e Síndrome Metabólica. *In*: CUPPARI, Lilian. **Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis**. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2009. cap: 3. p: 71-138. ISBN 978-85-204-5220-2

CUI, H.; LÓPEZ, M.; RAHMOUNI, K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 6, p. 338–351, jun. 2017.

CUMMINGS, D. E.; OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 13–23, jan. 2007.

DA FONSECA, A. C. P. *et al.* The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. **Diabetes**,

**Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 12, p. 667–684, 23 maio 2019.  
DERAM, S.; VILLARES, S. M. F. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 129–138, mar. 2009.

DELHANTY, P. J.; NEGGERS, S. J.; LELY, A. J. VAN DER. Des-Acyl Ghrelin: A Metabolically Active Peptide. **The Ghrelin System**, v. 25, p. 112–121, 2013.

DIAS, P. C. *et al.* Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 7, 2017.

DRUCE, M. R. *et al.* Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 9, p. 1130–1136, set. 2005.

EBBERT, J. O.; ELRASHIDI, M. Y.; JENSEN, M. D. Managing Overweight and Obesity in Adults to Reduce Cardiovascular Disease Risk. **Current atherosclerosis reports**, v. 16, n. 10, p. 445, out. 2014.

ENGLISH, P. J. *et al.* Food Fails to Suppress Ghrelin Levels in Obese Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 6, p. 2984–2984, jun. 2002.

FERGUSON, L. R. Nutrigenomics: Integrating Genomic Approaches into Nutrition Research. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 10, n. 2, p. 101–108, mar. 2006.

FALUD, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v.109, n.1, p.1-90, 2017.

FAO/WHO/UNU. **Human energy requirements**. Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Roma, 2001. Disponível em: <http://www.fao.org/3/ay5686e.pdf>. Acesso em 16 de janeiro de 2015.

FLEGAL, K. M. *et al.* Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71–82, 2 jan. 2013.

FREITAS, S.; LOPES, C.S.; COUTINHO, W. *et al.* **Tradução e adaptação para o português de Escala de Compulsão Alimentar Periódica**. Revista Brasileira de Psiquiatria. v.23, n.4, p.215-220, 2001.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, jun. 1972.

FREIRE, L. G. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA. p. 65, [s.d.].

FLINT, A.; RABEN, A.; BLUNDELL, J.E. *et al.* Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. **International Journal of Obesity**. v.24, n.1, p.38-48, 2000.

GARCIA, E. A. *et al.* Ghrelin Receptor Gene Polymorphisms and Body Size in Children and Adults. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 4158–4161, 1 out. 2008.

GENBANK. **Receptor do secretagogo do hormônio de crescimento GHSR [Homo sapiens humano)] Gene - NCBI**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2693>>. Acesso em: 22 dez. 2021.

GIBSON R.S. **Principles of nutritional dynamic**. New York: Oxford, p.691, 1990

GJESING, A. P. *et al.* Family and Population-Based Studies of Variation within the Ghrelin Receptor Locus in Relation to Measures of Obesity. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 9 abr. 2010.

GOLDEN, A.; KESSLER, C. Obesity and genetics. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 32, n. 7, p. 493–496, jul. 2020.

GOODARZI, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 223–236, mar. 2018.

GOOSSENS, G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. **Obesity Facts**, v. 10, n. 3, p. 207–215, jul. 2017.

GUEDES, E., *et al.* Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica. **Projeto Diretrizes**. 2005.

GUEORGUIEV, M. *et al.* Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 17, n. 4, p. 745–754, abr. 2009.

HALL, K. D.; GUO, J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. **Gastroenterology**, v. 152, n. 7, p. 1718- 1727.e3, maio 2017.

HALPERN, Z. S. C.; RODRIGUES, M. D. B.; COSTA, R. F. DA. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 4, p. 150–153, 2004.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy Balance and Obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126–132, 3 jul. 2012.

- HARDY, G. H. Mendelian proportions in a mixed population. **Science**, v. 28, n. 706, p. 49–50, 10 jul. 1908.
- HEPPNER, K. M. *et al.* Acylation Type Determines Ghrelin's Effects on Energy Homeostasis in Rodents. **Endocrinology**, v. 153, n. 10, p. 4687–4695, out. 2012.
- HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254–266, 19 jan. 2017.
- HWAUNG, P. *et al.* Obesity Tissue: Composition, Energy Expenditure, and Energy Content in Adult Humans. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 27, n. 9, p. 1472–1481, set. 2019.
- IMAIZUMI, T. *et al.* Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 12, n. 1, p. 39–48, jan. 2018.
- KHATIB, M. N. *et al.* Ghrelin O Acyl Transferase (GOAT) as a Novel Metabolic Regulatory Enzyme. **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, v. 9, n. 2, p. LE01–LE05, fev. 2015.
- KIRCHNER, H. *et al.* GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. **Nature medicine**, v. 15, n. 7, p. 741–745, jul. 2009.
- KLATSKY, A. L. *et al.* Body Mass Index and Mortality in a Very Large Cohort: Is It Really Healthier to Be Overweight? **The Permanente Journal**, v. 21, 29 jun. 2017.
- KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 8, n. 1, p. 21–34, jan. 2007.
- KOJIMA, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, n. 6762, p. 656–660, dez. 1999.
- KOSTNER, G.M.; AVOGARRO, P.; BON, G.B. *et al.* Determination of high-density lipoproteins screening methods compared. **Clinical Chemistry**. v.25, p.939-942, 1979.
- KURIYAN, R. Body composition techniques. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 148, n. 5, p. 648–658, nov. 2018.
- LEIDY, H. J. *et al.* Circulating Ghrelin Is Sensitive to Changes in Body Weight during a Diet and Exercise Program in Normal-Weight Young Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2659–2664, 1 jun. 2004.
- LESKELÄ, P. *et al.* Fasting plasma total ghrelin concentrations in monozygotic twins

discordant for obesity. **Metabolism**, v. 58, n. 2, p. 174–179, fev. 2009.

LIMA, M. **Estratégias para tratamento farmacológico da obesidade no Brasil: Revisão sistemática de literatura para análise econômica sob perspectiva privada**. Mestrado em Nutrição Humana Aplicada—São Paulo: Universidade de São Paulo, 31 jan. 2018.

LOOS, R. J. The genetics of adiposity. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 50, p. 86–95, jun. 2018.

LOTT, J.A.; TURNER, K. Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. **Clinical Chemistry**. v.21, p.1754-1760, 1975.

LOKTIONOV, A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, n. 8, p. 426–451, ago. 2003.

MANCINI, M. Tratado de obesidade. 2º edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2015.

MANCINI, M. C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 6, p. 584–608, dez. 2001.

MANCINI, M.C. *et al.* Tratado de obesidade. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

MARTINS, A. P. B. É preciso tratar a obesidade como um problema de saúde pública. **RAE-Revista de Administração de Empresas**, v. 58, n. 3, p. 337–341, 28 maio 2018.

MARTINZ, A, 2009. **Fatores orexígenos e anorexígenos, composição corporal e taxa metabólica de repouso em adolescentes obesos: efeitos do tratamento multidisciplinar de longo prazo**. Tese, Curso de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo SP, Brasil.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física Saúde**. v.6, n.2, p.5-12, 2001

MCGOWAN, M.W.; ARTISS, J.; STRANDBERGH, D.R. *et al.* A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clinical Chemistry**, v.29, p.538-542, 1983

MELDRUM, D. R.; MORRIS, M. A.; GAMBONE, J. C. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 833–839, abr. 2017.

MONTELEONE, P. *et al.* Differential Responses of Circulating Ghrelin to High-Fat or High-Carbohydrate Meal in Healthy Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5510–5514, 1 nov. 2003.

- MONTELEONE, P. *et al.* Enhanced ghrelin secretion in the cephalic phase of food ingestion in women with bulimia nervosa. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 2, p. 284–288, fev. 2010.
- MUHAMMAD, H. F. L. Obesity as the Sequel of Childhood Stunting: Ghrelin and GHSR Gene Polymorphism Explained. **Acta Medica Indonesiana**, v. 50, n. 2, p. 159, 26 jun. 2018.
- MÜLLER, T. D. *et al.* Ghrelin. **Molecular Metabolism**, v. 4, n. 6, p. 437–460, 21 mar. 2015.
- OUSSAADA, S. M. *et al.* The pathogenesis of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 26–36, mar. 2019.
- PAIM, M. B.; KOVALESKI, D. F. Análise das diretrizes brasileiras de obesidade: patologização do corpo gordo, abordagem focada na perda de peso e gordofobia. **Saúde e Sociedade**, v. 29, n. 1, p. e190227, 2020.
- PEREIRA, J. A. DA S.; DA SILVA, F. C.; DE MORAES-VIEIRA, P. M. M. The Impact of Ghrelin in Metabolic Diseases: An Immune Perspective. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 4527980, 2017.
- PERELLO, M.; DICKSON, S. L. Ghrelin Signalling on Food Reward: A Salient Link Between the Gut and the Mesolimbic System. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 27, n. 6, p. 424–434, jun. 2015.
- PRENTICE, A. M. The emerging epidemic of obesity in developing countries. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 1, p. 93–99, fev. 2006.
- RABACOW, F. M.; AZEREDO, C. M.; REZENDE, L. F. M. Deaths Attributable to High Body Mass in Brazil. **Preventing Chronic Disease**, v. 16, p. 190143, 17 out. 2019.
- REIS, N., CALIXTO-LIMA, L. Alterações do Peso Corporal: Desnutrição e Obesidade. *In*: REIS, Nelzir Trindade; Calixto-Lima, Larissa. **Nutrição Clínica – Bases Para Prescrição**. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. cap 19, p. 281. ISBN 978-85-64956-83-4.
- RICHMOND, W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. **Clinical Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 1350–1356, dez. 1973.
- ROBERTS, S. B. Abnormalities of energy expenditure and the development of obesity. **Obesity Research**, v. 3 Suppl 2, p. 155s–163s, set. 1995.
- RODRIGUES, A. M.; SUP LICY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 4, p. 398–409, ago. 2003.
- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da

- obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 1, p. 85–91, fev. 2006.
- SAMPAIO, L. R. *et al.* **Inquérito Alimentar**, In: **Sampaio, L.R. Avaliação Nutricional**. EDUFBA: 2012. 106-107.
- SAINSBURY, A.; COONEY, G. J.; HERZOG, H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 16, n. 4, p. 623–637, dez. 2002.
- SANDOVAL, D.; COTA, D.; SEELEY, R. J. The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. **Annual Review of Physiology**, v. 70, p. 513–535, 2008.
- SAZONOV, E. S.; SCHUCKERS, S. The energetics of obesity: a review: monitoring energy intake and energy expenditure in humans. **IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society**, v. 29, n. 1, p. 31–35, fev. 2010.
- SERRA-MAJEM, L.; BAUTISTA-CASTAÑO, I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. **Nutricion Hospitalaria**, v. 28 Suppl 5, p. 32–43, set. 2013.
- SIMOPOULOS, A. P. Genetic variation and nutrition. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 84, p. 118–140, 1999.
- SCHWARTZ, M. W. *et al.* Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661–671, 6 abr. 2000.
- STAGI, S. *et al.* New Thoughts on Pediatric Genetic Obesity: Pathogenesis, Clinical Characteristics and Treatment Approach. In: GORDELADZE, J. O. (Ed.). **Adiposity - Omics and Molecular Understanding**. [s.l.] InTech, 2017.
- SEONG, J. *et al.* Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n, p. 383–392, maio 2019.. 5
- SMITH, R. G. *et al.* Peptidomimetic Regulation of Growth Hormone Secretion. **Endocrine Reviews**, v. 18, n. 5, p. 621–645, 1 out. 1997.
- SOUZA, S. DE A. *et al.* Obesidade adulta nas nações: uma análise via modelos de regressão beta. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 8, 20 ago. 2018.
- STUNKARD, A. J.; FOCH, T. T.; HRUBEC, Z. A twin study of human obesity. **JAMA**, v. 256, n. 1, p. 51–54, 4 jul. 1986a.
- STUNKARD, A. J. *et al.* An adoption study of human obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 4, p. 193–198, 23 jan. 1986b.

- TAMBOLI, R. A. *et al.* Metabolic responses to exogenous ghrelin in obesity and early after Roux-en-Y gastric bypass in humans. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 19, n. 9, p. 1267–1275, set. 2017.
- TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. DE O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. v. 20, n. 3, p. 359–366, [s.d.].
- T. DE BARROS, C. *et al.* Cachexia: Pathophysiology and Ghrelin Liposomes for Nose-to-Brain Delivery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 5974, 19 ago. 2020.
- VAN DE SANDE-LEE, S.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 6, p. 341–350, ago. 2012.
- VERDICH, C. *et al.* The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 8, p. 1206–1214, ago. 2001.
- UKKOLA, O. *et al.* RAPID COMMUNICATIONS: Mutations in the Preproghrelin/Ghrelin Gene Associated with Obesity in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 8, p. 3996–3999, 1 ago. 2001.
- UKKOLA, O. *et al.* Role of Ghrelin Polymorphisms in Obesity Based on Three Different Studies. **Obesity Research**, v. 10, n. 8, p. 782–791, ago. 2002.
- ZAVARELLA, S. *et al.* A new variation in the promoter region, the –604 C>T, and the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene are associated with protection to insulin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 4, p. 663–668, abr. 2008.
- ZHAO, T.-J. *et al.* Ghrelin secretion stimulated by  $\beta$ 1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 36, p. 15868–15873, 7 set. 2010.
- ZIGMAN, J. M.; BOURET, S. G.; ANDREWS, Z. B. Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 54–63, jan. 2016.
- WYNNE, K. *et al.* Appetite control. **The Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 2, p. 291–318, fev. 2005
- WOODS, S. C. *et al.* Signals that regulate food intake and energy homeostasis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 280, n. 5368, p. 1378–1383, 29 maio 1998.
- WORTLEY, K. E. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 12, p. 3573–3578, 1 dez. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO remains firmly committed to the principles set out in the preamble to the Constitution?** 2020.

\_\_\_\_\_. **Global status report on non-communicable diseases 2010:** description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. 2010.

\_\_\_\_\_. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio.**, 2011. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf)>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.

\_\_\_\_\_. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: 2000. WHO Technical Report Series, 894.

\_\_\_\_\_. **World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, 2018a .**

\_\_\_\_\_. Health Promotion – Health Cities. **The Background to healthy cities.** 1986.

\_\_\_\_\_. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. **Report FAO/WHO Expert Consultation.** Geneva: World Health Organization; 2003. (WHO Technical Report Series).

\_\_\_\_\_. Library Cataloguing in Publication Data. **The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response.** Copenhagen, Denmark. ISBN 978 92 890 1408 3 2007

\_\_\_\_\_. **Health Diet.** [S. l.], 29 abr. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> Acessado em 22 de setembro de 2020.

\_\_\_\_\_. **Obesity and Overweight.** [S.l.] 01 abr. 2020b. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acessado em 22 de setembro de 2020.

\_\_\_\_\_. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization. 894:ixii,1-253, 2000.

YANAGI, S. *et al.* The Homeostatic Force of Ghrelin. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 4, p. 786–804, 3 abr. 2018.

YIN, Y.; LI, Y.; ZHANG, W. The Growth Hormone Secretagogue Receptor: Its Intracellular Signaling and Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 4837–4855, 19 mar. 2014.

## 10 ANEXOS

### Anexo 1: Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF

<p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO (HUCFF/ UFRJ)</p> 
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>
<b>Título da Pesquisa:</b> Associação entre a alteração do gene FTO com o hormônio grelina e o consumo alimentar de obesos
<b>Pesquisador:</b> Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno
<b>Área Temática:</b>
<b>Versão:</b> 2
<b>CAAE:</b> 31573114.1.0000.5257
<b>Instituição Proponente:</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
<b>Patrocinador Principal:</b> FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
<b>DADOS DO PARECER</b>
<b>Número do Parecer:</b> 845.537
<b>Data da Relatoria:</b> 25/09/2014
<b>Apresentação do Projeto:</b> Protocolo 116-14 do grupo III. Respostas recebidas em 24.7.2014.
<b>Objetivo da Pesquisa:</b> ver parecer consubstanciado número 762617, emitido em 24/08/2014
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b> ver parecer consubstanciado número 762617, emitido em 24/08/2014
<b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b> ver parecer consubstanciado número 762617, emitido em 24/08/2014
<b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b> ver parecer consubstanciado número 762617, emitido em 24/08/2014
<b>Recomendações:</b> Nenhuma
<b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> Sobre o TCLE:

1- Termos técnicos e de difícil compreensão, como por exemplo <-polimorfismo, gene FTO,

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.uff.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 045.537

grelina plasmática, rs9939609, >> devem ser evitados e substituídos por termos acessíveis para o público alvo da

pesquisa. Solicita-se adequação;

Primeira resposta: Os termos foram revistos e adequados em linguagem mais popular. Afirmções que pudessem confundir o voluntário do estudo foram excluídas ou modificadas. Informações referentes a divulgação dos resultados e as garantias de liberdade de participação no referido estudo foram adicionadas ao TCLE. Os telefones do CEP foram corrigidos. O TCLE encontra-se anexado no site.

Análise: Pendência não atendida. Exemplo de termos de difícil compreensão: <<gerar subsídios para modificações nas prescrições dietéticas objetivando redução da secreção e, ou, sensibilidade ao hormônio para controle da ingestão energética.>>

Primeira análise: Pendência não atendida.

Segunda resposta: Os termos foram revistos e adequados em linguagem mais popular. O TCLE atualizado e com as devidas correções encontra-se anexado no site.

Segunda análise: Pendência atendida.

3- Não constam no TCLE as justificativas da pesquisa; declaração que resultados serão tomados públicos; além das garantias de liberdade de se recusar a participar do estudo, de assistência, ressarcimento, indenização e de confidencialidade. Solicita-se adequação;

Resposta: Os termos foram revistos e adequados em linguagem mais popular. Afirmções que pudessem confundir o voluntário do estudo foram excluídas ou modificadas. Informações referentes a divulgação dos resultados e as garantias de liberdade de participação no referido estudo foram adicionadas ao TCLE. Os telefones do CEP foram corrigidos. O TCLE encontra-se anexado no site.

Resposta: Os termos foram revistos e adequados em linguagem mais popular. Afirmções que pudessem confundir o voluntário do estudo foram excluídas ou modificadas. Informações referentes a divulgação dos resultados e as garantias de liberdade de participação no referido estudo foram adicionadas ao TCLE. Os telefones do CEP foram corrigidos. O TCLE encontra-se anexado no site.

Análise: Garantias de direito à ressarcimento e indenização e de confidencialidade não foram

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Bela Vista 010-48  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 045.537

Incluídas. Pendência não atendida

Segunda Resposta: A frase foi inserida no TCLE que está atualizado e anexado no site.

Segunda análise: Pendência atendida.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

1. De acordo com o Item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 26 de Outubro de 2014

---

Assinado por:  
Carlos Alberto Guimarães  
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Bela Vista-48  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

## Anexo 2: Registro no Sistema *Clinical Trial*

### **ClinicalTrials.gov PRS** Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**  
Last Update: 11/03/2015 16:32

ClinicalTrials.gov ID: NCT02598037

#### Study Identification

Unique Protocol ID: 31573114.1.0000.6257

Brief Title: Association Between the Change of the FTO Gene With Hormones and Food Consumption of Obese

Official Title: Association Between the Change of the FTO Gene With the Hormones Ghrelin and Leptin and Food Consumption of Obese

Secondary IDs:

#### Study Status

Record Verification: November 2015

Overall Status: Recruiting

Study Start: September 2014

Primary Completion: November 2016 [Anticipated]

Study Completion: March 2018 [Anticipated]

#### Sponsor/Collaborators

Sponsor: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Responsible Party: Principal Investigator  
Investigator: Fernanda Cristina Carvalho Mattor Magno [Inagno]  
Official Title: MSc  
Affiliation: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Collaborators:

#### Oversight

FDA Regulated?: No

IND/IDE Protocol?: No

Review Board: Approval Status: Approved

Approval Number: 846.637  
Board Name: Research Ethics Committee of University Hospital Clementino Fraga Filho  
Board Affiliation: University Hospital Clementino Fraga Filho  
Phone: 65 21 3938-2480  
Email: cep@hucff.ufrj.br

Data Monitoring?: No

Oversight Authorities: Brazil: National Committee of Ethics in Research

## Study Description

**Brief Summary:** Obesity is considered one of the most troubling chronic diseases for public health because of its rapid growth in the population. Many are the causal factors of this epidemic, and in recent years studies suggest the involvement of genetic factors in the etiology of obesity as a risk factor for its development. Polymorphism of the FTO gene is being studied in the past eight years and has been indicated as a predictor of obesity in the population, as well as associations in food intake, raising the possibility of influence in the regulation of hunger and satiety. Accordingly, researchers observed changes in levels of postprandial leptin and ghrelin, which can promote appetite and change the quantity and quality of food intake in subjects with the polymorphism FTO.

**Detailed Description:** Obesity is a chronic disease with high growth in the world population, as well as being a risk factor for the development of other chronic diseases. Additionally, it is known that it is a multifactorial disease and polygenic, making it difficult to control. It is also recognized that some environmental factors, with emphasis on diet, can modulate the expression of certain genes and may help control obesity.

In recent decades, researchers from several countries has been devoted to studies that aim to propose alternatives for the treatment of obesity, emphasizing the regulation of energy balance and changes in lifestyle (diet and exercise), and try to clarify the reason some individuals more susceptible to these factors than other, favoring the body weight gain. These differences may be explained in part, by genetic factors.

The FTO gene has been considered a strong candidate gene for obesity because of its relation to the secretion of ghrelin, an important orexigenic hormone involved in the regulation of food intake, which could open new perspectives for studies of gene-environment interactions in obesity.

Considering the significant increase of obesity in the world population, it is understood that studies assessing environmental factors - particularly diet - and genes and genetic variants associated with obesity - may represent a major breakthrough in understanding the development of this disease, providing tools to propose possible changes in current dietary prescriptions for this population.

Also highlighted the lack of studies on the subject, which makes this proposal is innovative and unprecedented as it aims to evaluate the relationship between the FTO gene polymorphism with ghrelin secretion and food intake in obese.

It is suggested that obese individuals with a polymorphism in the FTO gene present higher serum concentrations of basal ghrelin and postprandial (after-fat meal), and the usual food intake, as well as the postprandial appetite, are associated with the concentrations: basal and postprandial ghrelin, respectively. These results may generate data for changes in dietary prescriptions aimed at reducing the secretion and, or sensitivity to the hormone to control energy intake, whereas the individual's genotype can not be changed voluntarily in the current state of the art.

## Conditions

**Conditions:** Obesity

**Keywords:** Obesity  
Polymorphism  
Hormones

## Study Design

**Study Type:** Interventional  
**Primary Purpose:** Screening  
**Study Phase:** N/A  
**Intervention Model:** Single Group Assignment  
**Number of Arms:** 1  
**Masking:** Open Label  
**Allocation:** N/A  
**Endpoint:** N/A  
**Classification:**  
**Enrollment:** 78 [Anticipated]

## Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
FTO gene polymorphism test meal after fasting for 12 hours	<b>Dietary Supplement:</b> Test meal The test meal will contain the following features: 80% carbohydrate, 20% protein and 30% of total fat, and will be administered after drawing blood fasting for 12 hours.

## Outcome Measures

### Primary Outcome Measure:

1. Number of patients with or without polymorphism in the FTO gene as determined by PCR.  
[Time Frame: Three hours after the test meal] [Safety Issue: No]

### Secondary Outcome Measure:

2. Number of Participants With Abnormal Laboratory Values for ghrelin and leptin hormones.  
[Time Frame: Three hours after the test meal] [Safety Issue: No]

## Eligibility

**Minimum Age:** 20 Years  
**Maximum Age:** 60 Years  
**Gender:** Female  
**Accepts Healthy Volunteers?:** No

### Criteria: Inclusion Criteria:

- Adult women with grade 3 obesity.

### Exclusion Criteria:

- Pregnant women, teenagers, elderly, use of corticosteroids, medicines for weight loss, bariatric surgery and affected by chronic diseases, such as hyperthyroidism or

hypothyroidism, nephropathy, neuropathy, and inflammatory bowel disease. Also excluded are volunteers who do not fulfill all stages of the study.

### Contacts/Locations

Central Contact: Fernanda CM Magno, MSc  
Telephone: 55 21 986880838  
Email: femandamattos.nut@gmail.com

Central Contact: Eliane L Rosado, PhD  
Backup: Telephone: 55 21 2662-6601  
Email: elianerosado@nutricao.ufjf.br

Study Officials: Fernanda CM Magno, MSc  
Study Principal Investigator  
Federal University of Rio de Janeiro

Locations: Brazil  
Federal University of Rio de Janeiro - CCS  
[Recruiting]  
Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, 21041-800  
Contact: Fernanda CM Magno, MSc 55 21 98688-0838  
femandamattos.nut@gmail.com  
Contact: Eliane L Rosado, PhD 55 21 2662-6601 elianerosado@nutricao.ufjf.br

### References

- Citations: Brennan IM, Luscombe-Marsh ND, Selmon RV, Otto B, Horowitz M, Wishart JM, Feinle-Bisset C. Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Jul;303(1):G129-40. doi: 10.1152/ajpgi.00475.2011. Epub 2012 May 3. PubMed 22566143
- Deram S, Villares SM. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):129-38. Review. PubMed 19466204
- Druce MR, When AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small G, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1130-6. PubMed 16917842
- Erdmann J, Töpsch R, Lipp F, Gussmann P, Schusdziars V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):3045-54. PubMed 16161097
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KM, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(6826):889-94. Epub 2007 Apr 12. PubMed 17434869

Haupt A, Thamer C, Staiger H, Tschritter O, Kirchhoff K, Machicao F, Häring HU, Stefan N, Fritsche A. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Apr;117(4):194-7. doi: 10.1055/s-0028-1087176. Epub 2008 Dec 3. PubMed 19053021

Karra E, O'Dall OG, Choudhury AJ, Youssef A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelejan C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, Rüther UU, Brüning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3639-51. doi: 10.1172/JCI64403. Epub 2013 Jul 16. PubMed 23867619

Loos RJ, Bouchard C. Obesity--is it a genetic disorder? *J Intern Med*. 2003 Nov;254(5):401-26. Review. PubMed 14535962

Chen LP, Thomas EK, Hu SL, Hellström I, Hellström KE. Human papillomavirus type 16 nucleoprotein E7 is a tumor rejection antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jan 1;88(1):110-4. PubMed 1846033

Links: URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/obesity-evidence-review.pdf>  
Description MANAGING OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS: SYSTEMATIC EVIDENCE REVIEW FROM THE OBESITY EXPERT PANEL, 2013

### Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Eclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
 INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO  
 DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde

#### Dados de identificação

Título do projeto: Influência dos polimorfismos dos genes FTO e MC4R nas sensações de fome/saciedade; concentrações plasmáticas de grelina, leptina, IL6 e TNF $\alpha$ ; comportamento e consumo alimentar em mulheres com obesidade mórbida.

Pesquisador Responsável: Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno

Instituição a que pertence o Pesquisador responsável: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Telefones para contato: (21) 98688-0838 (Fernanda), (21) 98105-4499 (Eliane), (21) 99115-2141 (Helena), (21) 3938-6601 (Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ).

Nome do Voluntário:

Idade: \_\_\_\_\_ anos

R.G. \_\_\_\_\_

#### Termo de Esclarecimento

O (a) Sr (a). está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Associação entre a alteração de um gene relacionado com a obesidade, um hormônio relacionado com a sensação de fome (grelina) e consumo alimentar de obesos”, de responsabilidade das pesquisadoras Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno, Helena Chrispim Guaraná e Eliane Lopes Rosado. O estudo tem como objetivo avaliar a associação entre a alteração deste gene com o hormônio grelina e o consumo alimentar de obesos.

Justifica esta pesquisa, considerando o aumento expressivo da obesidade na população mundial, entende-se que estudos que avaliem fatores ambientais - particularmente a dieta - e genes e suas alterações associados com a obesidade – possam representar um grande avanço no

entendimento do desenvolvimento desta doença, propiciando instrumentos para propor possíveis mudanças nas atuais prescrições dietéticas para esta população.

Os resultados obtidos nesta pesquisa poderão gerar informações importantes para modificações nas prescrições dietéticas objetivando redução da secreção do hormônio grelina (hormônio da fome) e, ou, melhorando a sensibilidade ao hormônio para controle da ingestão energética.

O (a) Sr (a). deverá inicialmente comparecer ao Grupo de Resgate a Autoestima e Cidadania do Obeso (GRACO) para a coleta de dados referente a este estudo. Será necessário responder a um questionário de informações gerais e sobre alimentação e serão feitas orientações referentes ao preenchimento do registro alimentar de 3 dias.

No segundo encontro, o (a) Sr (a). deverá chegar ao Laboratório de Análises Clínicas (LACFAR) da Faculdade de Farmácia na UFRJ em jejum de doze horas, trazendo o registro alimentar preenchido. O Sr (a). irá repousar durante dez minutos.

Em seguida, será feita avaliação do peso e da quantidade de gordura do corpo, e coleta de sangue (15 mL, o que corresponde a 3 tubos de 5 mL) para avaliação de glicose, insulina, gordura no sangue, hormônio grelina e o gene da obesidade. O sangue será utilizado apenas para esta pesquisa e será coletado na sua veia do antebraço, por pessoal devidamente treinado com higiene, seguindo todas as normas de segurança, utilizando material descartável. O sangue que não for utilizado (sobrar) será descartado (jogado fora).

Após a coleta de sangue, o (a) Sr (a). será encaminhado para o Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) do Instituto de Nutrição da UFRJ onde receberá uma refeição teste. Após a refeição o (a) Sr (a). preencherá uma escala 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a refeição. Ao final, o (a) Sr (a). será encaminhado ao LACFAR para a segunda coleta de sangue.

No momento da coleta de sangue poderá haver leve ardência decorrente da punção da pele, o que é comum em qualquer coleta de sangue. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto, como presença de hematoma local, que desaparece em poucos dias. Os equipamentos e materiais usados para a coleta de sangue serão descartáveis. As medidas de gordura do corpo não causarão desconforto.

Os resultados da pesquisa serão fornecidos somente no final do estudo, quando o (a) Sr (a). será orientado nutricionalmente para ajudar no seu tratamento, baseando-se nos resultados obtidos no estudo e em recomendações já estabelecidas sobre a alimentação saudável.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) Sr (a). terá acesso ao profissional responsável que poderá ser encontrado nos telefones: (21) 3938-6601 (Instituto de Nutrição Josué de

Castro/UFRJ), (21) 998105-4499 (Dra. Eliane), (21) 98688-0838 (Nutricionista Fernanda) ou (21) 99115-2141 (Nutricionista Helena). Se o (a) Sr (a). tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) situado à Rua Professor Rodolfo Paulo Rocco, 255 - Cidade Universitária – sala 01D – 46 – 1º andar, telefone (21) 3938-2480– E-mail: cep@hucff.ufrj.br. O CEP funciona de segunda-feira a sexta-feira, de 08 horas às 15 horas.

É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Os resultados serão analisados em conjunto com os resultados dos outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum voluntário. Os resultados serão apresentados em revistas e congressos científicos.

Os resultados serão tornados públicos; além das garantias de liberdade de se recusar a participar do estudo, de assistência, ressarcimento, indenização e de confidencialidade.

Tanto os resultados de seus exames, quanto à avaliação das fichas preenchidas somente será realizada pelos pesquisadores deste estudo e pelos profissionais que estarão relacionados com seu atendimento e que estarão cuidando do (a) Sr (a)., e não será permitido que outras pessoas vejam seus resultados, garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação.

O (a) Sr (a). poderá, em qualquer momento do estudo, pedir informações e até se atualizar quanto aos resultados parciais da pesquisa.

Esta pesquisa não lhe trará despesas, ou seja, o (a) Sr (a). não pagará pelos exames e pelas demais avaliações. Também não terá remunerações relacionadas à sua participação durante e ao final do estudo.

Caso ocorra algum dano pessoal resultante do estudo o (a) Sr (a). terá direito ao atendimento pelos pesquisadores ou encaminhamento na Instituição.

#### Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com as Nutricionistas Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno e Helena Chrispim Guaraná, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de privacidade, confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a

tratamentohospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal)e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do Sujeito da Pesquisa

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

---

Nome do Pesquisador Responsável

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

**Anexo 4: Ficha de dados pessoais, socioeconômicos, história da obesidade e perfil alimentar**

**FICHA DE DADOS PESSOAIS, SOCIOECONÔMICO, HISTÓRIA DA OBESIDADE E PERFIL ALIMENTAR**

**DADOS PESSOAIS:**

Nome completo:

---

---

Sexo: ( ) F ( ) M Naturalidade (em que cidade você nasceu?) \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Telefones: ( ) \_\_\_\_\_ ou

( ) \_\_\_\_\_

Endereço completo: \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_

Complemento: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Divorciado / desquitado ( ) Separado ( ) Viúvo

( ) Casado ( ) Morando com alguém como casado.

**DADOS SOCIAIS:**

Qual é a sua escolaridade?

( ) 1º grau incompleto ( ) 1º grau completo ( ) 2º grau incompleto ( ) 2º grau completo ( ) Superior incompleto ( ) Superior completo ( ) Pós-graduando

Qual a sua profissão atual?

( ) Nenhuma ( ) Estudante ( ) Dona de casa ( ) Doméstica ( ) Autônomo

( ) professor ( ) Motorista / operário / vendedor ( ) comerciante ( )

Escriturário / secretária / técnico / afins ( ) Diretor / gerente / empresário

( ) Outra:

---

Está trabalhando no momento?

Sim, período integral  Sim, período parcial  Sim, mas em “bicos”  Não  
 Suas atividades profissionais (trabalho ou escola) são:

De Dia  De noite

Qual é a sua renda familiar? (em salários mínimos)

½ - 1  1 - 2  2 - 5  5 - 10  10 - 20  Mais que 20  Não sabe

Sua moradia é:

alugada  própria quitada  própria financiada  moro com outras pessoas

Com quem você mora? (pode marcar mais de uma opção)

pai/mãe  madrasta/padrasto  irmãos, quantos? \_\_\_\_\_()

sogro/sogra  nora/genro  filhos adultos, quantos? \_\_\_\_\_()

filhos adolescentes, quantos? \_\_\_\_\_() filhos crianças, quantos? \_\_\_\_\_

tia/ tio  avó/avô  neto/neta  amigo(s) quantos? \_\_\_\_\_() primo (s)  
 quantos? \_\_\_\_\_

marido/esposa  outros:

---

Com quantas pessoas você mora? \_\_\_

### **HISTÓRICO MÉDICO:**

**Possui plano de saúde?**  sim  não  SUS

Você atualmente tem algum problema médico (pode marcar mais de uma opção), como por exemplo:

Diabetes (açúcar no sangue)

Esteatose (gordura no fígado)  Hepatite  Cirrose

Queixas urinárias (ardência ou queimação quando urina)

Problema de estômago (azia, queimação, indigestão)  Úlcera  Gastrite

Diarreia  Constipação (prisão de ventre)

Doença cardíaca (angina, infarto do miocárdio, insuficiência)  Pressão alta

Sinusite  Asma

Hipertireoidismo  Hipotireoidismo  Anemia

- Dor de cabeça ou enxaqueca
- Doença neurológica (Parkinson, esclerose, etc...)
- Dores  Costas  Pernas  Articulações  Artrite
- Outro, especifique \_\_\_\_\_

E na sua família, alguém apresenta alguma das doenças que foram citadas acima?

- não  sim, quais?
- 

Você tem filho?

- não  sim, quantos? \_\_\_\_\_

Nasceram de parto normal ou cesárea? \_\_\_\_\_

Alguma vez você já esteve internado em hospital?

- Não  Sim. Por que motivo? \_\_\_\_\_

Você usou algum desses remédios no último mês? (pode marcar mais de uma opção)

Aspirina  Outras drogas anti-inflamatórias, analgésicas ou derivados de cortisona (celestone, decadron, meticorten, etc...)

Calmantes, ou drogas para diminuir a tensão ou nervosismo, ou para dormir (diazepam, valium, lexotan, lorax, etc...)

Medicação para depressão (trofanil, anafranil, tryptanol, etc...) Anticonvulsivante (para ataque epiléptico)

Anticoncepcional ("pílula")

Medicação para baixar a pressão arterial  Medicação para asma ou bronquite

Diuréticos (lasix, higroton, etc...)

Hormônios (puran, cynomel, levoid, etc...) Medicação para diabetes

Medicação do tipo haldol, equilid, amplitil, neozine (antipsicótico) Antibióticos

Pílulas para emagrecer ou diminuir o apetite  Outras

Especifique quais medicamentos você tomou no último mês (e o número de dias em que os tomou): \_\_\_\_\_

Você fuma atualmente?

não

sim, quantos cigarros por dia?  1 - 10 cigarros  11 - 20 cigarros  Mais que 20 cigarros

Com que idade você começou a fumar? \_\_\_\_\_ anos de idade.

fumava mas parei. Há quanto tempo?

---

Pratica atividade física? ( ) Não ( ) sim

Qual? \_\_\_\_\_ Quantas vezes na  
semana? \_\_\_\_\_ Duração? \_\_\_\_\_

Em que período do dia você costuma dormir

Quantas horas por dia você costuma dormir? \_\_\_\_\_ horas.

## HISTÓRIA DA OBESIDADE E PERFIL ALIMENTAR

Desde quando você começou a engordar?

( ) Desde bebê ( ) Entre 1 e 5 anos ( ) Entre 6 e 12 anos ( ) Adolescência ( ) Vida adulta ( )

Quando engravidei

( ) Outro:

---

Não consegue emagrecer há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Seu peso mudou nos últimos 6 meses? \_\_\_\_\_

Marque abaixo quais motivos você acha que fizeram ou fazem você ganhar peso:

( ) Maus hábitos alimentares ( ) Vida profissional ( ) gravidez ( ) Desequilíbrio  
emocional ( ) Uso de medicamentos

( ) Sedentarismo (não fazer exercício físico)

( ) Desequilíbrio hormonal ( ) Fazer menos atividade física

( ) Outros motivos \_\_\_\_\_

O que você já tentou para perder peso? (Marque mais de uma opção, se necessário)

( ) dietas da moda (de revistas, dicas de conhecidos, da televisão, etc) ( ) dietas com  
médicos/nutricionistas ( ) spa

( ) medicamentos:

---

( ) exercício físico ( ) psicoterapia ( ) acupuntura

Você ingere bebidas alcoólicas com que frequência?

( ) 1 x por semana ( ) 2 a 4 x por semana ( ) todos os dias ( ) não faço uso de bebidas

alcoólicas  esporadicamente

Como você classifica sua mastigação?

normal  lenta  rápida

Quantas vezes você come por dia?

1 2 3 4 5 6 7 8

me alimento ao longo do dia

Café da Manhã  Colação  Almoço  Lanche da Tarde

Jantar  Ceia  Lanchinhos Extras

Que tipo de alimento você prefere?

doce  salgado  tudo

Qual o horário que você sente mais fome?

manhã  tarde  noite  madrugada  dia todo

Você acorda de madrugada para comer?

não  às vezes  sempre

Onde você costuma fazer suas refeições?

casa  rua  metade em casa e metade

na rua  na casa de parente ou amigo

Você tem hábito de “beliscar” ?

não  às vezes  tempo todo

Você tem fome quanto tempo após ter ingerido uma refeição tipo almoço?

meia hora após  1 hora após  2 horas após  3 horas

após  4 horas após  5 horas após  6 horas após  7 horas

após  8 a 10 horas após  não como nada até o dia seguinte

Quantos copos de água você estima beber por dia?

1 a 2  3 a 5  5 a 10  + de 10

**DADOS ANTROPOMÉTRICOS**

Peso atual: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ m IMC atual: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> Perímetro da  
Cintura: \_\_\_\_\_ cm Perímetro do Quadril: \_\_\_\_\_ cm

**Anexo 5: Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)****ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (ECAP)**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Cada afirmativa corresponde um número de pontos de 0 a 3, abrangendo desde a ausência (“0”) até a gravidade máxima (“3”) da compulsão alimentar periódica (CAP).

Classificação:

Indivíduos com pontuação menor ou igual a 17 são considerados sem CAP; Indivíduos com pontuação entre 18 e 26 são considerados com CAP moderada; Indivíduos com pontuação maior ou igual a 27, com CAP grave.

Grade de correção da Escala de Compulsão Alimentar Periódica.															
#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16
1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0	1=0
2=0	2=1	2=1	2=0	2=1	2=1	2=2	2=1	2=1	2=1	2=1	2=1	2=0	2=1	2=1	2=1
3=1	3=2	3=3	3=0	3=2	3=3	3=3	3=2	3=2	3=2	3=2	3=2	3=2	3=2	3=2	3=2
4=3	4=3	4=3	4=2	4=3	-	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3	4=3

**Instruções**

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

#1

( ) 1. Eu não me sinto constrangido (a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo

quando estou com outras pessoas.

( ) 2. Eu me sinto preocupado (a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado (a) comigo mesmo (a).

( ) 3. Eu fico mesmo constrangido (a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado (a) comigo mesmo (a).

( ) 4. Eu me sinto muito constrangido (a) com o meu peso e, frequentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo (a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

#2

( ) 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.

( ) 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado (a) por comer demais.

( ) 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio (a) depois.

( ) 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastiga-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado (a) por ter comido demais.

#3

( ) 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.

( ) 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.

( ) 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.

( ) 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

#4

( ) 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado (a).

( ) 2. Às vezes eu como quando estou chateado (a), mas, frequentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.

( ) 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado (a), mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.

( ) 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado (a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

#5

- ( ) 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
- ( ) 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou

realmente com fome.

( ) 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.

( ) 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha “fome na boca”, em seguida eu cuspo, assim não ganharei peso.

#6

- ( ) 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo (a) depois de comer demais.
- ( ) 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo (a) depois de comer demais.

( ) 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo (a) depois de comer demais.

#7

( ) 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.

( ) 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.

( ) 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): “agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim”. Quando isto acontece, eu como ainda mais.

( ) 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo (a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”.

#8

( ) 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado

(a) depois.

( ) 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma determinada quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado (a).

( ) 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.

( ) 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado (a).

#9

( ) 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.

( ) 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.

( ) 3. Eu tenho o hábito de regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.

( ) 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de “festa” ou “morrer de fome”.

#10

( ) 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando “já chega”.

( ) 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.

( ) 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.

( ) 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

( ) 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio (a).

( ) 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio (a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado (a).

( ) 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado (a) depois que faço uma refeição. ( ) 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha

sensação de empanturramento.

#12

( ) 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sócias), como quando estou sozinho (a).

( ) 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido (a) com o meu comportamento alimentar.

( ) 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado (a) com o meu comportamento alimentar.

( ) 4. Eu me sinto tão envergonhado (a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13

( ) 1. Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.

( ) 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.

( ) 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.

( ) 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

( ) 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.

( ) 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão “pré-ocupados” com tentar controlar meus impulsos para comer.

( ) 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.

( ) 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado (a) estão “pré-ocupadas” por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15

( ) 1. Eu não penso muito sobre comida.

( ) 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.

( ) 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.

( ) 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar “pré-ocupados” com comida.

Sinto como se eu vivesse para comer.

#16

( ) 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.

( ) 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.

( ) 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria ideia alguma de qual seria a quantidade “normal” de comida para mim.

**Anexo 6: Questionário Internacional de Atividade Física (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ) – versão curta**

**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA**

<b>Classificação do IPAQ</b>
Os indivíduos são classificados de acordo com a orientação do próprio IPAQ, que divide e conceitua as categorias em:
1. Sedentário → Não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;
2. Insuficientemente Ativo → Consiste em classificar os indivíduos que praticam atividades físicas por pelo menos 10 minutos contínuos por semana, porém de maneira insuficiente para ser classificado como ativos. Para classificar os indivíduos nesse critério, são somadas a duração e a frequência dos diferentes tipos de atividades (caminhadas + moderada + vigorosa). Essa categoria divide-se em dois grupos:
2.1. Insuficientemente Ativo A → Realiza 10 minutos contínuos de atividade física, seguindo pelo menos um dos critérios citados: frequência – 5 dias/semana ou duração – 150 minutos/semana;
2.2. Insuficientemente Ativo B → Não atinge nenhum dos critérios da recomendação citada nos indivíduos insuficientemente ativos A;
3. Ativo → Cumpre as seguintes recomendações: a) atividade física vigorosa – $\geq 3$ dias/semana e $\geq 20$ minutos/sessão; b) moderada ou caminhada – $\geq 5$ dias/semana e $\geq 30$ minutos/sessão; c) qualquer atividade somada: $\geq 5$ dias/semana e $\geq 150$ min/semana;
4. Muito Ativo → Cumpre as seguintes recomendações: a) vigorosa – $\geq 5$ dias/semana e $\geq 30$ min/sessão; b) vigorosa – $\geq 3$ dias/semana e $\geq 20$ min/sessão + moderada e ou caminhada $\geq 5$ dias/semana e $\geq 30$ min/sessão.
<b>Observação: marcar na planilha se o indivíduo é:</b>
<b>1 = Sedentário</b>
<b>2 = Insuficientemente ativo</b>
<b>3 = Ativo</b>
<b>4 = Muito ativo</b>

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço

físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal;

Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

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

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

dias por SEMANA ( ) Nenhum

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

horas: Minutos:

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

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

Minutos:

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

dias por SEMANA ( ) Nenhum

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

Horas:    Minutos:

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

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia na semana? Horas:

Minutos:

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

Horas:                    Minutos:

## Anexo 7: Ficha para registro dietético habitual

### REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS

Nome: \_\_\_\_\_

**Olá! Obrigada por participar da nossa pesquisa. A sua participação é muito importante para nós!**

Por favor, LEIA COM ATENÇÃO as instruções abaixo para fazer o seu Registro Alimentar corretamente. Se você tiver qualquer dúvida na hora de preencher, releia as instruções ou ligue para uma das pesquisadoras para tirar a sua dúvida:

Fernanda: 9 8688 0838

Helena: 9 9115 2141

Eliane: 9 8105 4499

1. Anote tudo **na hora** que você tiver comendo: o **tipo** de comida ou bebida, as **quantidades** até as **marcas**, se você souber. Não deixe para anotar depois que tiver acabado de comer para que você não esqueça de anotar nada.
2. Escreva **TODAS** as comidas ou bebidas que você comer ou beber durante o dia inteiro, até mesmo uma bala, chicletes, “beliscadas” etc.
3. Anote o **máximo de informações**, como por exemplo, se você comeu feijão ou feijoada, se o bife era empanado, etc. Se você mesmo (a) preparar a sua refeição, escreva se refogou, quais os **ingredientes** você usou e o quanto de cada. Também escreva se colocou algum **molho** ou **tempero**.
4. Escreva a **colher** utilizada nas medidas (café, chá, sobremesa, sopa ou de arroz). Se estava cheia (fazendo um “morro alto”) ou rasa (fazendo um “morro baixinho”); o tamanho da **concha** ou da **escumadeira** utilizada. Tente descrever bem as porções de acordo com os exemplos a seguir: 1 coxa média de frango frita com pele / 4 colheres de sopa de cenoura crua ralada.
5. Coloque o **tamanho dos alimentos** (pequeno, médio e grande). Por exemplo: uma maçã pequena, uma pera grande, 1 fatia média de abacaxi.
6. Diga no seu registro o **tipo** de pão que você costuma comer: pão de forma, branco, francês, integral, etc. Anote **tudo que você colocou no pão** (manteiga, margarina, geleia, requeijão, queijo, etc e diga **qual foi o tipo**: se era comum ou light ou diet ou 0% de gordura, etc). Anote todos os **ingredientes** utilizados nas saladas e sanduíches (exemplo: alface, tomate, vinagre, cenoura crua ralada e etc.)
7. Você só precisa preencher a tabela com o que você comeu ou bebeu, não precisa escrever em todos os “quadrinhos”. Mas se precisar, use mais folhas para escrever o seu registro alimentar. É muito importante que não falte nenhuma informação.

**Atenção:** para escrever o DIA 3 você deve escolher um dia atípico, ou seja, um dia que não seja comum. Pode ser sábado ou domingo ou feriado ou dia de folga.

<b>Dia 1</b>
--------------

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Dia da semana: ( ) 2ª feira ( ) 3ª feira ( ) 4ª feira ( ) 5ª feira ( ) 6ª feira

Refeição	Alimentos	Quantidade
<b>Desjejum</b>  Hora: Local:		
<b>Colação</b>  Hora: Local:		
<b>Almoço</b>  Hora: Local:		
<b>Lanche</b>  Hora: Local:		
<b>Jantar</b>  Hora: Local:		
<b>Ceia</b>  Hora: Local:		

Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Dia 2**

Dia da semana: ( ) 2ª feira ( ) 3ª feira ( ) 4ª feira ( ) 5ª feira ( ) 6ª feira

Refeição	Alimentos	Quantidade
<b>Desjejum</b>  Hora: Local:		
<b>Colação</b>  Hora: Local:		
<b>Almoço</b>  Hora: Local:		
<b>Lanche</b>  Hora: Local:		
<b>Jantar</b>  Hora: Local:		
<b>Ceia</b>  Hora: Local:		

Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

# Dia 3

(Dia atípico)

Dia da semana:  2ª feira  3ª feira  4ª feira  5ª feira  6ª feira

Refeição	Alimentos	Quantidade
<b>Desjejum</b>  Hora: Local:		
<b>Colação</b>  Hora: Local:		
<b>Almoço</b>  Hora: Local:		
<b>Lanche</b>  Hora: Local:		
<b>Jantar</b>  Hora: Local:		
<b>Ceia</b>  Hora: Local:		

## Anexo 8: Escala Analógica Visual

### ESCALA ANALÓGICA VISUAL



Quanta fome você sente?

---

Não estou com nenhuma fome  
tanta fome

Nunca estive com

Quão satisfeito você se sente?

---

Estou completamente insatisfeito  
mais nada

Não consigo comer

Quão completo ( “cheio” ) você se sente?

---

Nenhum pouco completo  
completo

Totalmente

Quanto você pensa que pode comer?

---

Não posso comer nada

Posso comer muito

Você gostaria de comer algo doce?

---

Sim, gostaria muito  
pouco

Não, nenhum

Você gostaria de comer algo salgado?

---

Sim, gostaria muito  
pouco

Não, nenhum

Você gostaria de comer um tira-gosto

---

Sim, gostaria muito  
pouco

Não, nenhum

Você gostaria de comer algo gorduroso?

---

Sim, gostaria muito  
pouco

Não, nenhum

**Anexo 9: Tabelas complementares do manuscrito**

**Tabela 1. Variáveis antropométricas e laboratoriais das mulheres pelo polimorfismo rs696217 do *GHRL*.**

Variáveis	GG (n=66)	GT (n=4)	p-valor
Idade (anos)	36,00 (20,0;49,00)	34,00 (23,00;45,00)	0,71
<b>Antropométricas</b>			
Peso (kg)	119,2 (112,62;135,60)	131,55 (125,47;142,42)	0,16
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	46,45 (42,41;50,72)	49,36 (44,55;52,62)	0,34
Perímetro Cintura (cm)	121,00 (110,37;131,25)	129,25 (115,87;141,50)	0,27
Perímetro Quadril (cm)	139,50 (133,00;147,25)	143,50 (134,37;154,50)	0,54
RCQ	0,87 (0,81;0,92)	0,89 (0,82;0,95)	0,53
<b>Bioquímicos</b>			
CT (mg/dL)	171,50 (150,00;194,00)	185,00 (149,25;233,50)	0,58
LDL (mg/dL)	104,00 (93,50;126,00)	125,50 (98,50;146,50)	0,35
HDL (mg/dL)	44,00 (39,00;49,25)	43,00 (36,25;57,25)	0,89
VLDL (mg/dL)	22,00 (15,00;26,00)	16,50 (14,50;29,75)	0,76
TG (mg/dL)	110,50 (75,00;129,25)	83,00 (74,25;148,75)	0,83
Glicose (mg/dL)	97,00 (91,25;108,00)	95,00 (91,00;105,00)	0,70
Insulina (mcU/mL)	21,10 (15,05;28,42)	17,30 (14,72;23,62)	0,41
HOMA-IR	5,13 (3,68;7,76)	4,38 (3,43;5,46)	0,44

Legenda: CT – Colesterol total; HDL – Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance; IMC – Índice de massa corporal; LDL – Lipoproteína baixa densidade; PC – Perímetro da Cintura; PQ – Perímetro do Quadril; RCQ – Relação cintura-quadril; TG – Triglicerídeos; VLDL – Lipoproteína de muita baixa densidade

**Tabela 2. Variáveis antropométricas e laboratoriais das mulheres por genótipo do polimorfismo rs572169 do *GHSR***

<b>Variáveis</b>	<b>CC (n=49)</b>	<b>CT (n=21)</b>	<b>p-valor</b>
Idade (anos)	36,00 (20,0;49,00)	34,00 (23,00;45,00)	0,71
<b>Antropométricas</b>			
Peso (kg)	119,2 (111,90;135,60)	125,7 (114,30;135,50)	0,56
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	46,37 (42,52;51,75)	46,56 (42,35;50,63)	0,97
Perímetro Cintura (cm)	121,00 (110,25;131,50)	122,00 (113,00;134,75)	0,46
Perímetro Quadril (cm)	140,00 (133,00;149,00)	140,00 (133,75;146,25)	0,84
RCQ	0,87 (0,81;0,90)	0,92 (0,82;0,97)	0,17
<b>Bioquímicas</b>			
CT (mg/dL)	178,00 (158,00;201,00)	166,00 (146,00;192,50)	0,37
LDL (mg/dL)	107,00 (95,00;127,00)	101,00 (91,50;126,00)	0,69
HDL (mg/dL)	44,00 (40,00;50,00)	43,00 (36,50;48,00)	0,3
VLDL (mg/dL)	22,00 (15,00;27,00)	22,00 (15,00;24,50)	0,9
TG (mg/dL)	110,00 (75,00;135,00)	108,00 (76,50;121,50)	0,9
Glicose (mg/dL)	96,00 (89,00;108,00)	100,00 (95,00;105,50)	0,29
Insulina (mcU/mL)	20,70 (14,85;28,85)	21,60 (16,75;25,85)	0,84
HOMA-IR	4,82 (3,53;7,83)	5,27 (3,82;7,11)	0,72

Legenda: HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance; IMC – Índice de massa corporal; PC - Perímetro Cintura; PQ - Perímetro Quadril; RCQ – Relação cintura-quadril; CT – Colesterol total; LDL – Lipoproteína baixa densidade; HDL – Lipoproteína de alta densidade; VLDL – Lipoproteína de muita baixa densidade; TG – Triglicérides