

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde

Natália Lúcia Rodrigues Silva

**ALTERAÇÕES NA INGESTÃO ENERGÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS EM Y-DE-ROUX: influência da variante
rs17782313 próxima ao *MC4R***

Belo Horizonte

2022

Natália Lúcia Rodrigues Silva

**ALTERAÇÕES NA INGESTÃO ENERGÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL
EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS EM Y-DE-ROUX:
influência da variante rs17782313 próxima ao *MC4R***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Linha de Pesquisa: Nutrição Clínica e Experimental

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite

SI586a

Silva, Natalia Lucia Rodrigues.

Alterações na ingestão energética e composição nutricional em pacientes submetidos à Bypass em Y-DE-ROUX [manuscrito]: influência da variante rs17782313 próxima ao MC4R. / Natalia Lucia Rodrigues Silva. - - Belo Horizonte: 2022.

96f.: il.

Orientador (a): Jacqueline Isaura Alvarez Leite.

Área de concentração: Nutrição e Saúde

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Obesidade. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Receptor Tipo 4 de Melanocortina. 4. Derivação Gástrica. 5. Dissertação Acadêmica. I. Leite, Jacqueline Isaura Alvarez. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WI 980

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

**ATA DE NÚMERO 80 (OITENTA) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO
APRESENTADA PELA CANDIDATA NATÁLIA LÚCIA RODRIGUES SILVA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE MESTRE EM NUTRIÇÃO E SAÚDE.**

Aos 17 (dezessete) dias do mês de outubro de dois mil e vinte e dois, às 15:30 horas, realizou-se por videoconferência, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "ALTERAÇÕES NA INGESTÃO ENERGÉTICA E DE MACRONUTRIENTES EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS EM Y-DE-ROUX: influência da variante rs17782313 próxima ao gene MC4R", da aluna *Natália Lúcia Rodrigues Silva*, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Nutrição Clínica e Experimental". A Comissão Examinadora foi constituída pelas professoras doutoras Jacqueline Isaura Alvarez Leite, Luciana Bastos Rodrigues e pela Doutora Cristina Maria Mendes Resende, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

- APROVADO;
 APROVADO COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;
 REPROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 17 de outubro de 2022.

Prof^ª. Dr^ª. Jacqueline Isaura Alvarez Leite
Orientadora (UFMG)

Prof^ª. Dr^ª. Luciana Bastos Rodrigues
Membro Titular (UFMG)

Dr^ª. Cristina Maria Mendes Resende

Membro Titular (UPE)

Mateus Gomes Pedrosa

Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por Jacqueline Isaura Alvarez Leite, Professora do Magistério Superior, em 18/10/2022, às 10:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Luciana Bastos Rodrigues, Professora do Magistério Superior, em 18/10/2022, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristina Maria Mendes Resende, Usuário Externo, em 18/10/2022, às 13:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mateus Gomes Pedrosa, Assistente em Administração, em 19/10/2022, às 09:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=1976381&infra_sistema..., informando o código verificador 1837891 e o código CRC 4AAA2A82.

Ao Humberto, por todo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois “toda a boa dádiva e dom perfeito vem do alto, descendo do Pai das luzes, em quem não há mudança nem sombra de dúvidas” (Tg 1:17). Com toda certeza a Sua bondade me guiou em todo tempo e me deu ânimo nos momentos mais difíceis. Ao Meu Deus, toda honra e toda glória pela concepção deste trabalho!

Ao meu marido, Humberto, meu porto seguro e maior incentivador. Agradeço por todo apoio emocional, financeiro e as renúncias que fez para que eu chegasse até aqui. Obrigada pelas orações e suporte quando eu precisei, e por acreditar no meu potencial mais do que eu mesma.

À minha família, aos meus pais, os maiores apoiadores da minha vida acadêmica. Mãezinha e papai que estiveram comigo não só neste tempo, mas em toda a minha vida, sonhando comigo, acreditando e alegrando-se com as minhas conquistas. Este certamente é o fruto do penoso trabalho de vocês. À minha irmã Carol, que apesar de ser mais nova que eu sempre foi uma referência na dedicação aos estudos e na perseverança. Obrigada pelas traduções, pelas longas conversas e por estar perto, mesmo que longe fisicamente.

A minha vovó Maria, pelas “ofertas de amor”, os incontáveis almoços e marmitas que me possibilitaram gerir melhor meu tempo para me dedicar aos estudos. Obrigada minha vovozinha.

As amigas que sempre estiveram nos bastidores, Ludmilla, Luciana Faluba, Patrícia Guimarães a amizade de vocês foi refrigério para minha alma em todo o tempo de estudo e percalços. Obrigada pelas orações e incentivo.

À minha amiga Larissa que tem um lugar especial no meu coração. Irmã em Cristo, psicóloga nas horas vagas, e companheira da vida acadêmica. Obrigada pela troca de aprendizado, pelas dicas e por assistir os “treinamentos” das minhas apresentações. Admiro você, como a profissional maravilhosa que é, e como ser humano.

A minha psicóloga Sabrina que chegou na fase final, mas tem sido de fundamental importância no meu amadurecimento como mulher, profissional e ser humano. Agradeço pelo carinho e paciência.

À professora Jacqueline, que abriu as portas para eu realizasse este sonho. Obrigada por todo suporte e aprendizado durante este período caminhando juntas. Você se mostrou não só uma excelente mestra, mas também humana nos momentos em que precisei. Minha gratidão a você.

A Equipe ETNNO por todo o aprendizado e trocas. Obrigada em especial a Sophia, companheira desde o início desta jornada, o meu grande abraço!

A minha célula que orou e vivenciou esta etapa comigo!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Martin Luther King

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, e é definida pela OMS como acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode trazer prejuízos a saúde. Sendo uma condição de casuística complexa, há um esforço para compreender quais são os fatores envolvidos em seu desenvolvimento. Os fatores genéticos estão elencados dentre estas causas e por isso, na atualidade, intensificaram os esforços de pesquisas nesta área. Com os estudos de associação em todo o genoma humano (GWAS) foi possível identificar alterações em uma única base nitrogenada, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), com fortes associações a obesidade, dentre ele encontra-se o polimorfismo rs17783213 próximo ao *MC4R*. Este SNP tem alta frequência em pessoas com obesidade grau III. Para indivíduos com obesidade extrema a cirurgia bariátrica (CB) pode ser recomendada em casos em que houve falha em tratamentos anteriores, mas mesmo diante das grandes alterações promovidas pela CB, nem todos os paciente apresentam os mesmos resultados. A literatura demonstra que o SNP rs17783213 próximo ao *MC4R* pode alterar os resultados na perda de peso após a CB. Estudos têm demonstrado mudanças na ingestão alimentar associadas a alguns SNPs, mas ainda não está claro se estas mudanças podem ser ocasionadas pelo *MC4R*. Por isso, hipotetizamos que o SNP rs17783213 próximo ao *MC4R* alteraria a ingestão calórica, de carboidratos, lipídeos, proteínas e fibras e isto acarretaria em mudanças no padrão de perda de peso após a CB. Foi realizada uma coorte retrospectiva em 121 pacientes com obesidade extrema que se submeteram a CB do tempo 0 aos 24 meses. Os genótipos *MC4R* rs17782313 foram determinados utilizando-se a metodologia TaqManTM. A ingestão alimentar foi avaliada através de recordatórios de 24 horas. Além disso, dados de peso, percentual de perda de peso, composição corporal, prática de atividade física, uso medicamentoso e intercorrências pós-cirúrgicas foram coletados nos prontuários. A frequência genotípica do polimorfismo *MC4R* rs17782313 esteve presente em 48,3% dos indivíduos. Não foram encontradas diferenças significativas entre a ingestão de calorias, carboidratos, lipídeos, proteínas, fibras, IMC, %PEP, composição corporal no período estudado entre os grupos com e sem polimorfismo ($p>0,05$). Diante dos resultados conclui-se que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* apresenta pouca influência na ingestão de calorias, macronutrientes e fibras alterando a evolução de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica by-pass em Y de Roux.

Palavra chaves: receptor do tipo 4 melanocortina , obesidade, cirurgia bariátrica, derivação gástrica

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease, and is defined by the WHO as abnormal or excessive accumulation of body fat that can harm health. Being a condition of complex casuistry, there is an effort to understand the factors involved in its development. Genetic factors are listed among these causes which are intensifying research in this area. With association studies throughout the human genome, (GWAS) it is possible to identify changes in a single nitrogenous base, the single nucleotide polymorphisms (SNP), with strong associations to obesity, among which is the rs17783213 polymorphism near to the MC4R. This SNP has a high frequency in people with grade III obesity. For individuals with extreme obesity, bariatric surgery (BC) can be recommended in cases where previous treatments have failed, but even in the face of major changes promoted by BC, not all patients have the same results. The literature demonstrates that the rs17783213 SNP near to the MC4R can alter the results in weight loss after BS. Studies have shown changes in food intake associated with some SNPs, but it is still unclear whether these changes can be caused by MC4R. Therefore, we hypothesized that the rs17783213 SNP near to the MC4R would alter the caloric, carbohydrate; lipid, protein and fiber intake, leading to changes in the pattern of weight loss after BS. A retrospective cohort was performed in 121 patients with extreme obesity who underwent BC from 0 to 24 months. The MC4R rs17782313 genotypes were determined using the TaqMan™ methodology. Food intake was assessed using 24-hour recalls. In addition, data on weight, percentage of weight loss, body composition, physical activity, the use of medication, and post-surgical complications were collected from the medical records. The frequency of the MC4R rs17782313 polymorph was 48.3%. No significant differences were found between the intake of calories, carbohydrates, lipids, proteins, fibers, BMI, %EWL, or body composition in the period studied between the groups with and without polymorphism ($p>0.05$). In view of our results, it is concluded that the rs17782313 SNP near to the MC4R does not influence the intake of calories, macronutrients and fibers, for altering weight loss in patients undergoing Roux-en-Y bypass bariatric surgery.

Keywords: melanocortin type 4 receptor, obesity, bariatric surgery, gastric bypass

LISTA DE SIGLAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
CB	Cirurgia Bariátrica
SUS	Sistema Único de Saúde
DGYR	Derivação Gástrica em Y de Roux
GWAS	Estudos de associação de todo genoma humano
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
FTO	<i>Fat Mass and Obesity Associated</i> (Massa Gorda e Obesidade Associadas)
MC4R	Receptor 4 da melanocortina
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
POMC	Pró-opiomelanocortina
PC1/3	Pró-hormônio 1/3 convertase
RCQ	Relação Cintura Quadril
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
GV	Gastrectomia vertical
DBDS	Derivação Biliopancreática com Duodenal Switch
BGA	Banda Gástrica Ajustável
EUA	Estados Unidos
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
HbA1C	Hemoglobina Glicada
DNA	Ácido Desoxirribunucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
IRX3	<i>Iroquois Homeobox 3</i> (Homeodomaina da classe Iroquois 3)
AgRP	<i>Agouti Related Neuropeptide</i>
ETNNO	Equipe Multidisciplinar do Ambulatório de Terapia Nutricional e Nutrológica na Obesidade Extrema
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
REC24H	Recordatório 24 horas
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
%PEP	Percentual de perda do excesso de peso
PCR	Relação em Cadeia da Polimerase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

- FIGURA 1 -** Técnica cirúrgica Bypass em Y de Roux 28
- FIGURA 2 -** Cascata de sinalização Leptina-melanocortina..... 33
- FIGURA 3 -** Comparação longitudinal de IMC, %PEP e composição corporal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (SNP-MC4R) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica 45
- FIGURA 4 -** Comparação longitudinal da ingestão calórica reportada, percentual de proteínas, lipídeos e carboidratos e fibras por 1000 kcal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (SNP-MC4R) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica 46
- FIGURA 5 -** Comparação entre do percentual de pacientes com e sem SNP-MC4R que relatam ingestão calórica (A) e proteica (B) dentro das recomendações e que atingiram sucesso na perda de peso (C) em cada tempo experimental ao longo dos meses 49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	Obesidade induzida por fatores genéticos.....	21
TABELA 2-	Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC.....	38
TABELA 3-	Frequência alélica dos polimorfismos rs17782313 do gene próximo ao <i>MC4R</i> em 120 pacientes com obesidade grau III atendidas no Ambulatório Jenny Faria submetidos à cirurgia bariátrica.....	43
TABELA 4-	Descritiva das variáveis quantitativas dos grupos total de pacientes, Controles (sem SNP- <i>MC4R</i>) e predispostos (SNP- <i>MC4R</i>) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica	44
TABELA 5-	Porcentagem de pacientes com polimorfismo do gene <i>MC4R</i> que responderam “sim” para as intercorrências investigadas, uso de medicamentos e prática de atividade física durante os 24 meses de pós-operatório.....	47
TABELA 6-	Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao <i>SNP-MC4R</i> em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses.....	51
TABELA 7-	Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao <i>SNP-MC4R</i> em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.....	52
TABELA 8-	Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao <i>SNP-MC4R</i> em pacientes com obesidade	

grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses 53

TABELA 9-	Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao <i>SNP-MC4R</i> em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.....	54
------------------	---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Obesidade: definição e epidemiologia.....	17
2.2	Etiologia da obesidade	18
2.2.1	<i>Ambiente alimentar</i>	18
2.2.2	<i>Fatores genéticos</i>	19
2.3	Tratamento da obesidade	22
2.3.1	<i>Modificação de estilo de vida</i>	22
2.3.2	<i>Terapias comportamentais e abordagem psicológica</i>	23
2.3.3	<i>Farmacoterapia da obesidade</i>	24
2.3.4	<i>Tratamento cirúrgico da obesidade</i>	25
2.4	Cirúrgica Bariátrica: By Pass em Y de Roux	27
2.4.1	<i>Dieta e perda de peso após a cirurgia bariátrica.....</i>	29
2.5	Single Nucleotide Polymorphism e perda de peso	30
2,5.1	<i>Polimorfismo rs17782313 próximo ao MC4R.....</i>	32
2,5.2	<i>SNPs e alimentação</i>	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	Delineamento e seleção dos pacientes	37
4.2	Coleta de dados	37
4.2.1	<i>Parâmetros antropométricos e de composição corporal</i>	37
4.2.1.1	<i>Peso corporal</i>	37
4.2.1.2	<i>Altura</i>	38
4.2.1.3	<i>Índice de massa corporal</i>	38
4.2.1.4	<i>Composição corporal</i>	38
4.2.1.5	<i>Percentual de perda do excesso de peso</i>	39
4.2.3	<i>Coleta do material genético</i>	39
4.2.3.1	<i>Extração do DNA</i>	39
4.2.3.1	<i>Análise do polimorfismo</i>	40

4.2.4	<i>Dados dietéticos</i>	40
4.2.5	<i>Dados adicionais</i>	41
4.2.6	<i>Formação de grupos para análise</i>	41
4.2.7	<i>Análise estatística</i>	41
5	RESULTADOS	43
5.1	Estatísticas descritivas	43
5.2	Comparação entre os grupos	44
5.2.1	<i>Comparação entre os grupos (IMC, %PEP e composição corporal)</i>	44
5.2.2	<i>Comparação entre os grupos (quilocalorias, macronutrientes e fibras)</i>	45
5.2.3	<i>Comparação entre os grupos quando ao requerimento de calorias e proteínas.</i>	48
5.3	Modelos de regressão	50
5.3.1	<i>Variáveis qualitativas</i>	50
5.3.1	<i>Variáveis quantitativas</i>	50
6	DISCUSSÃO	55
7	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXO A – MANUSCRITO DO ARTIGO	70
	ANEXO B – CÁLCULO DO EQUILÍBRIO DE HARDY WEINBERG	95

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública (1). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que aproximadamente 22,1% da população brasileira, em 2020, foram classificados como obesos (2). Definida como acúmulo de gordura corporal (1) a obesidade é uma doença complexa, e incluem-se em sua etiologia, alterações na ingestão alimentar, inatividade física, alterações neuroendócrinas e fatores genéticos (3, 4). Pela complexa casuística, intervenções multimodais são propostas para seu tratamento como: mudanças no estilo de vida, acompanhamento psicológico, terapia medicamentosa, e em casos de obesidade extrema, índice de massa corporal (IMC) $>35 \text{ kg/m}^2$, o tratamento cirúrgico pode ser recomendado (3).

A cirurgia bariátrica (CB) é uma opção eficaz de tratamento para pacientes com obesidade grave que não obtiveram êxito em tratamentos clínicos anteriores (3). O número de cirurgias tem crescido e somente entre os anos 2010 a 2016 foram realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, 46.035 internações para operações de cirurgias bariátricas, o equivalente a 6.576 internações/ano (5). Dentre as técnicas disponíveis a Derivação Gástrica em Y-de-Roux (DGRY) é a mais prevalente no Brasil (5,6).

Apesar de ser uma estratégia extrema, a CB possui comprovação de sua eficácia para perda de peso bem como remissão de comorbidades. (7, 8, 9). Contudo, os resultados variam entre os indivíduos (10) e nota-se na literatura científica um esforço para identificar as causas destas diferentes repercussões. A adesão dietética pós-operatória é apontada como um dos fatores responsáveis pela multiplicidade dos desfechos (10) assim também como alterações genéticas (11, 12). Por isso, na atualidade, os estudos de associação de todo genoma humano (GWAS), contribuíram para identificar alguns *loci* de polimorfismos de nucleotídeo único, em inglês, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) que se associaram positivamente ao IMC e à obesidade (13). O primeiro a ser apontado foi o *Fat Mass and Obesity Associated* (Massa Gorda e Obesidade Associadas) (*FTO*) (13). Além deste, outros como a variante rs17782313 próximo ao gene do receptor 4 da melanocortina (*MC4R*) também foram referidos como tendo uma influência positiva para o excesso de peso (14, 15, 16).

A literatura descreve uma alta prevalência da variante rs17782313 próxima ao *MC4R* (46,1%) na população com obesidade extrema (17). Diante da alta prevalência deste SNP relacionado à obesidade e da interferência da alimentação nos desfechos do tratamento, SNPs que podem alterar a ingestão energética, carboidratos, proteínas e lipídios têm sido

investigados (16, 18, 19). Qi *et al.* observaram que fatores alimentares influenciaram na relação com as variantes próximas ao *MC4R* e a obesidade. O SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R* esteve associado a um aumento na ingestão calórica e calorias provenientes de gorduras (18).

Uma pesquisa realizada por Merrit, Jamnik, El-Sohemy constatou que os indivíduos com alelo de risco (A) do FTO apresentaram menor ingestão de proteínas e isto esteve associado com maiores IMC e circunferência da cintura do que os portadores do alelo T(20).

Dados sobre relação da alimentação com os polimorfismos ainda são escassos, principalmente estudos demonstrando as alterações em longo prazo dessas variantes sobre a ingestão dietética em pacientes submetidos à CB. Além disso, com o avanço nas técnicas de cuidado em saúde e a crescente onda de profissionais em uso de “Testes genéticos” para a provável individualização do tratamento da obesidade, faz-se necessário pesquisar a real associação entre os fatores alimentares e genéticos.

Diante disso, hipotetizou-se que a presença do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* poderia levar a mudanças na ingestão energética e composição nutricional nos indivíduos com obesidade extrema que, por sua vez, poderia influenciar a evolução do peso após a CB.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade: definição e epidemiologia

A obesidade é uma condição crônica, e é definida pela OMS como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode trazer prejuízos à saúde (1). O IMC é o parâmetro comumente utilizado, em estudos epidemiológicos, para classificação da adiposidade. É um índice simples, com utilização limitada em nível individual, já que não discrimina adequadamente os diferentes graus de deposição de gordura corporal. Considera-se que resultados entre 18,5 e 24,9 kg/m² sejam classificados como eutróficos, de 25 a 29,9 kg/m² em sobrepeso e partir de um IMC ≥ 30 kg/m² é classificado como obesidade. A obesidade pode ainda ser classificada em três níveis: classe I (IMC 30,0 – 34,9 kg/m²), classe II (35,0- 39,9 kg/m²) e classe III que é representada por IMC superiores a 40 kg/m² (1).

O excesso de deposição de gordura abdominal é denominado “obesidade central ou visceral” e está associado a um risco maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (21). As diretrizes internacionais que abordam orientações para o tratamento da obesidade recomendam que a circunferência abdominal seja utilizada adicionalmente ao IMC, para avaliar a gordura intra-visceral, principalmente na região superior do corpo. É um marcador útil quando utilizado individualmente ou em associação ao IMC (22, 23, 24).

A obesidade é considerada epidemia mundial e um grave problema de saúde pública (25). As suas taxas de crescimento são alarmantes tanto em adultos quanto em crianças. Especificamente no grupo de 5 a 19 anos estima-se que entre 1975 e 2016 a prevalência desta condição tenha se quadruplicado (26). Nos adultos os dados não foram diferentes, chegando a afetar em média 13% da população mundial em 2016 (1).

O Brasil não está à parte desta situação, segundo fontes da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (2), cerca de 22,4% da população adulta apresentava-se obesa, com resultados similares entre homens (22,0%) e mulheres (22,6%). No grupo feminino observou-se que a frequência de obesidade diminuiu à medida que a escolaridade aumentou (2).

Os resultados em saúde são diversos, e os indivíduos por ela acometidos estão mais propensos às doenças crônicas não transmissíveis, assim como também prejuízos sociais e psicológicos (3, 27). O risco para comorbidades como: diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença hepática não alcoólica, apneia obstrutiva do sono, doença arterial coronariana, refluxo

gastresofágico, assim como alguns tipos de cânceres é aumentado na obesidade em decorrência de alterações metabólicas relacionadas à fisiopatologia da doença (28).

Outro ponto a se considerar é um aumento significativo no risco de morte à medida que há um incremento no IMC (29). Segundo Flegal e colaboradores tanto a obesidade em todos os graus, quanto a obesidade grau 2 e 3 estiveram associadas a mortalidade significativamente maior por todas as causas em relação ao peso normal (29).

Os prejuízos financeiros na gestão da obesidade são expressivos (30). Uma revisão sistemática realizada por Kent *et al.* (30) investigou os gastos em saúde ocasionados em cada nível de IMC e observou que em comparação aos indivíduos saudáveis, os custos em saúde naqueles com sobrepeso e obesidade aumentaram 12% e 36%, respectivamente. Destas despesas, destacaram-se os gastos com medicamentos, internações e atendimentos ambulatoriais tanto em pacientes com sobrepeso quanto para aqueles com obesidade.

O aumento no número de atingidos pela obesidade, assim como as consequências e gastos em saúde, além das perspectivas atuais de progressão da doença não trazem um bom cenário (26). Foi projetado que até 2030, 40% da população estará acima do peso, e que uma em cada cinco pessoas será obesa (31). Por isso, entender a etiologia e a confluência destes fatores podem contribuir para melhores tratamentos e prevenção desta condição.

2.2 Etiologia da obesidade

A patogênese da obesidade é complexa e envolve diversos fatores que permeiam desde causas ambientais, socioculturais, fisiológicas, médicas, comportamentais, genéticos, epigenéticos que corroboram para a sua causa e permanência (31).

Considera-se que a causa primordial da obesidade é um desequilíbrio energético crônico entre calorias ingeridas excessivamente em detrimento de uma baixa utilização energética. Teoricamente, o contexto evolutivo não favoreceu este processo. Os antepassados humanos foram submetidos a longos períodos de subalimentação, o que fez com que se desenvolvessem adaptações genéticas que promoveram a capacidade de comer rapidamente, absorver calorias em maior grau e facilidade de expansão do tecido adiposo de forma hábil, o que no contexto atual de epidemia de obesidade causou mais problemas que benefícios (32).

2.2.1 Ambiente e ingestão alimentar

Pode se dizer que as transformações na cultura global nos últimos anos favoreceram um estilo de vida sedentário; assim como também, o aumento da ingestão de alimentos mais densos em energia, açúcares e gordura levando a um agravamento do quadro de obesidade (1).

A diminuição de tempo gasto em exercícios físico e o aumento de atividades que corroboram para o comportamento sedentário como o aumento de atividades de trabalho com maior “gasto intelectual”, o uso de televisão, celular, vídeo games e aparelhos eletrônicos em detrimento do “lazer ao ar livre” estão entre as causas subjacentes desta epidemia (32).

Adjuvante a esses fatores, o sono, que é um componente crítico da saúde, tem sido negligenciado. Parece que a privação de sono leva ao ganho de peso através do aumento da ingestão de alimentos, que pode ocorrer por alterações nos principais hormônios indutores de apetite (ex. leptina, grelina, cortisol), ou mesmo pelo simples fato de aumentar as possibilidades de alimentação porque o indivíduo permanece um maior tempo acordado (33).

O aumento do consumo de alimentos de conveniência, em oposição à redução do consumo de refeições feitas em casa, o crescente consumo de lanches e o marketing alimentar persuasivo foram alterações no padrão e na qualidade alimentar que oportunizaram o crescente aumento da prevalência de obesidade (32).

A este respeito, Rohani *et al* (2016) sintetizaram em uma revisão e meta-análise dados de estudos que investigaram a relação entre uma dieta de alta densidade energética e obesidade. Os resultados apontaram que o consumo desta qualidade de alimentos esteve associado ao risco de excesso de adiposidade e uma maior alteração no IMC e peso (34). Outro fator importante é o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados. Estudos revelam uma associação positiva entre o consumo desta categoria de alimentos e o excesso de peso (35, 36).

As alterações de padrão de comportamento decorreram de mudanças a nível ambiental e social, associadas ao desenvolvimento e a falta de políticas públicas nos setores da saúde, agricultura, transporte, planejamento urbano, meio ambiente, processamento e distribuição de alimentos, *marketing*, e educação (1). O ambiente alimentar no qual o indivíduo está inserido pode influenciar a ingestão alimentar nas populações, favorecendo-as ou piorando-as, com consequências no IMC principalmente de crianças e de grupos vulneráveis (37). Desta maneira o ambiente no qual indivíduo com obesidade está inserido impacta no estabelecimento da doença e não apenas as escolhas a nível individual (1, 38).

2.2.2 Fatores genéticos

O papel da genética na obesidade já é relatado há bastante tempo. Estudos com gêmeos demonstraram a contribuição dos fatores genéticos no desenvolvimento da doença, e reforçaram a importância do componente genético na variação do IMC, principalmente no início da idade adulta (39). Por isto, foi ampliada a perspectiva de que a herança para o fenótipo de obesidade pode ser repassada dos pais aos filhos, assim com também as características dos progenitores, como o peso materno pré-gestacional e os seus hábitos de vida, podem aumentar o risco de que a prole apresenta sobrepeso ou obesidade ao longo da infância (40). Voerman *et al.* (40) verificaram através de uma meta-análise de 37 estudos de coorte com um total de 162.129 mulheres e seus filhos, que um maior IMC materno pré-gestacional, assim como um maior ganho de peso gestacional estiveram associados a um risco aumentado de sobrepeso/obesidade infantil com efeitos mais fortes em idade mais avançada.

Outro estudo realizado por Graham *et al.* investigou como as características genéticas, de estilo de vida e determinantes sociais dos pais influenciavam o peso dos filhos e verificaram que o IMC materno predisse modestamente o status de peso da criança ($p < 0,015$; $R = 0,15$) (41). Além disso, mais mães de crianças com excesso de peso (77,8%; $p = 0,007$) carregavam o alelo de risco *MC4R* rs17782313 em comparação com mães de criança com peso normal, e que pais não caucasianos que dormiam menos de 7 horas por noite apresentaram maior percentual de crianças com sobrepeso quando comparado a seus pares ($p = 0,039$; $p = 0,014$, respectivamente). Reforçando a interação entre genética e ambiente dentre as causas da obesidade.

Além destas associações fortemente relacionadas ao excesso de peso, mutações genéticas raras envolvendo um único gene, que chegam a afetar cerca de 3 a 8%, a depender da população estudada (42, 43), podem causar a denominada obesidade monogênica (42,44). Isto ocorre principalmente por alterações em genes que possuem um papel fisiológico no sistema de balanço energético. Dentre as principais mutações documentadas relacionadas a esta forma de obesidade, se pode citar: leptina-melanocortina, leptina, receptor de leptina, pró-opiomelanocortina (*POMC*), pró-hormônio 1/3 convertase (*PC1/3*), *MC4R* (42, 43, 44). Outras formas de obesidade monogênica rara ainda têm sido identificadas (43). Em 2019, pesquisadores encontraram uma nova mutação genética em duas irmãs colombianas com obesidade grave. Estes achados demonstram a importância de diagnósticos destas raras desordens genéticas para antecipação das possibilidades de tratamento, além de favorecer a compreensão dos mecanismos patológicos para o desenvolvimento de futuras intervenções (43).

Além da obesidade monogênica, a sindrômica, é relatada como agente no desenvolvimento da obesidade (44). Esta inclui as síndromes de *Bardet-Biedl*, *Prader-Willi*, *Alstrom* e *Smith-Magenisque* que possuem a adiposidade grave com fenótipo principal associada a distúrbios como retardo mental, defeitos congênitos em órgãos, dimorfismos dos membros disfunção endócrina ou facial (44). O diagnóstico adequado destas síndromes podem ser um diferencial para a aplicação de tratamento individualizado.

Apesar da obesidade monogênica e sindrômica serem bem descritas, elas afetam apenas para pequena parte da população (44), para a maioria das pessoas a obesidade é desenvolvida por causas multifatoriais e poligênicas. Isto é, múltiplas variantes genéticas comuns e com baixos efeitos que em associação a fatores ambientais aumenta a predisposição ao ganho de peso. Atualmente, mais de 200 variantes genéticas comuns e com pequeno risco foram identificadas (45).

TABELA 1 - Obesidade induzida por fatores genéticos

Obesidade genética		
Formas Não Sindrômicas		Formas Sindrômicas
Obesidade Monogênica	Obesidade Poligênica	Formas cromossômicas pleitrópicas
Deficiência de Leptina Mutação <i>LEPR</i>	Mutação no <i>MC4R</i> Mutação no <i>FTO</i>	Síndrome de <i>Bardet Biedi</i> Síndrome de <i>Prader Will</i>
Deficiência de <i>POMC</i> Mutação no <i>PC</i> Mutação no <i>MC4R</i> Mutação no <i>SIM1, BDNF,</i> <i>TRKB</i>	<i>INSIG2</i>	Síndrome de <i>Alstrom de Sith-Magenis</i>

Os fatores genéticos podem ser classificados em monogênico, sindrômicos e poligênicos. *LEPR* (Receptor de Leptina), *POMC* (propiomelanocortina), *PC* (prohormônio convertase), *MC4R* (receptor de melanocortina), *SIM1* (SIM BHLH Fator de transição), *BDNF* (fator neutr fico derivado do cérebro), receptor *TRKB* (quinase B relacionada à tropomiosina), *FTO* (massa gorda e obesidade) e *INSIG2* (gene 2 induzido por insulina).

Fonte: (44)

Os estudos de formas de obesidade monog nica ofereceram *insights* para que as pesquisas envolvendo genética e obesidade avançassem, assim como também os estudos de associação de todo genoma humano (GWAS) (43). A partir destes estudos foi possível identificar alterações genéticas, em *locis* específicos, os SNPs que teriam associação com características do fenótipo da obesidade como o IMC, Relação Cintura Quadril (RCQ), demonstrando que a localização e distribuição de gordura corporal pode prever o risco de sequelas da obesidade como doenç as cardiovasculares e cânceres (46). Dentre as variantes estudadas, pode se citar o locus do gene *FTO* em 16q12.2 que foi identificado por sua alta

relação com a obesidade (13). Além do *FTO*, outras variantes de risco próximas ao *MC4R* ampliaram o escopo de descobertas nesta área (47, 48).

Ademais, varreduras em todo o genoma humano foram realizadas com o objetivo de identificar as variantes relacionadas às características do excesso de peso. Até então, estudos de meta-análise de associação ampla do genoma identificaram mais de 300 *locis* relacionados ao IMC e a RQC (49). Apesar da expansão no conhecimento nesta área, os *locis* atualmente identificados por GWAS, explicam uma pequena parcela da variação fenotípica de IMC, aproximadamente 4% (50). Além disso, os mecanismos fisiológicos de como os polimorfismos de nucleotídeo único podem levar ao ganho de peso ainda são desconhecidos, o que é um fator limitante a sua utilização na prática clínica (51). Contudo, os esforços para a descoberta destes mecanismos podem favorecer o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da obesidade (50).

2.3 Tratamentos da obesidade

Segundo as diretrizes atuais para o manejo de obesidade, os tratamentos destinados aos adultos deste público devem conter um plano de cuidado individualizado que leve em consideração as causas da obesidade (3, 24). Assim, as terapias comportamentais para alteração do estilo de vida (alimentação e atividade física), farmacoterapia, intervenções psicológicas e cirurgia bariátrica são os tratamentos atuais melhor amparados pela literatura científica (52, 24).

O tratamento em obesidade visa prevenir complicações, prevenir ou tratar comorbidades, além de fortalecer os aspectos psicológicos desse indivíduo. A perda de peso moderada, alcançável e progressiva (de 5 a 10% do peso inicial) deve ser incentivada neste grupo como forma de evitar as complicações relacionadas à obesidade (24, 50, 52).

2.3.1 Modificações de estilo de vida (alimentação e atividade física)

Indivíduos com e sem obesidade são beneficiados em adotar um padrão alimentar saudável, assim como também o incentivo à prática de exercício físico e redução da

inatividade. Essas modificações são prioritárias no tratamento dos pacientes com obesidade (23,24). Ainda que haja na literatura críticas de que apenas essas estratégias não foram suficientes para deter a epidemia de obesidade (24), a maior parte das diretrizes atuais sustenta a ideia de que as modificações de estilo de vida estão entre os pilares tanto na gestão de peso, quanto na prevenção, cuidado e redução das comorbidades (23,24).

Ademais, dietas para perda de peso, com ou sem aconselhamento ou programas de exercícios podem reduzir a mortalidade por todas as causas (53). Por isso, orienta-se que, para perda e manutenção de peso, o plano alimentar deve oferecer uma restrição calórica em longo prazo. A redução calórica deve ter caráter individualizado, já que diversas intervenções (restrição calórica intermitente ou contínua) mostraram-se eficazes na perda de peso e melhora dos parâmetros metabólicos (54).

Como já referido, o exercício físico e a promoção de hábitos de vida mais ativos são fundamentais no tratamento da obesidade, com aspectos positivos não só no tratamento, como também melhora na qualidade de vida e das comorbidades associados à doença (23,55). As diretrizes atuais recomendam que indivíduos com obesidade pratiquem o equivalente a 300 minutos de atividade de resistência moderada ou 150 minutos de atividades vigorosas semanal para mobilização de gordura visceral (23).

Em adultos com obesidade, a intervenção isolada na prática de exercícios físicos tem efeitos mínimos sobre a perda de peso. Apesar disto, se observa impactos significativos em medidas antropométricas como circunferência da cintura e percentual de gordura corporal, assim como também melhora aptidão cardiorrespiratória (56). Os exercícios físicos combinados, aeróbicos e resistidos, além da modificação da dieta podem melhorar a resistência cardiovascular e muscular em indivíduos com obesidade grau II e III (57). Ademais, quando somente as modificações do estilo de vida não são eficazes, outras práticas podem ser associadas como: tratamento por terapia comportamental, farmacoterapia e a cirurgia bariátrica.

2.3.2 Terapias comportamentais e abordagem psicológica

Mudanças no aspecto comportamental são fundamentais no tratamento do paciente com obesidade. Uma das abordagens apontadas como adjuvante é a terapia cognitiva comportamental (TCC), que através de uma análise orienta a modificação de transtornos ou comportamentos associados ao estilo de vida do indivíduo. O objetivo primordial é que se programem estratégias que auxiliem no controle de peso, assim como o reforço nas modificações no comportamento (3).

Estratégias como o auto monitoramento, controle dos estímulos, resolução dos problemas, reestruturação cognitiva, suporte social, entrevista motivacional tem se demonstrado como possibilidades terapêuticas adicionadas ao tratamento da obesidade (3, 23, 24). Uma metanálise de estudos clínicos randomizados avaliou os efeitos de intervenções de TCC na perda de peso e em aspectos psicológicos. Como resultados observou-se que a TCC obteve resultados favoráveis na perda de peso, assim como para aumentar a restrição cognitiva e reduzir a fome emocional, ainda que não tenha se demonstrado superior a outras intervenções na redução dos sintomas depressivos (58).

2.3.3 Farmacoterapia na obesidade

Outra opção no tratamento da obesidade é a terapia medicamentosa, que pode ser recomendada em casos em que se apresente um IMC acima de 27 kg/m^2 associado à comorbidades ou ainda naqueles indivíduos com IMC acima de 30 kg/m^2 (3, 23, 24). O seu uso pode auxiliar na gestão do peso, melhora das comorbidades e adesão ao tratamento (3, 24). Segundo a Diretriz Europeia (23) e a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) (3) a sua utilização deve sempre ser acompanhada de mudanças no estilo de vida, pois, a medicação apenas não apresenta resultados satisfatórios no tratamento da obesidade. Recomenda-se que a eficácia da farmacoterapia seja avaliada em um período de três meses (perda média de 5% em não diabéticos e 3% em pacientes diabéticos) e que caso não haja sucesso na perda de peso o tratamento seja descontinuado (24).

Até a presente data no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tem como medicamentos para emagrecer de uso aprovado: a Sibutramina, o emagrecedor com registro mais antigo. O Orlistat, utilizado no Brasil desde os anos 90. O Cloridrato de lorcasserina, que foi registrado em 2016 e a Liraglutida, uma formulação injetável também

liberada para uso no mesmo ano e mais recentemente a Semaglutida para o tratamento oral (59, 60). Uma meta análise realizada por Singh e Singh investigou os resultados na perda de peso de algumas medicações para tratamento da obesidade e constatou que houve uma redução significativa no peso para o uso de orlistat, fentermina associado ao topiramato (ainda não aprovado no Brasil), lorcaserina, naltrexona associada à bupropiona e liraglutida em relação ao placebo ($p < 0,0001$) (61).

Sabendo que o tratamento para obesidade é complexo e multifatorial, e que em algumas circunstâncias pode não apresentar sucesso, das mudanças de estilo e também com a farmacoterapia, uma possibilidade apontada pelas autoridades da área é a indicação da cirurgia bariátrica (CB) (3,23,24).

2.3.4 Tratamento cirúrgico da obesidade

Para a maior parte dos indivíduos com obesidade grave, as intervenções comportamentais para o emagrecimento apresentam resultados muito modestos, em média apenas 5% do peso inicial, e por muitas vezes pode ser ineficaz na manutenção do peso em longo prazo e na remissão das comorbidades. Diferentemente, a cirurgia bariátrica demonstra resultados eficazes, com perda de peso em 5 anos de cerca de 25% no peso inicial, além de remissão das doenças associadas em alguns casos (62).

A cirurgia bariátrica é uma intervenção que visa reduzir e manter o peso através da restrição da ingestão de alimentos, absorção ou uma combinação de ambas (63). Desde a década de 70 passou a ser considerada como uma possibilidade de tratamento em pacientes com obesidade grave que não obtiveram êxito em terapêuticas anteriores (22). A recomendação é que seja indicada para pacientes que estejam com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ e que apresentem ao menos uma comorbidade grave relacionada à obesidade (diabetes, hipertensão, apneia do sono, osteoartrite, etc.), ou ainda naqueles com IMC acima de 40 kg/m^2 com ou sem doenças associadas (22). Estão contraindicados à cirurgia os pacientes que apresentem uma relação de risco-benefício inaceitável, como uma doença cardíaca grave com risco anestésico que aumente os riscos de vida, ou ainda se o paciente que não tiver compreensão da necessidade de acompanhamento rigoroso. Além disso, algumas situações exigem avaliação das condições como: *diabetes mellitus* 1, depressão e psicose não tratadas,

transtornos alimentares não controlados ou tratados, abuso atual de drogas ou álcool, coagulopatia grave, incapacidade de cumprir as orientações pós cirúrgicas (64).

Na atualidade, quatro tipos CB são realizadas: o bypass gástrico em Y de roux (DGYR), a gastrectomia vertical (GV), a banda gástrica ajustável (BGA) e a derivação biliopancreática com duodenal switch (DBDS) (22). Os resultados na perda de peso variam entre as técnicas, assim como também a remissão das comorbidades (62, 65). Por isso, a melhor técnica cirúrgica será avaliada pela equipe multidisciplinar responsável, tendo em vista o caso do paciente e as suas particularidades, já que cada técnica apresenta riscos e benefícios (22). Grande parte das cirurgias é realizada por via laparoscópica reduzindo assim o tempo de recuperação, a dor pós-cirúrgica e as complicações em relação aos procedimentos convencionais com cirurgia aberta (22).

Anteriormente a cirurgia mais realizada era o DGYR, no entanto, os procedimentos operatórios por GV têm crescido muito, principalmente nos Estados Unidos (EUA), após as pesquisas terem demonstrado a efetividade desta técnica na perda de peso e resultados em saúde similares a DGYR (66, 67). O Brasil apresenta um cenário um pouco diferente, já que a cirurgia mais realizada pelo SUS é a DGYR. Entre 2010 a 2016, 94,2% dos procedimentos realizados corresponderam a essa técnica (5).

Segundo a ABESO (2016) uma cirurgia é considerada como de sucesso quando o paciente atinge uma perda de, no mínimo, 50% de excesso de peso corporal em um ano, ou ainda que esse deixe de ser obeso mórbido, sendo que esta condição deve ser mantida por cinco anos (3). Há controvérsias sobre o uso desta métrica, já que em casos de obesidade acentuada os pacientes podem não atingir os percentuais de perda de peso esperados para ser considerada uma cirurgia de sucesso. Além disso, tendo em vista a definição de obesidade, e que o percentual de excesso de peso não discrimina os compartimentos corporais específicos, tem se ponderado que a avaliação da perda da adiposidade não saudável pode ser mais efetiva nestes pacientes (64).

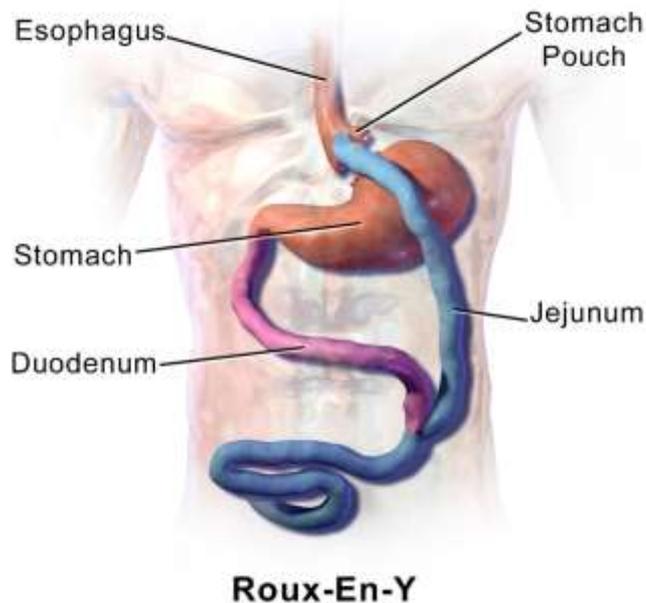
Apesar de todos os benefícios promovidos pela CB, algumas complicações potenciais podem ocorrer, a mais comum é a deficiência de micronutrientes (vitamina D e B12, cálcio, ferro), principalmente nas cirurgias disabsortivas. A baixa ingestão de proteínas e a presença de alguns sinais e sintomas como: vômito, regurgitação e intolerâncias alimentares podem acontecer com frequência (68). As intolerâncias alimentares mais comuns, em função da redução do volume gástrico, são os produtos cárneos, pães, massa e arroz (68). A síndrome de

dumping, é um conjunto de sintomas muito comum em pacientes que se submeteram a DGRY, considera-se que seja uma resposta à ingestão de alimentos de alta osmolaridade, como açúcares e gorduras frente ao esvaziamento rápido pela falta do piloro (69).

2.4 Cirurgia Bariátrica: Bypass Gástrico em Y de Roux

O Bypass gástrico em Y de Roux é uma das CB disponíveis para o tratamento da obesidade. Consiste em uma técnica na qual uma bolsa gástrica de aproximadamente 30cm³ de volume é formada separando-se a área próxima à cárdia do restante do estômago, que é grampeado cirurgicamente. O intestino delgado é dividido a 30-50 cm distalmente do ligamento *Treitz*. A parte distal é conectada à bolsa gástrica recém-construída e a parte proximal (contendo o estômago excluído, o duodeno e o início do jejuno) anastomosado 30 a 50cm distalmente do jejuno (Figura 1). Esta é denominada uma técnica operatória mista, ou seja, há uma combinação da restrição do volume ingerido e a diminuição na absorção de nutrientes (65).

A redução do estômago promove uma diminuição na ingestão de alimentos que beneficia a perda de peso e as alterações no intestino proporcionam uma redução na absorção de gorduras e vitaminas, conseqüentemente uma redução na ingestão calórica (65). Outro aspecto importante de repercussões após a CB foi levantado em um estudo de revisão dos mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas após a cirurgia. Os autores relataram que os benefícios adquiridos após a cirurgia excedem a perda de peso. O controle da glicose, por exemplo, está associado não somente a perda de peso, mas também aos rearranjos fisiológicos promovidos pela cirurgia, com o aumento da liberação intestinal de incretinas pós-prandiais e insulina (70).

FIGURA 1 - TÉCNICA CIRURGIA BY PASS EM Y DE ROUX

Fonte: [File:Roux-En-Y Part 2.png - Wikimedia Commons](#)

A DGRY foi considerada por muito tempo padrão ouro nas cirurgias para obesidade e diversos estudos compararam os resultados alcançados nas demais CB aos dela (62, 71). A literatura demonstrou sua superioridade quando comparada a banda ajustável, a gastrectomia vertical (62,71) e as modificações de estilo de vida em alcançar maiores perdas de peso e melhoria das doenças associadas à obesidade (62). Um ensaio clínico controlado randomizado comparou os resultados da remissão do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) entre três intervenções: DGYR, BGA e modificações de estilo de vida. Em cinco anos, daqueles do grupo DGYR, 30% alcançaram a remissão total ou parcial do DM2, enquanto apenas 19% daqueles que se submeteram a BGA e nenhum com apenas a modificação de estilo de vida ($p = 0,0208$) (62).

Os pacientes submetidos à cirurgia por DGYR demonstram desfechos favoráveis para o tratamento da obesidade com perdas significativas de peso corporal (em torno de 70 % do excesso de peso em 1 ano após cirurgia) (71, 72), além de redução da pressão arterial, hemoglobina glicada (HbA1C) (71), refluxo gástrico e melhora nos parâmetros para

dislipidemia: colesterol total, colesterol de alta densidade, e triglicerídeos (72). Em um estudo conduzido por Lager *et al.*(2017), 380 pacientes foram avaliados retrospectivamente dos 24 meses à linha de base, além de serem analisadas as complicações até os 30 dias de pós operatório. Observou-se que aos 12 meses os pacientes deste grupo perderam em média 70,8% de excesso de peso e 69,7% aos 24 meses, a pressão arterial sistólica reduziu 12,8 mmHg, e houve a melhora nos parâmetros de HbA1C (71). Apesar de todos os benefícios, vale lembrar que a frequência de complicações cirúrgicas, assim como as deficiências nutricionais é maior na DGRY (71).

Ainda que a CB demonstre resultados efetivos na perda de peso de pacientes com obesidade, não está isenta de possíveis falhas em longo prazo, assim como reaquisição de peso. Um estudo avaliando longitudinalmente a trajetória de peso após a CB relatou que entre 3 e 7 anos após a DGRY os participantes tiveram uma recuperação média de 3,9% no peso inicial que seguiu uma sequência quadrática ($p < 0,01$) (6).

Cornejo-Pareja *et al.* (2021) descreveram que diversos fatores estão envolvidos à manutenção de peso, desde a técnica cirúrgica, as modificações anatômicas e funcionais por ela imposta. Fatores relacionados ao estilo de vida, como modificações dietéticas e atividade física, fatores psicológicos e distúrbios cognitivos são relatados como importantes em seu papel na manutenção de peso após o procedimento. Por isso, os autores recomendam que o cuidado contínuo seja fundamental, nestes pacientes submetidos à CB (73).

2.4.1 Dieta e perda de peso na cirurgia bariátrica

Os procedimentos bariátricos promovem mudanças significativas e duradouras na alimentação dos pacientes a eles submetidos. A CB sempre exigirá adaptações no comportamento alimentar e na alimentação tendo em vista as modificações funcionais e anatômicas. Por isso, o manejo dietético no pós-operatório, tardio e ao longo da vida fazem-se necessários não só para a manutenção do peso, mas também para gestão das possíveis deficiências nutricionais causadas pela cirurgia (68).

Após a cirurgia os pacientes são aconselhados, após cerca de 24 horas, introduzirem gradualmente uma dieta de líquidos claros com baixo teor de açúcares, por causa da redução

do volume tolerado. Após alguns dias, gradualmente será alterada a consistência, primeiro para alimentos macios e cremosos, após para alimentos sólidos e em seguida para a alimentação habitual recomendada após a CB orientada por um nutricionista especializado (22, 68).

A CB modifica a ingestão alimentar e de nutrientes, potencializando os resultados na perda de peso. Segundo um estudo realizado por Janmohammadi *et al.* pacientes que se submeteram a DGYR e a GV tiveram uma redução de 63,5 e 66,7%, respectivamente em relação à ingestão habitual, associada a uma diminuição na ingestão de proteínas, carboidrato, gorduras e fibras aos 6 meses após a intervenção (74). O que segundo Nielsen *et al.* (2017) pode estar relacionado a mudança dos tamanhos das porções e não por preferência por alimentos com baixa densidade de energia após a CB. Neste estudo os autores avaliaram pacientes submetidos a DGRY e GV em dois momentos distintos: no pré-operatório e aos seis meses após a cirurgia e constataram que, ao contrário que se pensou, a preferência por alimentos com menor teor de gorduras e menos densos em energia ocorreu no período operatório e não após a CB (75).

Além disso, outro fator que pode modificar os resultados após a CB são as escolhas alimentares, que podem repercutir em melhores ou piores desfechos de perda de peso e manejo das comorbidades. Mollin *et al.* (2017) avaliaram 41 pacientes que se submeteram a DGRY e observaram que um padrão alimentar mais saudável esteve associado a melhores resultados de perda de peso e condições metabólicas (76), demonstrando a importância do acompanhamento dietético na otimização dos resultados após a CB.

2.5 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) e perda de peso após bariátrica

As alterações funcionais e anatômicas, juntamente com as modificações de vida impostas pela CB têm um grande impacto na perda de peso, entretanto estudos demonstram que alguns pacientes não alcançam os resultados esperados ou recuperam o peso após 1-2 anos de cirurgia (17,56). Uma revisão sistemática realizada por Athanasiadis *et al.* concluiu que 1 a cada 6 pacientes submetidos à CB cursaram com uma reaquisição $\geq 10\%$ após a cirurgia (77).

Shantavasinkul *et al.* (2016) em um estudo retrospectivo envolvendo 1426 pacientes submetidos a DGYR observaram que 17,1% (244 pacientes) tiveram reaquisição de peso durante o período de acompanhamento (78) . Por isso, na atualidade, existem esforços para identificar quais os motivos que desencadeiam respostas tão diferentes entre os indivíduos e, neste aspecto, as alterações genéticas estão elencadas (77, 78).

Estudos de associação ampla em todo genoma humano identificaram SNPs que se relacionam com a obesidade (13). O SNP é a forma mais simples de variação do Ácido Desoxirribunucleico (DNA) entre os indivíduos, corresponde à substituição de um único nucleotídeo por outro. Essas alterações acontecem com uma frequência alta no genoma (estima-se que a cerca de 1 a 1000 pb). Diversos destes SNPs estão em regiões não codificantes ou são mutações silenciosas. Porém, existem aqueles que são mutações em regiões que codificam aminoácidos, e que podem alterar a sua atividade, conformação, acarretando em patologias (79).

Alguns SNPs associados à obesidade podem alterar o percurso e os resultados na perda de peso após a CB (11,17). Pode-se dizer que existem pacientes que responderam de maneira diferente à dieta e a cirurgia, podendo ser classificados como hipo, normo e hiper respondedores de acordo com a sua resposta à perda de peso no decorrer do tratamento (11, 77).

Segundo os trabalhos conduzidos pelo grupo coordenado pela Dra. Jacqueline Alvarez-Leite indivíduos com SNP de risco tiveram um percurso alterado em relação à perda de peso (11,17). Em um desses estudos, os pacientes que apresentam o polimorfismo rs17782313 próximo ao *MC4R* tiveram uma tendência em apresentar um maior IMC pré-cirúrgico, menor probabilidade em atingir o IMC de não obesidade e de manterem um IMC que caracterizam falha no tratamento ($>35\text{kg/m}^2$). Outro achado interessante foi que entre os indivíduos que apresentaram o genótipo de risco, 51% não alcançaram a meta de peso de sucesso esperada após CB (17).

Dentro da literatura sobre a temática se encontra um corpo de evidências sobre os polimorfismos e sua associação à obesidade. Grandes estudos de associação têm sido conduzidos, e outras variantes têm sido identificadas, mas algumas delas, principalmente as primeiras identificadas demonstram uma associação mais forte à obesidade. Dentre estas pode-se referenciar as variantes próximas ao *MC4R*.

2.5.1 Polimorfismo rs17782313 próximo ao *MC4R*

Após as evidências terem demonstrado que o polimorfismo no *FTO* tinha uma alta associação com IMC e obesidade, outros estudos indicaram demais SNPs com esta mesma relação. Assim, identificaram-se variantes comuns próximas ao gene do receptor da melanocortina-4 (*MC4R*), e entre elas o SNP rs17782313. Segundo um estudo, conduzido por Loos *et al.* (2009), cada cópia do alelo de risco (C) esteve associada a uma diferença a mais de 0,049 no IMC, o equivalente a 0,22kg/m². Além disso, nas 77.228 amostras de adultos o alelo de risco aumentou em cerca de 8% das chances de se ter excesso de peso e ~12% de ter obesidade (80).

O receptor *MC4R* já havia sido identificado anteriormente, por estar envolvido em mutações genéticas monogênicas que ocasionaram obesidade grave de início precoce (81). Esse receptor é expresso no núcleo paraventricular e é um componente chave da via da melanocortina. Possui um papel importante na regulação do peso corporal e apetite. O *MCR4* é ativado por neuropeptídios derivados de *POMC* e bloqueado pelo peptídeo relacionado à Agouti (AgRP). Tem sua função modulada por sinalizadores do tecido adiposo e do intestino como: leptina, grelina, neuropeptídeo Y (FIGURA 2) (82). A interação do *MC4R* com o sistema nervoso central demonstra a sua participação nos mecanismos relacionados à regulação do apetite, moderando os sinais de fome e saciedade fornecidos pelo hormônio estimulador de melanócitos alfa e aumentando-os através de um sinal orexígeno promovido pelo peptídeo relacionado à cutia (83). Uma revisão de literatura concluiu que por todo seu envolvimento nos processos regulatórios de apetite, alterações que levam a quebra desse sistema podem aumentar a vulnerabilidade à perda do controle alimentar (82).

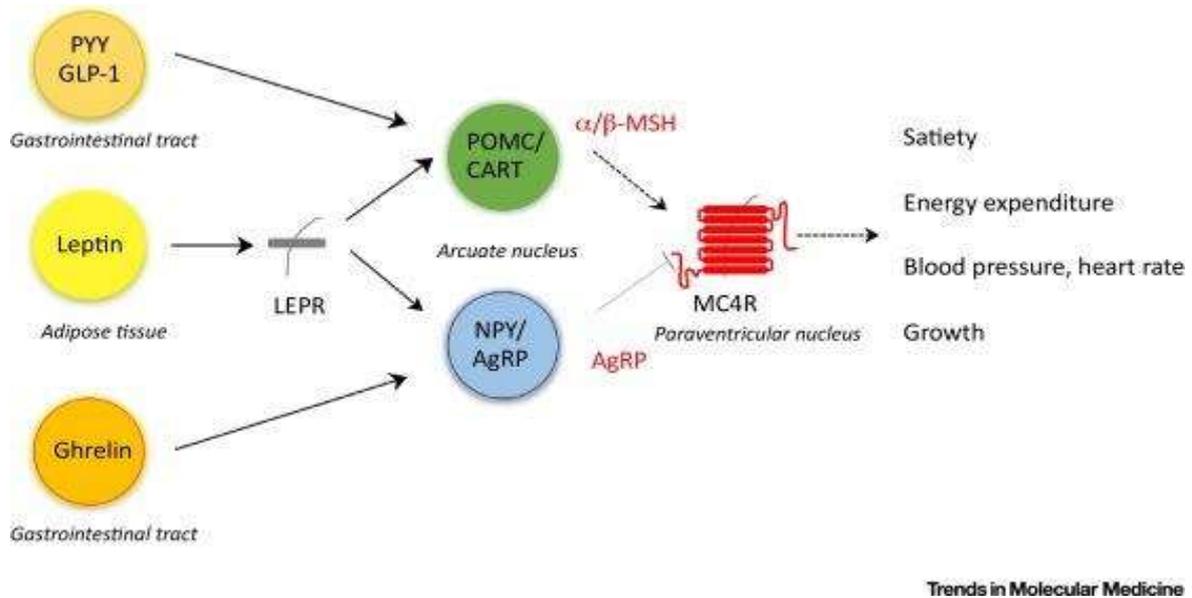


FIGURA 2 – CASCATA DE SINALIZAÇÃO DA MELANOCORTINA

Vários sinais periféricos, como leptina, grelina, peptídeo YY (PYY) e peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), afetam os neurônios no núcleo arqueado hipotalâmico (ARC). A leptina é secretada pelo tecido adiposo e ativa os receptores de leptina no núcleo arqueado. Assim, os neurônios que expressam proopiomelanocortina (POMC) são ativados levando à secreção do hormônio estimulante de melanócitos (MSH). O MSH é capaz de ativar o receptor de melanocortina-4 (MC4R) expresso no núcleo paraventricular (PVN), regulando a saciedade, o gasto energético, a pressão arterial e o crescimento. Em paralelo, a leptina inibe os neurônios que expressam o peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP), que estão localizados no ARC. O AgRP foi proposto como um agonista inverso no MC4R, capaz de inibir a sinalização do MC4R.

Fonte: (82)

Ademais, polimorfismos neste receptor podem alterar a ingestão alimentar e o balanço energético. Indivíduos com a variante rs17782313 do *MC4R* tiveram uma associação positiva com uma maior ingestão de energia ($<0,001$) e uma baixa ingestão de carboidratos e proteínas ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente) (84).

Outro aspecto interessante é de que maneira esse polimorfismo afeta a ingestão de nutrientes e impacta o peso corporal (85). A esse respeito, Alizadeh *et al.* (2022) realizaram um estudo transversal para avaliar como a interação da variante *MC4R* rs17782313 afetaria a ingestão de carboidratos, o IMC, e a circunferência da cintura (CC) de portadores do alelo de risco. Os resultados demonstraram que a maior ingestão de carboidratos comparada a menor foi associada a um aumento de IMC e CC naqueles com a variante de risco (85).

Na população com obesidade extrema há uma alta prevalência de indivíduos que apresentam alelos de risco (C). Segundo o estudo realizado por Resende *et al.* 47,9% de pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, ou seja, que apresentavam IMC acima de 35 kg/m^2 possuía o genótipo CT ou CC (17). Outro aspecto relevante é que os níveis de IMC e peso corporal diferem entre aqueles que possuem ou não o polimorfismo deste gene. No mesmo

estudo o peso corporal pré-cirúrgico e IMC foram maiores no grupo com polimorfismo, além de não terem atingido um IMC mínimo tão baixo quanto do grupo sem alelo de risco (17). Apesar desses achados, o estudo em questão não avaliou se estas tendências poderiam ser afetadas por mudanças na alimentação.

2.5.2 SNPs e alimentação

Existe uma variação considerável entre as escolhas alimentares dos indivíduos e há relatos de que estas alterações podem ser afetadas por componentes genéticos (86). A partir disso, uma metanálise de GWAS foi realizada a fim de investigar a associação entre ingestão de energia, macronutrientes e variantes genéticas (86). Neste estudo identificou-se que alguns SNPs que correspondiam a genótipos para o risco de obesidade, como o caso do *FTO*, tiveram associação a alterações na ingestão de nutrientes. No locus *FTO* rs1421085 a presença do alelo menor, que aumenta o IMC, foi associado a uma maior ingestão de proteínas (86). Em adultos com excesso de peso os portadores do genótipo AA de *FTO* rs9939609 tiveram uma ingestão significativamente maior de calorias, gorduras e carboidratos quando comparados ao genótipo TT após ajuste para idade e sexo (87)

Alterações na ingestão alimentar e de nutrientes também foram observadas em portadores do genótipo de risco para obesidade *MC4R* (18). Em um estudo, com mulheres, observou-se que a variante rs17782313 próxima ao *MC4R* (genótipo CC - alelo de risco) tiveram um maior consumo energético e de gordura dietética, além de apresentarem maior IMC e risco de obesidade. Cada alelo C de risco foi associado a um IMC 0,34kg/m² maior e um risco para obesidade maior de 12% (18).

Arbitrariamente, a estes achados Hasselbach et al. (2010) investigaram o papel do SNP *FTO* rs9939609 e das variantes rs12970134, rs17700633 e rs17782313 próximas ao *MC4R* na modulação da ingestão de energia total, macronutriente, índice glicêmico, carga glicêmica e densidade energética em gêmeos saudáveis. Segundo os resultados, os polimorfismos dessas variantes não estavam associados à ingestão alimentar e preferência por alimentos específicos (19).

JUSTIFICATIVA

Observa-se que os resultados são conflitantes sobre o papel do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* e a ingestão energética e composição nutricional (18, 19). Além disso, não há, até a presente data, não foram encontrados estudos que demonstrem essas associações à população pacientes após a CB na plataforma PUBMED. Sabe-se que indivíduos que se submeteram à CB passam por alterações expressivas em sua alimentação (68) e, como já relatado anteriormente, há aqueles que cursam com resultados de sucesso e outros não (11, 17, 77). Já se verificou que a presença de fenótipos de risco pode alterar a perda de peso (11, 17, 77), mas muitos dos estudos avaliaram apenas a associação dos fatores genéticos, como os polimorfismos, com a evolução de peso corporal (11, 17, 77). Ainda, não se pode afirmar se ingestão energética e composição nutricional da alimentação pode sofrer influência do SNP rs17782313 de *MC4R* em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica.

HIPOTESE

A presença do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* levaria a mudanças na ingestão energética e composição nutricional da alimentação nos indivíduos obesos extremos, influenciando assim a evolução do peso após a cirurgia bariátrica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a possível associação entre polimorfismo rs17782313 (SNP-*MC4R*) sobre as escolhas alimentares de pacientes submetidos à cirurgia DGYR do período pré-operatório aos dois anos de pós-operatório.

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar a presença do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* em pacientes obesos atendidos no ambulatório Jenny Faria para acompanhamento no pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica.
- Avaliar a influência do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* nas mudanças da composição corporal (massa gorda e massa magra), IMC, percentual de perda do excesso de peso durante os primeiros 2 anos após cirurgia.
- Comparar a composição da dieta (consumo energético, carboidratos totais, fibra alimentar, proteína, lipídios totais) de pacientes apresentando ou não o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R*.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento e seleção dos pacientes

Este estudo trata-se de uma coorte retrospectiva realizada em pacientes acompanhados pela Equipe Multidisciplinar do Ambulatório de Terapia Nutricional e Nutrológica na Obesidade Extrema (ETNNO) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Os participantes são apoiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, atende predominantemente a população de baixa renda.

Os critérios de inclusão dos pacientes selecionados foram: terem idade igual ou superior a 18 anos, terem se submetido à cirurgia bariátrica do tipo derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR), possuírem ao menos um registro de recordatório 24 horas (REC24H) no período experimental avaliado (tempo 0 aos 24 meses) e terem sido genotipados para o SNP rs17782313 próximo ao gene *MC4R*.

Os critérios de exclusão foram: pacientes que não possuíam registro em prontuário, participantes que não completaram o período de acompanhamento, tratamentos médicos que interferiram na ingestão alimentar como quimioterapia, cirurgias etc.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, e aprovado sob o número: CAAE: 13227713.0.0000.5149

4.2 Coleta de dados

As informações coletadas foram extraídas dos prontuários de evolução médica/nutricional da equipe ETNNO e foram aferidas durante as consultas de rotina dos pacientes candidatos ou que já passaram pela cirurgia bariátrica.

4.2.1 Parâmetros antropométricos e de composição corporal

4.2.1.1 Peso corporal

O peso foi aferido segundo a técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional/Ministério da Saúde Brasileiro (SISVAN) (88). Para tanto, utilizou-se a balança antropométrica digital da marca (Balmak®) com escala de 100g e carga máxima de 300 kg.

4.2.1.2 Altura

Para avaliar a estatura foi utilizada a técnica preconizada pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional/Ministério da Saúde Brasileiro (SISVAN) (88). Para a medida utilizou-se a régua antropométrica acoplada em balança com escala 0,5 cm.

4.2.1.3 Índice de massa corporal (IMC)

A partir das medidas de peso e estatura, foi calculado o IMC através da equação peso (kg)/ estatura² (m) (89). O valor obtido foi utilizado para classificação do estado nutricional e grau de obesidade, conforme pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (TABELA 2).

TABELA 2: Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC

IMC	Classificação
<18,50	Baixo peso
18,50 – 24,99	Peso normal
≥25,00	Sobrepeso
25,00-29,00	Pré Obesidade
30,00-34,99	Obesidade classe I
35,00-39,99	Obesidade Classe II
≥40,00	Obesidade Classe III

Fonte: (89)

4.2.1.4 Composição corporal

Os dados de composição corporal (percentual de gordura, peso da massa gorda, peso da massa magra) foram obtidos por impedância elétrica (Biodynamics Model 310 Versão 8:01, Biodynamics Shoreline, WA, EUA). Seguindo os protocolos de bioimpedância sugeridos por Kyle (90).

4.2.1.5 Percentual de Perda do Excesso de Peso

A perda do excesso de peso (%PEP) foi calculada segundo a equação recomendada por Deitel & Greenstein (91).

$$\%PEP = 100 \times \frac{Pi - Pf}{Epi}$$

Onde:

Pi = Peso corporal pré operatório

Pf = Peso corporal avaliado

Epi = Excesso de peso (peso pré-operatório – peso ideal)

O peso ideal foi definido pela equação:

$$Peso\ ideal = 24,9kg/m^2 \times (altura\ (m))^2$$

4.2.3 Coleta do material genético

O material genético foi coletado anteriormente, segundo os estudos (11, 17), estas coletas foram realizadas nas consultas de assistência ou em resíduos de tecidos adiposos recolhidos durante o procedimento cirúrgico. Para as coletas realizadas nas consultas assistências os pacientes foram orientados a bochechar previamente com 100mL de água. Após isso, as amostras foram adquiridas a partir de raspagem da face interna das bochechas com pequenas escovas citológicas esterilizadas (*swab*), fazendo-se movimentos circulares (aproximadamente 30 vezes de cada lado). As amostras colhidas foram armazenadas em geladeira e analisadas utilizando kit específico (Sigma Aldrich®,EUA).

As amostras do tecido adiposo foram obtidas da região visceral no ato operatório, em condições estéreis e armazenadas em freezer -80°C até o momento da extração.

4.2.3.1 Extração do DNA

A extração do DNA foi realizada, anteriormente segundo os estudos (11, 17), utilizando-se o kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo o *swab bucal* e etanol 70% foram centrifugados 12000rpm durante 10 segundos para a formação do *pellet* de DNA. Após esse processo, desprezou-se o sobrenadante, sendo os tubos invertidos sobre papel absorvente por 30 a 40 minutos para evaporação do etanol residual.

Em cada tubo contendo o *pellet* de DNA foram adicionados 200µl de solução de extração e, em seguida, 25µl de solução de preparo tecidual. Os tubos foram homogeneizados no vortex e permaneceram em temperatura ambiente durante 10 minutos e, após, incubados a 95°C durante três minutos. Finalmente, foram adicionados 200µl de solução de neutralização e as amostras serão armazenadas a 4°C até sua utilização.

4.2.3.2 Análise do polimorfismo

O polimorfismo rs17782313 (*MC4R*) foi genotipado, anteriormente, segundo mencionado no estudo Resende *et al.*, 2018, utilizando a metodologia TaqMan™ SNP Genotyping assays, com duas sondas marcadas com fluorescência diferencial que permitem detectar ambos os alelos em uma única reação (AppliedBiosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, EUA). Os indicadores da reação em cadeia da polimerase (PCR) e as sondas TaqMAN foram desenvolvidas anteriormente pela ABI (número de catálogo: C_32667060_10). As análises foram desenvolvidas em um aparelho ABI 7900 HT Fast Real- Time System (ABI), e a genotipagem foi conduzida utilizando TaqManGenotyper Software no formato 84 – de acordo com as instruções do fabricante.

4.2.4 Dados dietéticos

Os dados para a avaliação da ingestão dietética foram extraídos de recordatórios alimentares aplicados de forma presencial nas consultas de acompanhamento realizadas pela ETNNO. As informações dietéticas sobre os alimentos relatados pelos pacientes foram incluídas no *software* AVANUTRI BETA (92) versão online para o cálculo de calorias totais, carboidratos, proteínas, lipídeos totais e fibras consumidos pelos pacientes em sete momentos distintos: 0 meses (referia-se a primeira consulta realizada pela equipe), 4, 6, 9, 12, 18, 24 meses de pós operatório.

Os alimentos foram transcritos no programa em medidas caseiras anotadas pelos profissionais nas consultas. Os alimentos que não estavam contemplados no programa foram incluídos pela pesquisadora, utilizando-se da Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos consumidos no Brasil do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (93) ou informações de rótulos dos produtos relatados. A Tabela de Medidas Caseiras para Alimentos Consumidos no Brasil do IBGE (94) foi utilizada para a conversão das medidas

caseiras em gramas quando necessário. Utilizou com padrão de comparação com os valores encontrados as recomendações de consumo energético (1000 a 1200 kcal) e proteico (60 a 70g total/dia) proposto para pacientes submetidos a CB (95).

4.2.5 Dados adicionais

Nos prontuários também foram coletados informações adicionais que poderiam ter influência sobre os dados alimentares investigados dos recordatórios 24 horas. Os dados dos medicamentos utilizados: antidepressivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, inibidores de apetite. Além disso, informações sobre intolerâncias alimentares comuns após a cirurgia estratificados segundo as categorias: intolerâncias a carboidratos e doces, carnes, leite e derivados. Comportamentos como: consumo de bebidas alcoólicas, vômitos e hábito de beliscar, foram avaliados segundo o referido pelos participantes (sim/não). A atividade física foi avaliada considerando-se a prática mínima de 180 minutos/semanais.

4.2.6 Formação de grupos para análise

Para analisar a interferência do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* na ingestão energética, composição nutricional e nos parâmetros de peso corporal, os indivíduos foram inicialmente divididos em três grupos genotípicos: (TT, CT e CC). Como a frequência do genótipo CC foi baixa na população estudada optou-se por tratar os indivíduos em apenas 2 grupos : um grupo com polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R*, onde os investigados apresentavam pelo menos um alelo variante de risco (CT + CC) e um grupo controle sem o polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* (TT).

4.2.7 Análise Estatística

O cálculo amostral (intervalo de confiança de uma proporção) foi realizado através do site http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/ta_ic_proporcao.php. Considerando-se o nível de confiança de 95%, um percentual de 20% de erro, sendo a proporção estimada na

população de 47% de indivíduos com a presença do polimorfismo de risco, o efeito do desenho de 1,5 e uma perda de 10%, cada grupo deveria compor-se de 40 participantes.

Os resultados das variáveis qualitativas são apresentados em percentual nas tabelas de frequência. As variáveis quantitativas são apresentadas como mínimo, máximo e quartis uma vez que os dados não se comprovaram normais a partir do teste de *Shapiro Wilk*. A comparação da frequência de intercorrências, uso medicamentoso e prática de atividade física foram realizados através do teste de *Fisher*.

Na análise comparativa entre os grupos com relação ao IMC, %PEP e composição de massa gorda e magra utilizou-se o teste *Wilcoxon* para amostras não paramétricas. Para análise das variáveis ingestão calórica reportada, ingestão proteica, de carboidratos, gorduras e fibras foi utilizado o teste *Mann Whitney*. O teste *Qui-quadrado* comparando proporções foi utilizado para avaliar o percentual de cada grupo com relação à recomendação calórica e de proteínas após a CB.

Na análise da influência do SNP sobre os parâmetros elencados utilizou-se para as variáveis qualitativas (atividade física, antidepressivo, intolerância etc) a regressão logística. Uma razão de chance superior a 1 indicará que a presença do polimorfismo aumenta a chance de ocorrência do evento avaliado, enquanto uma razão de chance inferior a 1 indicará que a presença do polimorfismo reduz a chance de ocorrência do evento medido pela variável resposta.

Para os casos em que a variável resposta foi contínua, utilizou-se a regressão linear simples. Nesse caso, um coeficiente positivo indica que a presença do polimorfismo aumenta os valores medidos como variável resposta. No caso de coeficiente negativo, a presença do polimorfismo reduz os valores medidos como variável resposta.

Todas as análises foram realizadas no SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25.0, adotando-se como nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em três etapas: a estatística descritiva, comparação entre os grupos e os modelos de regressão.

5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS

As variáveis qualitativas estão apresentadas em tabelas de frequência para cada uma das medidas ao longo dos dois anos. A amostra inicial foi composta por 122 indivíduos, no entanto em alguns prontuários não constavam os dados de recordatório 24h ou não se dispunha do registro da consulta realizada em determinado tempo, reduzindo esse valor em algumas variáveis. No entanto pôde se observar que o número de indivíduos avaliados manteve-se constante ao longo do tempo. A predisposição *MC4R* ocorreu em 48,3% de 120 investigados (TABELA 3). Nossos resultados de genótipos apresentou distribuição consistente com a lei de Hardy Weinberg (cálculo em anexo).

TABELA 3 - Frequência alélica e genotípica do polimorfismo rs17782313 do gene próximo ao *MC4R* em 120 pacientes com obesidade grau III atendidas no Ambulatório Jenny Faria submetidos à cirurgia bariátrica

Genotipagem <i>MC4R</i>	n	%
Alelo C (de risco)	64	26,7
Alelo T (Controle ou selvagem)	176	73,3
CC	6	5,0
CT	52	43,3
TT	62	51,7
Com SNP- <i>MC4R</i> (CC+CT)	58	48,3
Controle sem SNP- <i>MC4R</i> (TT)	62	51,7

A TABELA 4 mostra que a na população total tem mediana de idade de 43 anos no momento da cirurgia (1° e 3° quartis em 34 anos e 52 anos), mediana de peso ideal de 62,9 kg com 1° e 3° quartis em 59,8 kg e 67 kg). As mulheres são a grande maioria, correspondendo a 85% (n=102) da população estudada.

Quando a população é dividida naqueles com ou sem predisposição ao SNP-MC4R, nota-se que as medianas são semelhantes entre os dois grupos.

TABELA 4: Descritiva das variáveis quantitativas do grupo total de pacientes, Controles (sem o SNP rs17782313-MC4R) e com polimorfismo rs17782313 do gene próximo ao MC4R com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica.

	Total	CONTROLES	SNP-MC4R
Mulheres (n)	85,0% (102)	88,7% (55)	81,0% (47)
Idade (anos)[#]	43 (20-65)	44 (20-65)	43 (23-64)
Peso ideal (kg)[#]	62,9 (52,4-83,4)	61,6 (52,4-82,5)	63,7 (53,8-83,4)
Altura (m)[#]	1,59 (1,45-1,83)	1,57 (1,45-1,82)	1,60 (1,47-1,83)

[#] Mediana (mínimo e máximo). N do grupo Total para idade = 121, altura = 120.

Para grupo Controle: idade= 61 e altura = 60, para grupo SNP-MC4R= 58 para todos

5.2 COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS

5.2.1 Comparação entre os indivíduos com SNP rs17782313-MC4R e sem o SNP (controle) de IMC, %PEP e composição corporal

As comparações entre as características de IMC, %PEP, composição de massa de gordura corporal e composição da massa livre de gordura estão apresentadas na FIGURA 3. Não houve diferença significativa (valor de $p > 0,05$) destas características entre o grupo com a predisposição SNP rs17782313-MC4R e controle (sem o SNP-MC4R) quando cada tempo experimental foi comparado. Porém, comparando os grupos com o SNP-MC4R e sem o SNP ao longo de todo acompanhamento, nota-se que a perda de peso teve uma evolução menos favorável naqueles com a predisposição ao SNP rs17782313-MC4R.

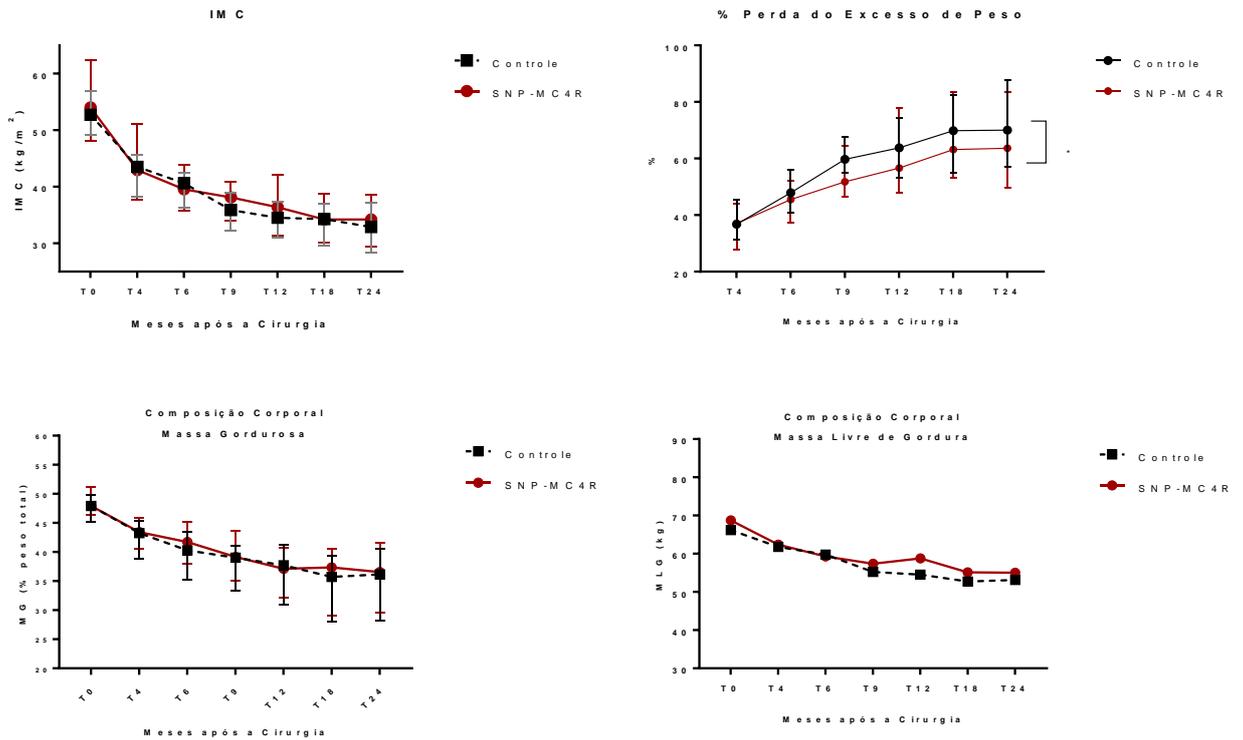


FIGURA 3 – Comparação longitudinal de IMC, %PEP e composição corporal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (com SNP rs17782313-MC4R) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica. * Diferença significativa entre os grupos.

5.2.2 Comparação entre os indivíduos com predisposição ao SNP rs17782313-MC4R e sem predisposição (controle) de quilocalorias reportadas, macronutrientes e fibras.

A evolução temporal (T0 aos 24 meses) da ingestão de quilocalorias reportadas (kcal/kg), proteínas (%kcal total), lipídeos (%kcal total), carboidratos (%kcal total) e fibras (gramas/1000kcal) estão apresentados na FIGURA 4. Não houve diferença significativa destas características quando comparados os grupos com a predisposição ao SNP - rs17782313 *MCR4* e controle (sem predisposição) (valor de $p > 0,05$).

Contudo, foi visto também que aos 24 meses, o grupo sem a predisposição apresentou uma mediana maior de consumo percentual de proteínas em termos das calorias totais, 19% (16,6-21,6%), em relação aos que possuíam a predisposição ao SNP rs17782313-*MC4R*, 15% (7,7-19,7%), valor de $p=0,038$. Assim como também, aos 24 meses o grupo com predisposição apresentou uma mediana de consumo de fibras por 1000 kcal

significativamente maior ($p = 0,006$), quando comparados aos indivíduos sem predisposição, ou seja, $12,8\text{g}/1000\text{kcal}$ ($8,4 - 20,2$) e $8,4\text{ g}/1000\text{kcal}$ ($4-13,7$), respectivamente.

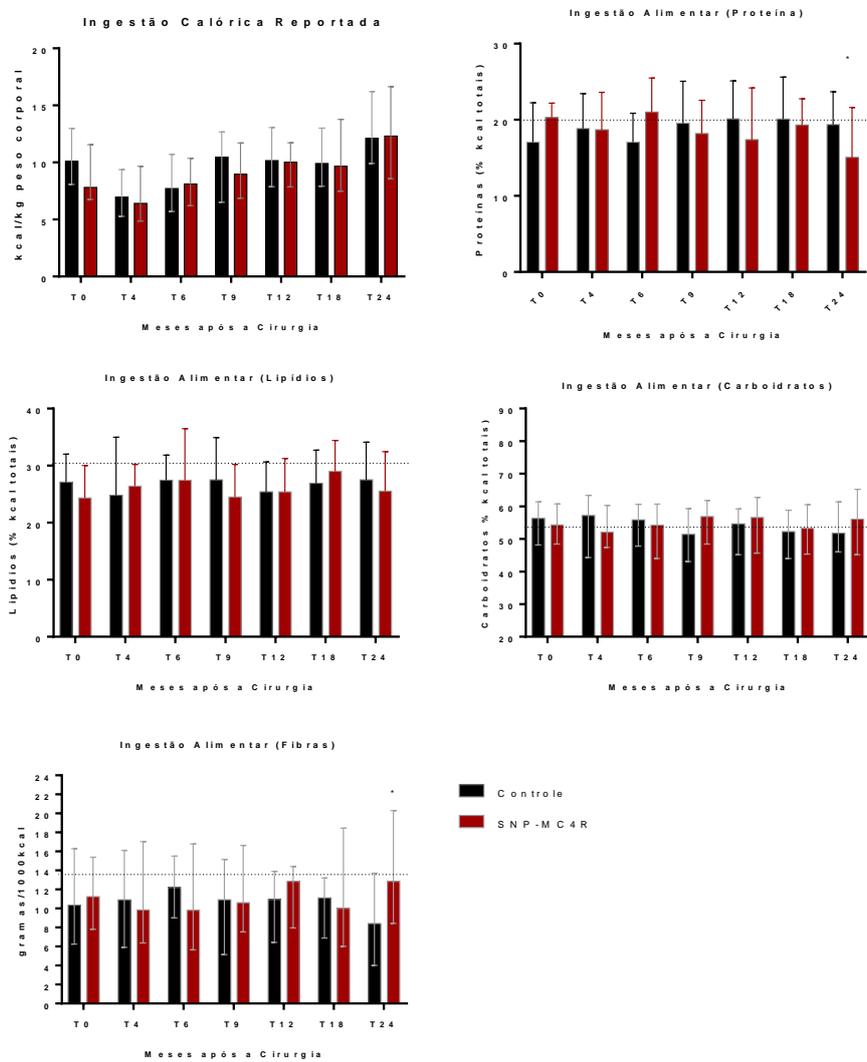


FIGURA 4 – Comparação longitudinal da ingestão calórica reportada, percentual de proteínas, lipídeos e carboidratos e fibras por 1000 kcal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (SNP-rs17782313 *MCR4*) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica. *Diferença significativa entre os grupos.

Ao comparar as intercorrências investigadas, uso de medicamentos e prática de atividade física entre aqueles que não tinham a predisposição ao *MC4R* e os que possuíam a predisposição não houve diferenças significativas ($p < 0,05$). Contudo, em relação à atividade física, a frequência de indivíduos sem o alelo de risco que praticavam atividade física foi maior em relação aos indivíduos com o alelo de risco aos 9 (66,7% e 37,5%, respectivamente) e 18 meses (71,1% e 46,7%, respectivamente, TABELA 5).

TABELA 5 - Percentagem de pacientes com polimorfismo SNP rs17782313-MC4R que responderam “sim” para as intercorrências investigadas, uso de medicamentos e prática de atividade física durante os 24 meses de pós-operatório

	Pré-operatório (T0)		Tempo 4 (T4)		Tempo 6 (T6)		Tempo 9 (T9)		Tempo 12 (T12)		Tempo 18 (T18)		Tempo 24 (T24)	
	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)
Comportamento beliscador	0,0	4,5	0,0	0,0	4,3	0,0	0,0	12,5	3,3	18,2	14,3	13,0	12,0	12,5
Intolerância carboidratos	0,0	0,0	29,6	20,0	25,9	7,4	23,1	11,1	13,5	25,9	12,5	3,7	23,3	17,9
Intolerância carnes	0,0	4,3	24,0	31,0	7,4	18,5	14,8	14,8	7,9	11,1	6,3	7,4	17,2	7,1
Intolerância leites e derivados	0,0	0,0	29,6	20,0	25,9	7,4	23,1	11,1	13,5	25,9	12,5	3,7	23,3	17,9
Vômitos	4,0	0,0	24,0	20,8	26,9	24,0	28,6	27,6	20,0	21,4	19,4	16,7	14,8	14,8
Sem intolerâncias	92,0	91,7	64,3	64,0	64,3	67,9	59,3	77,8	78,9	66,7	75,8	82,1	60,0	71,4
Uso de antidepressivos	24,3	30,6	11,4	19,4	20,0	23,5	25,0	14,3	16,3	20,6	17,4	22,9	18,4	17,6
Uso de hipoglicemiantes	30,6	33,3	8,6	16,1	5,7	17,6	5,6	17,1	4,1	11,8	4,3	11,4	2,6	11,8
Uso de hipoglicemiante	19,4	16,7	5,7	9,7	0,0	5,9	2,8	2,9	6,1	0,0	2,2	2,9	7,7	5,9
Uso de inibidores de apetite	5,6	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,6	0,0
Uso de bebida alcoólica	7,7	4,0	5,0	0,0	5,0	0,0	9,5	4,8	6,3	0,0	3,7	13,0	8,3	8,3
Atividade física	17,9	26,1	48,3	55,6	58,1	55,6	66,7	37,5**	51,6	39,3	71,1	46,7**	54,3	50,0

Legenda: CT (grupo controle, sem SNP-MC4R) , SNP/MC4R (grupo com SNP-MC4R) . **diferença significativa pelo teste de Fisher (p<0.01).

5.2.3 Comparação entre os indivíduos com predisposição ao SNP rs17782313-*MCR4* e sem predisposição (controle) quanto frequência de indivíduos que atenderam as recomendações de ingestão calórica e proteica e o sucesso da cirurgia após CB

Não houve diferença significativa na proporção de paciente que relataram uma ingestão calórica após a CB bariátrica dentro da recomendação (1000 a 1200 kcal/dia) comparando-se os grupos sem (Controle) ou com SNP-rs17782313 *MCR4* (Figura 5A). Por outro lado, o percentual de pacientes com a ingestão proteica abaixo do recomendado após a cirurgia bariátrica foi significativamente maior no 4º e 6º mês após a cirurgia (Figura 5B) no grupo com o SNP – rs17782313. Em relação ao sucesso da cirurgia, considerado como perda de excesso de peso > 50%, houve menor proporção de pacientes alcançando sucesso do grupo com predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* quando comparado ao controle.

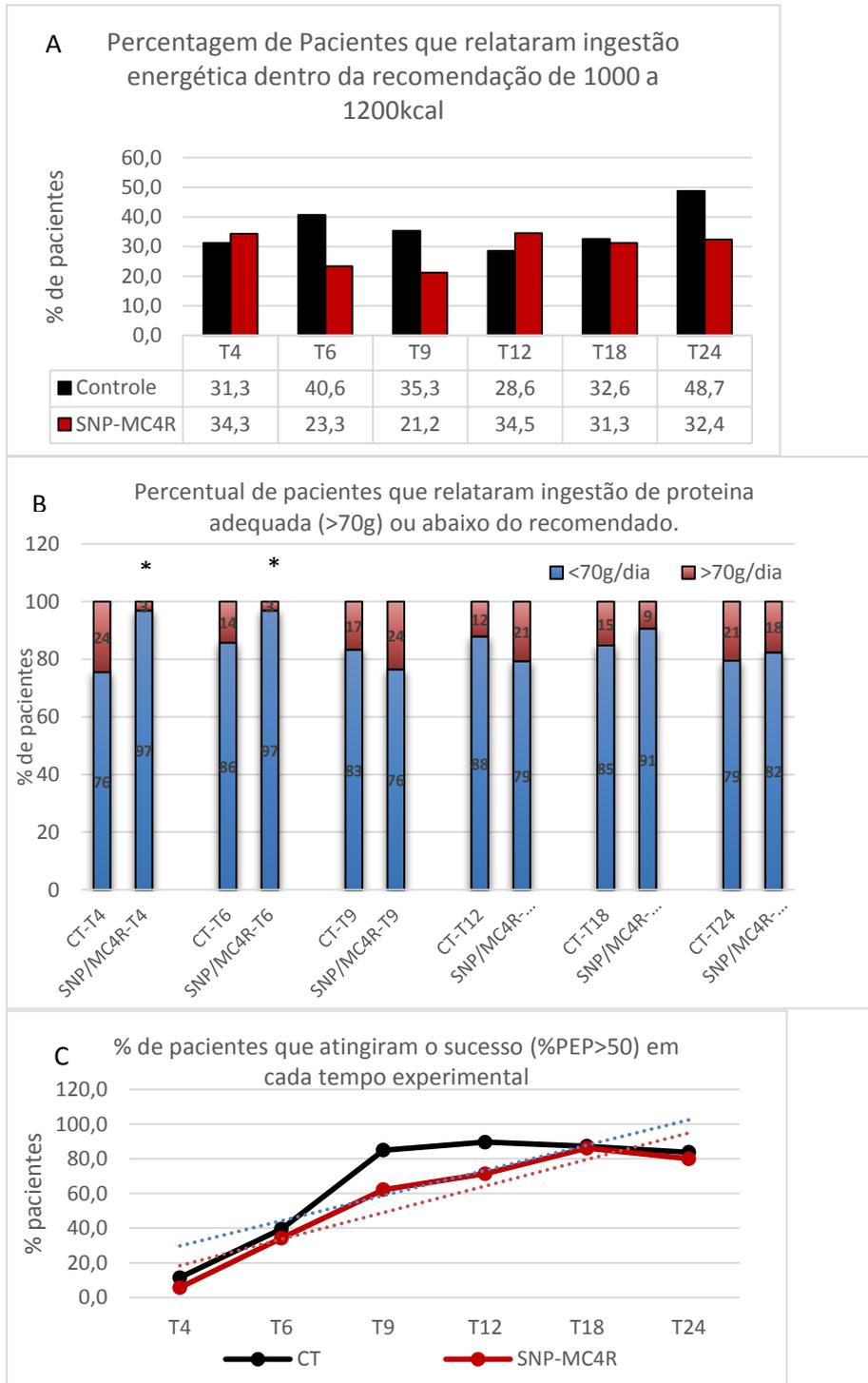


FIGURA 5 - Comparação entre do percentual de pacientes com e sem SNP-rs17782313 *MCR4* que relatam ingestão calórica (A) e proteica (B) dentro das recomendações e que atingiram sucesso na perda de peso (C) em cada tempo experimental ao longo dos meses. *Diferença estatística entre pacientes controle (CT) e SNP-MC4R. *Diferença estatística comparando os grupos considerando todos os tempos.

5.3 MODELOS DE REGRESSÃO

5.3.1 Variáveis qualitativas

Em todos os modelos apresentados, a variável predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* é uma variável independente que reduz ou amplia a chance de ocorrência da variável resposta. No caso da regressão logística, a variável resposta é do tipo binária (não/sim). No caso dos modelos lineares, a variável resposta é do tipo contínua.

Os resultados em T0, 4, 6, 12, 24 indicaram que a presença de atividade física, antidepressivos, intolerâncias e demais variáveis não são influenciados pela predisposição do *MCR4*. Os dados aos 9 e aos 18 meses indicaram que a presença do SNP-rs17782313 *MCR4* aumenta as chances de não fazer atividade física (valor de $p = 0,024$, IC95% 1,174 - 9,462; valor de $p = 0,044$, IC95% 1,029-7,648, respectivamente) TABELAS 6 e 7.

5.1.1.1 Variáveis quantitativas

Para as variáveis contínuas, utilizou-se a regressão linear entendendo que a predisposição também é uma variável independente. Segundo as análises não foram encontradas nenhuma relação significativa entre a predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* e as variáveis IMC, peso, massa de gordura em quilogramas e percentual, kcal/kg, carboidratos/kg, proteínas/kg (t0, t4, t6, t12, t18, t24) , lipídeos/kg e fibras/1000 kcal nos tempos T0, 4, 6, 12, 18, 24 meses ($p < 0,05$).

TABELA 6 - Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses.

Variáveis	Pré-operatório (T0)				Tempo 4 (T4)				Tempo 6 (T6)				Tempo 9 (T9)			
	RC	Valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Não Praticam Atividade física	0,616	0,479	0,161	2,358	0,747	0,586	0,261	2,138	1,108	0,847	0,391	3,139	3,333*	0,024*	1,174*	9,462*
Antidepressivos	0,731	0,551	0,260	2,052	0,538	0,375	0,137	2,117	0,813	0,723	0,258	2,556	2,000	0,262	0,596	6,711
Hipoglicemiantes	0,880	0,801	0,326	2,372	0,488	0,355	0,106	2,233	0,283	0,140	0,053	1,514	0,284	0,141	0,053	1,518
Inibidores de Apetite	2,059	0,563	0,178	23,773	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipolipemiente	1,207	0,760	0,362	4,023	0,566	0,548	0,088	3,269	0,000	0,999	0	0	0,971	0,984	0,058	16,163
Sem intolerância	1,045	0,966	0,135	8,083	1,012	0,983	0,329	3,117	0,853	0,778	0,282	2,581	0,416	0,148	0,127	1,364
Intol.Carb.arrozdoespão	-	-	-	-	1,684	0,425	0,467	6,068	4,375	0,085	0,817	23,424	4,375	0,085	0,817	23,424
Intol.Carnes	0,000	0,999	0	0	1,425	0,566	0,425	4,773	0,352	0,239	0,062	2,000	1,000	0,999	0,223	4,489
Intol.LeiteseDerivados	0,000	0,999	0	0	0,442	0,517	0,038	5,204	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0
Vômito	0,000	0,999	0	0	1,200	0,791	0,312	4,612	1,167	0,811	0,330	4,122	1,050	0,934	0,331	3,335
Comp. Beliscador	0,000	0,999	0	0	-	-	-	-	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0
Bebida Alcoólica	2,000	0,582	0,170	23,556	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0	2,105	0,556	0,176	25,170

Legenda : RC = razão de chances. *Significativo ($p > 0,05$)

TABELA 7- Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.

Variáveis	Tempo 12 (T12)				Tempo 18 (T18)				Tempo 24 (T24)			
	RC	Valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Não Praticam Atividade física	1,648	0,344	0,586	4,641	2,805*	0,044*	1,029*	7,648*	1,187	0,740	0,430	3,282
Antidepressivos	0,753	0,620	0,244	2,317	0,711	0,542	0,237	2,128	1,054	0,932	0,316	3,513
Hipoglicemiantes	0,319	0,203	0,055	1,851	0,352	0,245	0,061	2,044	0,203	0,163	0,022	1,911
Inibidores de Apetite	0,000	0,999	0	0	-	-	-	-	1	0,999	-	-
Hipolipemiante	0,000	0,999	0	0	0,756	0,845	0,046	12,517	1,333	0,761	0,209	8,492
Sem intolerância	1,875	0,270	0,613	5,731	0,679	0,545	0,194	2,377	0,600	0,362	0,200	1,799
Intol.Carb.arrozdoespão	0,446	0,216	0,125	1,600	3,714	0,254	0,389	35,430	1,400	0,608	0,387	5,060
Intol.Carnes	0,686	0,660	0,127	3,688	0,833	0,860	0,109	6,349	2,708	0,259	0,480	15,294
Intol.LeiteseDerivados	0,000	0,999	0	0	1,733	0,661	0,148	20,232	0,464	0,541	0,040	5,429
Vômito	0,917	0,889	0,269	3,121	1,200	0,798	0,297	4,843	1	0,999	0,223	4,489
Comp. Beliscador	0,155	0,107	0,016	1,500	1,111	0,898	0,222	5,560	0,955	0,957	0,173	5,269
Bebida Alcoólica	0,000	0,999	0	0	0,256	0,254	0,025	2,654	1	0,999	0,129	7,746

Legenda : RC = razão de chances. *Significativo ($p > 0,05$)

TABELA 8 – Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses .

Variáveis	Pré-operatório (T0)				Tempo 4 (T4)				Tempo 6 (T6)				Tempo 9 (T9)			
	Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
IMC	1,452	0,384	-1,836	4,741	1,089	0,542	-2,458	4,635	-0,334	0,834	-3,504	2,835	1,995	0,200	-1,076	5,065
Pesokg	7,852	0,127	-2,275	17,978	6,528	0,242	-4,513	17,569	1,371	0,762	-7,635	10,377	8,153	0,054	-0,144	16,451
MGkg	4,737	0,192	-2,439	11,914	3,141	0,379	-3,949	10,231	3,758	0,193	-1,953	9,469	4,347	0,158	-1,726	10,419
MG%	0,301	0,763	-1,677	2,278	1,063	0,423	-1,571	3,697	2,197	0,122	-0,608	5,003	1,390	0,349	-1,554	4,333
MLGkg	4,954	0,115	-1,235	11,144	0,534	0,877	-6,327	7,395	-1,096	0,706	-6,884	4,691	3,240	0,156	-1,270	7,750
Kcal/kg	-0,712	0,490	-2,755	1,332	0,036	0,961	-1,434	1,506	0,422	0,633	-1,337	2,180	-1,018	0,296	-2,947	0,911
CHO/kg	-0,078	0,559	-0,344	0,187	-0,025	0,796	-0,222	0,171	-0,018	0,891	-0,288	0,251	0,010	0,932	-0,230	0,250
PTN/kg	0,010	0,846	-0,095	0,116	0,027	0,555	-0,065	0,120	0,140	0,182	-0,067	0,347	-0,126*	0,045*	-0,249	-0,003
Lip/kg	-0,037	0,450	-0,134	0,060	-0,005	0,865	-0,068	0,057	0,038	0,320	-0,037	0,113	-0,055	0,251	-0,151	0,040
Fibras1000kcal	0,624	0,704	-2,635	3,883	0,941	0,670	-3,450	5,331	-1,635	0,378	-5,316	2,046	1,022	0,583	-2,682	4,726

Legenda: IMC= índice de massa corporal, kg= quilogramas, MG= massa de gordura, MLG = massa livre de gordura, kcal= quilocalorias reportadas, CHO= carboidratos, PTN= proteínas, LIP= lipídeos.

TABELA 9- Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.

Variáveis	Tempo 12 (T12)				Tempo 18 (T18)				Tempo 24 (T24)			
	Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
IMC	1,564	0,339	-1,672	4,799	0,020	0,990	-3,165	3,205	0,150	0,931	-3,256	3,555
Pesokg	8,535	0,060	-0,370	178,440	3,044	0,486	-5,602	11,691	4,025	0,373	-4,918	12,969
MGkg	2,414	0,460	-4,064	8,893	3,000	0,334	-3,145	9,144	0,949	0,773	-5,572	7,470
MG%	0,166	0,929	-3,535	3,868	1,037	0,605	-2,938	5,012	0,334	0,878	-3,982	4,650
MLGkg	5,160	0,048	0,050	10,270	2,959	0,190	-1,496	7,415	3,305	0,189	-1,658	8,267
Kcal/kg	-0,368	0,708	-2,320	1,584	0,143	0,904	-2,221	2,507	-0,190	0,878	-2,652	2,272
CHO/kg	-0,053	0,717	-0,340	0,235	0,101	0,487	-0,188	0,391	0,089	0,637	-0,285	0,463
PTN/kg	-0,081	0,192	-0,203	0,041	-0,057	0,431	-0,199	0,086	-0,093	0,120	-0,210	0,025
Lip/kg	-0,016	0,662	-0,087	0,056	0,021	0,684	-0,080	0,121	-0,017	0,758	-0,125	0,092
Fibras1000kcal	2,201	0,264	-1,694	6,096	1,292	0,527	-2,758	5,342	4,119	0,066	-0,286	8,524

Legenda: IMC= índice de massa corporal, kg= quilogramas, MG= massa de gordura, MLG = massa livre de gordura, kcal= quilocalorias reportadas, CHO= carboidratos, PTN= proteínas, LIP = lipídeos.

6. DISCUSSÃO

A interação entre o polimorfismo do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* e a obesidade tem sido estudada (13, 80). Os resultados demonstram que há associação entre a obesidade e a presença do alelo de risco (13, 80) e esta associação também se confirmou em pacientes com obesidade extrema e que se submeteram a cirurgia bariátrica (13,17). Nesta coorte retrospectiva nossa hipótese era que a variante de risco do polimorfismo rs17782313 próximo ao *MC4R* poderia influenciar a ingestão alimentar (quilocalorias, macronutrientes e fibras) e por isso impactaria a perda de peso após a cirurgia bariátrica.

Segundo nossa avaliação o alelo de risco para o polimorfismo próximo ao *MC4R* esteve presente em 26,7% dos pacientes avaliados. Resultados similares foram encontrados em um estudo coreano que encontrou uma distribuição de 25% do alelo menor C em uma grande amostra de 8.842 indivíduos. Já outra pesquisa conduzido por Alizadeh *et al.* onde 282 mulheres iranianas com sobrepeso/obesidade, idade entre 18-56 anos que foram recrutadas em centros de saúde no Teerã, encontrou-se uma frequência de 45,96% do alelo C (risco) (85). Possivelmente estas diferenças se devem ao fato da pesquisa ter sido conduzida em uma população geral e não somente em pacientes com obesidade grau III como foi o caso do nosso estudo (96). Além disso, as mudanças podem se justificar por se tratar de uma etnia diferente. Estudos demonstram que há diferenças entre a frequência do alelo de risco em diferentes etnias (97).

O receptor do *MCR4* está envolvido no sistema de homeostase energética (82). Apesar das fortes associações entre alterações de peso e o SNP deste receptor (17), os mecanismos subjacentes às alterações de peso ainda permanecem desconhecidos. Estudos investigando a associação entre a ingestão energética e de macronutrientes e a predisposição do SNP *MC4R* em algumas populações tem demonstrado que podem ocorrer variações entre os grupos com e sem o polimorfismo (18, 98).

Qi *et al* (18) em uma coorte prospectiva em mulheres entre 30 e 55 anos demonstraram que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* foi significativamente associado a maiores ingestões de energia total e gordura dietética, além de maiores mudanças de peso a longo prazo e maior risco de diabetes. Outro estudo, envolvendo 400 adultos saudáveis encontrou uma alta ingestão energética e uma baixa ingestão de carboidratos em portadores do genótipo de risco para o SNP *MC4R*. No entanto, não há até a presente data estudos que avaliaram se estes resultados permanecem na população de indivíduos com obesidade extrema submetida à cirurgia bariátrica (98).

Nossos resultados demonstram que na análise temporal realizada houve poucas diferenças significativas no impacto do SNP na ingestão de macronutrientes, fibras e energia reportada, assim como também nos componentes referentes a alterações no peso, IMC e de composição corporal. Contudo, notamos uma menor perda de excesso de peso ao longo dos 24 meses estudados que, porém, não impactou significativamente no IMC dos pacientes.

O receptor de MC4 possui função no sistema nervoso central e tem participação nos mecanismos regulatórios de controle de apetite (83). Alterações que modificam este sistema poderiam aumentar a tendência à perda do controle alimentar (82). Por isso, acreditávamos que os mecanismos pelo qual estas alterações aconteceriam pelo SNP rs17782313 seria por mudanças na ingestão dietética. Contudo, isto não foi comprovado em nossa pesquisa, já que nenhuma diferença significativa foi encontrada na ingestão calórica, macronutrientes e fibras no período avaliado, tanto na comparação entre os grupos, quanto na análise do impacto realizada pela regressão linear. Um estudo realizado por Alizadeh e colaboradores (85) encontrou uma associação entre o SNP rs17782313 de *MC4R* e alterações na ingestão de carboidratos naqueles com a variante de risco. Estas diferenças poderiam ser justificadas por este estudo se tratar de uma análise transversal, este tipo de estudo pode sofrer interferências de mudanças atuais, o que pode não corresponder à realidade do grupo avaliado.

Ademais, uma coorte prospectiva realizada em mulheres encontrou associações positivas entre o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* e a ingestão total, gordura total e proteínas (18). As diferenças entre as respostas podem se justificar, pois nossa pesquisa foi realizada em indivíduos com obesidade extrema que foram submetidos a CB. Sabe-se que as alterações disabsortivas promovidas pela cirurgia impactam a ingestão dietética (68) e estas poderiam se sobrepor as alterações promovidas pelo SNP.

Além disso, outro ponto a se considerar é que os pacientes acompanhados pela ETNNO são orientados a moderar a ingestão dietética de carboidratos após a cirurgia tendo vistas a reduzir os episódios de *dumping*. Da mesma forma, os pacientes são orientados a reduzir a ingestão de gordura, o que pode também impor modificações a ingestão alimentar voluntária. Mesmo se considerarmos a ingestão no tempo zero (antes da cirurgia), esses pacientes já tiveram orientação no centro de especialidades médicas e pela equipe de atendimento pré-cirurgia. Dessa forma, pode ter já havido uma mudança proposital da ingestão com vistas à perda de peso ou um relato influenciado pela vontade do paciente de mostrar uma adesão (mesmo que inexistente) às orientações dietéticas prescritas anteriormente.

Com relação à ingestão proteica, outro aspecto que poderia relacionar-se a ausência de alterações em nosso estudo são as características da população atendida, sendo em sua maioria de baixa renda, o que faz com que a aquisição e ingestão de produtos ricos em proteínas sejam reduzidas por questões financeiras e não de preferências alimentares. Além disso, já é conhecida a alta prevalência de intolerância a carnes por pacientes bariátricos (99). Estas alterações poderiam reduzir a ingestão proteica e incorrer em resultados que sobrepõe às características genéticas.

Nas comparações das características de IMC e composição de massa corporal gordurosa e de massa livre de gordura não diferiu entre os pacientes com a predisposição e sem a predisposição do SNP rs17782313. Foi possível notar uma tendência dos nossos resultados, aos encontrados por um estudo realizado na mesma população em até 12 meses após a CB (100). Nessa pesquisa, a perda de peso e a composição corporal não foram afetadas tanto pelas mutações funcionais do MC4R quanto pelos SNPs (V103L e I251L, variante rs17782313 e SNP A-178C).

Outro importante dado identificado foi em relação à ingestão de energia reportada. Embora com medianas semelhantes, ambos os grupos apresentaram uma baixa ingestão energética, mesmo no período pré-operatório, onde ainda não havia as restrições impostas pela CB. À literatura relata que é comum sub-relatos na utilização de REC24 (101). Os indivíduos mais propensos a subnotificação sistemática são os que apresentam maiores IMCs, escore de desajustabilidade social e insatisfação corporal e menor renda (101), sendo todas características vistas no grupo atendido pela ETNNO. Além disso, um dos requisitos para a cirurgia bariátrica é o insucesso na perda de peso por tratamentos não cirúrgicos (principalmente dietético). Dessa forma pode ter havido a tendência a sub-relatar a ingestão para evidenciar o insucesso do tratamento dietético em tais pacientes. Após a cirurgia, a ingestão calórica continua baixa e semelhante entre os grupos. Entretanto, ao considerarmos a ingestão de proteína adequada no pós-operatório como $>70\text{g}/\text{dia}$, observamos que nos primeiros meses, uma maior percentagem de pacientes no grupo com o polimorfismo tem ingestão inadequada. A ingestão adequada de proteínas é de fundamental importância para uma manutenção na massa magra na perda de peso após a cirurgia bariátrica (102). Os estudos indicam que pacientes que tiveram uma ingestão maior que $60\text{g}/\text{dia}$ de proteínas ou $1,1\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo após a CB incorreram com uma menor perda de massa magra (102). Contudo, é comum nos primeiros meses após a CB que os pacientes não consigam atingir esta recomendação, pois pode ocorrer intolerância gástrica a alimentos ricos em proteínas, principalmente nas cirurgias desabsortivas, que tende a melhorar com o tempo (99). Por isso,

é de fundamental importância estratégias que incentivem o consumo de fontes de proteínas assim como a utilização de suplementos proteicos quando necessário.

A perda de peso após a cirurgia pode ser influenciada por características genéticas (17). O sucesso após a CB é medido por um %PEP maior que 50% ou por um IMC final menor que 35kg/m² (3). Embora não tenhamos visto diferenças no %PEP quando os grupos são comparados em cada tempo experimental separadamente, tanto o % de perda de peso como o percentual de pacientes que já adquiram o sucesso da cirurgia ($\geq 50\%$ PEP) foram significativamente menores no grupo com o alelo de risco ao analisarmos todos os tempos conjuntamente. Esse fato sugere que, apesar de não termos visto diferenças significativas, há uma tendência à menor perda de peso naqueles com o alelo de risco. Achados similares foram encontrados em um estudo que encontrou diferenças significativas na proporção de indivíduos que atingiram um IMC menor que 35 kg/m² em predispostos ao SNP *MC4R* (17).

Um achado pontual foi a redução nas chances de prática de atividade física naqueles que apresentavam o polimorfismo do *MC4R* aos 9 e 18 meses. Segundo o estudo *The Nord-Trøndelag Health Study* (HUNT) (103), onde uma grande amostra de adultos com obesidade (IMC >35kg/m²) foi analisada, encontrou interações genéticas da obesidade com a atividade física, particularmente quando estas modulações eram dependentes da idade e do sexo. Identificou-se que ao construir uma variável para representar a frequência, intensidade e duração do exercício, além da inatividade física que, entre a faixa etária de 20 e 40 anos, a alta atividade física diminui o efeito promotor da obesidade de *FTO* e *MC4R*. Este achado fortalece a importância de estimular a prática de atividade física nos pacientes após a CB devido aos benefícios que a atividade física pode oferecer, minimizando a influência genética e favorecendo o “fator protetivo” contra a obesidade.

A atividade física poderia ser um fator que influenciaria independentemente do genótipo, o peso corporal. Embora estudos anteriores do nosso grupo mostraram que a presença de risco do alelo de *MC4R* estava associado ao maior peso pré-cirúrgico, no subgrupo analisado para o atual estudo, esse resultado não estava presente, ou seja, não vimos diferenças no IMC em nenhum tempo experimental. Assim, a atividade física não foi um influenciador direto nos resultados de peso e, da mesma forma que a ingestão calórica. Assim, a associação entre o genótipo e a atividade física merece mais atenção e maiores estudos.

Os pontos fortes de nosso trabalho é o fato de se tratar de uma análise longitudinal, onde foi possível analisar se ocorriam mudanças e se essas eram pontuais ou se permaneceriam ao longo do tempo. Outro ponto positivo é que o SNP rs17782313 possui uma

alta frequência na população estudada isso favoreceria a observação de alterações mesmo que em um pequeno grupo.

Como limitações reconhecemos que por nossos dados se tratarem de achados em registros de atendimento clínico, não foi possível à reprodutibilidade de mais de um recordatório alimentar por período do tempo experimental. Talvez a utilização de uma maior quantidade recordatórios 24horas representasse melhor os hábitos alimentares da amostra estudada. Outro ponto a ser considerado é que não foi possível estabelecer pontos de cortes inferiores e superiores na regressão logística, para comparar os nutrientes investigados com as recomendações, já que a literatura não dispõe de referências para outros nutrientes além da recomendação proteica maior ou igual a 60-70g/dia.

7. CONCLUSÃO

Os nossos achados sugerem que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* não influencia significativamente a ingestão de calorias, macronutrientes e fibras alterando a perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica bypass em Y de Roux dentro do tempo analisado de 24 meses. Porém, deve-se estimular a atividade física e a ingestão proteica, uma vez que uma maior frequência de indivíduos que não faziam atividade física ou que ingeriram a quantidade de proteína abaixo da recomendação foi vista nos portadores de alelo de risco.

Por fim, nossos resultados, orientam cautela no uso de prescrições dietéticas baseadas testes genotípicos do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* para alterar a oferta de nutrientes com objetivo de melhorar a perda de peso em pacientes submetidos à CB.

REFERÊNCIAS

- 1) World Health Organization. Obesity and Overweight [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- 2) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021** : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 128 : il.
- 3) Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes de obesidade. 4 th ed. São Paulo:Abeso; 2016.
- 4) González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15;3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34. PMID: 28617414.
- 5) Carvalho ADS, Rosa RDS. Bariatric surgeries performed by the Brazilian National Health System in the period 2010-2016: a descriptive study of hospitalizations. **Epidemiol Serv Saude**. 2019;28(1):e2018260. English, Portuguese.
- 6) Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. **JAMA Surg**. 2018 May 1;153(5):427-434.
- 7) Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. **Obes Surg**. 2013 Dec;23(12):1994-2003.
- 8) Yang P, Chen B, Xiang S, Lin XF, Luo F, Li W. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. **Surg Obes Relat Dis**. 2019 Apr;15(4):546-555.
- 9) Lin S, Guan W, Yang N, Zang Y, Liu R, Liang H. Short-Term Outcomes of Sleeve Gastrectomy plus Jejunojunal Bypass: a Retrospective Comparative Study with Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with BMI ≥ 35 kg/m². **Obes Surg**. 2019 Apr;29(4):1352-1359.
- 10) Robinson AH, Adler S, Stevens HB, Darcy AM, Morton JM, Safer DL. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year? **Surg Obes Relat Dis**. 2014 Jul-Aug;10(4):697-704.
- 11) Rodrigues GK, Resende CM, Durso DF, Rodrigues LA, Silva JL, Reis RC, et al. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. **Nutrition**. 2015 Nov-Dec;31(11-12):1344-50.

- 12) Novais PF, Weber TK, Lemke N, Verlengia R, Crisp AH, Rasera-Junior I, et al. Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women. **Obes Res Clin Pract**. 2016 Nov-Dec;10(6):724-727.
- 13) Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. **Obesity (Silver Spring)**. 2007 Sep;15(9):2263-75. doi: 10.1038/oby.2007.269. PMID: 17890495.
- 14) Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, et al. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. **Int J Obes (Lond)**. 2010 Jan;34(1):182-9.
- 15) Dwivedi OP, Tabassum R, Chauhan G, Kaur I, Ghosh S, Marwaha RK, et al. Strong influence of variants near MC4R on adiposity in children and adults: a cross-sectional study in Indian population. **J Hum Genet**. 2013 Jan;58(1):27-32.
- 16) Nicoletti CF, de Oliveira AP, Brochado MJ, de Oliveira BP, Pinhel MA, Marchini JS, et al. UCP1 -3826 A>G polymorphism affects weight, fat mass, and risk of type 2 diabetes mellitus in grade III obese patients. **Nutrition**. 2016 Jan;32(1):83-7.
- 17) Resende CMM, Durso DF, Borges KBG, Pereira RM, Rodrigues GKD, Rodrigues KF, et al. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. **Clin Nutr**. 2018 Aug;37(4):1286-1292.
- 18) Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. **Hum Mol Genet**. 2008 Nov 15;17(22):3502-8
- 19) . Hasselbalch AL, Angquist L, Christiansen L, Heitmann BL, Kyvik KO, Sørensen TI. A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. **J Nutr**. 2010 Apr;140(4):831-4.
- 20) Merritt DC, Jamnik J, El-Sohehy A. *FTO* genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. **Genes Nutr**. 2018 Feb 20;13:4.
- 21) Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. **Am J Clin Nutr**. 2004 Apr;79(4):593-9.
- 22) Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AND AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - *EXECUTIVE SUMMARY*. **Endocr Pract**. 2019 Dec;25(12):1346-1359.

- 23) Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. **Obes Facts**. 2019;12(1):40-66.
- 24) Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. **CMAJ**. 2020 Aug 4;192(31):E875-E891..
- 25) World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic [Internet]. www.who.int. 2020. Available from: <https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic>
- 26) World Health Organization. Obesity [Internet]. World Health Organization. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
- 27) Silva Juliana Medeiros, Dionisio Gustavo Henrique. Panorama sobre a obesidade: do viés cultural aos aspectos psíquicos. **Rev. SBPH**. 2019 Dez 22(2): 248-275.
- 28) Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **N Engl J Med**. 2017 Jan 19;376(3):254-266.
- 29) Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**. 2013 Jan 2;309(1):71-82.
- 30) Kent S, Fusco F, Gray A, Jebb SA, Cairns BJ, Mihaylova B. Body mass index and healthcare costs: a systematic literature review of individual participant data studies. **Obes Rev**. 2017 Aug;18(8):869-879.
- 31) Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes (Lond)**. 2008 Sep;32(9):1431-7.
- 32) Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**. 2019 May;15(5):288-298.
- 33) Chaput JP. Does sleep restriction increase eating in the absence of hunger? Maybe! **Am J Clin Nutr**. 2021 Oct 4;114(4):1270-1271.
- 34) Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Nutrition**. 2016 Oct;32(10):1037-47.
- 35) Askari M, Heshmati J, Shahinfar H, Tripathi N, Daneshzad E. Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Int J Obes (Lond)**. 2020 Oct;44(10):2080-2091.
- 36) Martí Del Moral A, Calvo C, Martínez A. Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática [Ultra-processed food consumption and obesity-a systematic review]. **Nutr Hosp**. 2021 Feb 23;38(1):177-185. Spanish.

- 37) D, Pineda E, Frost G, Sassi F, Miraldo M. The impact of the consumer and neighbourhood food environment on dietary intake and obesity-related outcomes: A systematic review of causal impact studies. **Soc Sci Med**. 2022 Apr;299:114879.
- 38) Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):791-846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8. Epub 2019 Jan 27. **Erratum in: Lancet**. 2019 Feb 23;393(10173):746.
- 39) Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Yokoyama Y, Hur YM, Cozen W, et al. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts. **Am J Clin Nutr**. 2017 Aug;106(2):457-466.
- 40) Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. **PLoS Med**. 2019 Feb 11;16(2):e1002744.
- 41) Graham CAM, Pedlar CR, Hearne G, Lorente-Cebrián S, González-Muniesa P, Mavrommatis Y. The Association of Parental Genetic, Lifestyle, and Social Determinants of Health with Offspring Overweight. **Lifestyle Genom**. 2020;13(2):99-106.
- 42) Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. **J Clin Invest**. 2000 Jul;106(2):271-9.
- 43) Loid P, Mustila T, Mäkitie RE, Viljakainen H, Kämpe A, Tossavainen P, et al. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2020 Feb 21;11:81.
- 44) Chiurazzi M, Cozzolino M, Orsini RC, Di Maro M, Di Minno MND, Colantuoni A. Impact of Genetic Variations and Epigenetic Mechanisms on the Risk of Obesity. **Int J Mol Sci**. 2020 Nov 27;21(23):9035.
- 45) Loos RJF, Janssens ACJW. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. **Cell Metab**. 2017 Mar 7;25(3):535-543.
- 46) Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, Wood AR, Glastonbury CA, Tyrrell J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. **Hum Mol Genet**. 2019 Jan 1;28(1):166-174.
- 47) Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, et al. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. **Int J Obes (Lond)**. 2010 Jan;34(1):182-9.
- 48) Dwivedi OP, Tabassum R, Chauhan G, Kaur I, Ghosh S, Marwaha RK, et al. Strong influence of variants near MC4R on adiposity in children and adults: a cross-sectional study in Indian population. **J Hum Genet**. 2013 Jan;58(1):27-32.

- 49) Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, Wood AR, Glastonbury CA, Tyrrell J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. **Hum Mol Genet.** 2019 Jan 1;28(1):166-174.
- 50) Loos RJ. The genetics of adiposity. **Curr Opin Genet Dev.** 2018 Jun;50:86-95.
- 51) Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. **Circ Genom Precis Med.** 2018 Jun;11(6):e002090.
- 52) Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **N Engl J Med.** 2017 Jan 19;376(3):254-266.
- 53) Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. **BMJ.** 2017 Nov 14;359:j4849.
- 54) Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. **Diabetes Res Clin Pract.** 2019 May;151:11-19.
- 55) Freitas PD, Silva AG, Ferreira PG, DA Silva A, Salge JM, Carvalho-Pinto RM, et al. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma. **Med Sci Sports Exerc.** 2018 Jul;50(7):1367-1376.
- 56) O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, Lennon O, Perrotta C. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. **Obes Rev.** 2021 Feb;22(2):e13137.
- 57) Pazzianotto-Forti EM, Moreno MA, Plater E, Baruki SBS, Rasera-Junior I, Reid WD. Impact of Physical Training Programs on Physical Fitness in People With Class II and III Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Phys Ther.** 2020 Jun 23;100(6):963-978.
- 58) Jacob A, Moullec G, Lavoie KL, Laurin C, Cowan T, Tisshaw C, et al. Impact of cognitive-behavioral interventions on weight loss and psychological outcomes: A meta-analysis. **Health Psychol.** 2018 May;37(5):417-432.
- 59) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017 [cited 2022 Aug 15]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3423550&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda&inheritRedirect=true
- 60) Rybelsus (Semaglutida): novo registro [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/rybelsus-semaglutida-novo-registro>

- 61) Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 2020 Jan;13(1):53-64.
- 62) Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, et al. Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: 5-Year Outcomes From a Randomized Trial. **J Clin Endocrinol Metab**. 2020 Mar 1;105(3):866–76.
- 63) Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. **Cochrane Database Syst Rev**. 2014 Aug 8;2014(8):CD003641.
- 64) Landecho MF, Valentí V, Moncada R, Frühbeck G. Eligibility and Success Criteria for Bariatric/Metabolic Surgery. **Adv Exp Med Biol**. 2017;960:529-543.
- 65) Gu L, Huang X, Li S, Mao D, Shen Z, Khadaroo PA, et al. A meta-analysis of the medium- and long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **BMC Surg**. 2020 Feb 12;20(1):30.
- 66) Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. **Obes Surg**. 2013 Dec;23(12):1994-2003.
- 67) Khorgami Z, Shoar S, Andalib A, Aminian A, Brethauer SA, Schauer PR. Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates. **Surg Obes Relat Dis**. 2017 May;13(5):774-778.
- 68) Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. **Obes Facts**. 2017;10(6):597-632.
- 69) Laurenus A, Werling M, le Roux CW, Fändriks L, Olbers T. Dumping symptoms is triggered by fat as well as carbohydrates in patients operated with Roux-en-Y gastric bypass. **Surg Obes Relat Dis**. 2017 Jul;13(7):1159-1164.
- 70) Laferrère B, Pattou F. Weight-Independent Mechanisms of Glucose Control After Roux-en-Y Gastric Bypass. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2018 Sep 10;9:530.
- 71) Lager CJ, Esfandiari NH, Subauste AR, Kraftson AT, Brown MB, et al. Roux-En-Y Gastric Bypass Vs. Sleeve Gastrectomy: Balancing the Risks of Surgery with the Benefits of Weight Loss. **Obes Surg**. 2017 Jan;27(1):154-161.
- 72) Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2018 Jan 16;319(3):255-265.
- 73) Cornejo-Pareja I, Molina-Vega M, Gómez-Pérez AM, Damas-Fuentes M, Tinahones FJ. Factors Related to Weight Loss Maintenance in the Medium-Long Term after Bariatric Surgery: A Review. **J Clin Med**. 2021 Apr 16;10(8):1739.

- 74) Janmohammadi P, Sajadi F, Alizadeh S, Daneshzad E. Comparison of Energy and Food Intake Between Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Meta-analysis and Systematic Review. **Obes Surg**. 2019 Mar;29(3):1040-1048.
- 75) Nielsen, M.S., Christensen, B.J., Ritz, C. et al. Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Does Not Affect Food Preferences When Assessed by an Ad libitum Buffet Meal. **Obes Surg**. 2017, 27: 2599–2605
- 76) Molin Netto BD, Earthman CP, Farias G, Landi Masquio DC, Grotti Clemente AP, Peixoto P, et al. Eating patterns and food choice as determinant of weight loss and improvement of metabolic profile after RYGB. **Nutrition**. 2017 Jan;33:125-131..
- 77) Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. **Surg Endosc**. 2021 Aug;35(8):4069-4084.
- 78) Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, Portenier D, Torquati A. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Surg Obes Relat Dis**. 2016 Nov;12(9):1640-1645.
- 79) Shastry BS. SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. **J Hum Genet**. 2007;52(11):871-880.
- 80) Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nat Genet**. 2008 Jun;40(6):768-75.
- 81) Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentjes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. **N Engl J Med**. 2003 Mar 20;348(12):1096-103.
- 82) Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. **Trends Mol Med**. 2019 Feb;25(2):136-148.
- 83) Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. **Int J Obes (Lond)**. 2013 Aug;37(8):1027-35.
- 84) Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S, Pishva H. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. **Gene**. 2015 Jun 1;563(2):125-9
- 85) Alizadeh S, Pooyan S, Mirzababaei A, Arghavani H, Hasani H, Mirzaei K. Interaction of MC4R rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study. **BMC Endocr Disord**. 2022 May 10;22(1):121.
- 86) Tanaka T, Ngwa JS, van Rooij FJ, Zillikens MC, Wojczynski MK, Frazier-Wood AC, et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. **Am J Clin Nutr**. 2013 Jun;97(6):1395-402.

- 87) Mehrdad M, Doaei S, Gholamalizadeh M, Eftekhari MH. The association between FTO genotype with macronutrients and calorie intake in overweight adults. **Lipids Health Dis.** 2020 Aug 26;19(1):197.
- 88) BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan. Orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004
- 89) **World Health Organization.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 2000.
- 90) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. **Clin Nutr.** 2004 Oct;23(5):1226-43.
- 91) Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. **Obes Surg.** 2003 Apr;13(2):159-60.
- 92) Software Avanutri [Internet]. Available from: <https://beta.avanutrionline.com/>
- 93) Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011
- 94) Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Tabela de medidas referidas para os alimentos consumidos no Brasil: IBGE; 2011
- 95) Rubio M. A., Moreno C.. Implicaciones nutricionales de la cirugía bariátrica sobre el tracto gastrointestinal.. [Internet]. 2007 Mayo [citado 2022 Dic 09] ; 22(Suppl 2): 124-134. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500014&lng=es. **Nutr. Hosp**
- 96) Park S, Daily JW, Zhang X, Jin HS, Lee HJ, Lee YH. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. **Nutr Metab (Lond).** 2016 May 21;13:38.
- 97) Parikh M, Hetherington J, Sheth S, Seiler J, Ostrer H, Gerhard G, Wood C, Still C. Frequencies of obesity susceptibility alleles among ethnically and racially diverse bariatric patient populations. **Surg Obes Relat Dis.** 2013 May-Jun;9(3):436-41. doi: 10.1016/j.soard.2012.04.004. Epub 2012 May 8. PMID: 22695173; PMCID: PMC3685296.
- 98) Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S, Pishva H. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene.* 2015 Jun 1;563(2):125-9
- 99) Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, Hjelmæsæth J, Kinzl J, Leitner DR, Makaronidis JM, Schindler K, Toplak H, Yumuk V. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts.* 2017;10(6):597-632

- 100) Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot JL, Clement K, Czernichow S. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. **PLoS One**. 2012;7(11):e48221
- 101) Scagliusi FB, Ferriolli E, Pfrimer K, Laureano C, Cunha CS, Gualano B, Lourenço BH, Lancha AH Jr. Characteristics of women who frequently under report their energy intake: a doubly labelled water study. **Eur J Clin Nutr**. 2009 Oct;63(10):1192-9
- 102) Moizé V, Andreu A, Rodríguez L, Flores L, Ibarzabal A, Lacy A, Jiménez A, Vidal J. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clin Nutr*. 2013 Aug;32(4):550-5.
- 103) Bjørnland T, Langaas M, Grill V, Mostad IL. Assessing gene-environment interaction effects of FTO, MC4R and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study. **PLoS One**. 2017 Apr 6;12(4):e0175071.

ANEXO A – MANUSCRITO DO ARTIGO

ALTERAÇÕES NA INGESTÃO ENERGÉTICA E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À BYPASS EM Y-DE-ROUX: influência da variante rs17782313 próxima ao *MC4R*

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, e é definida pela OMS como acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode trazer prejuízos a saúde. Os fatores genéticos estão elencados dentre estas causas da obesidade e por isso, na atualidade, intensificaram os esforços de pesquisas nesta área. Com os estudos de associação em todo o genoma humano (GWAS) foi possível identificar polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) com fortes associações a obesidade, dentre ele encontra-se o polimorfismo rs17783213 próximo ao *MC4R*. Este SNP tem alta frequência em pessoas com obesidade grau III e naqueles candidatos cirurgia bariátrica (CB). A literatura demonstra que o SNP rs17783213 próximo ao *MC4R* pode alterar os resultados na perda de peso após a CB. Estudos têm demonstrado mudanças na ingestão alimentar associadas a alguns SNPs, mas ainda não está claro se estas mudanças podem ser ocasionadas pelo *MC4R*. Por isso, hipotetizou-se que o SNP rs17783213 próximo ao *MC4R* alteraria a ingestão calórica, de carboidratos, lipídeos, proteínas e fibras e isto acarretaria em mudanças no padrão de perda de peso após a CB. Foi realizada uma coorte retrospectiva em 121 pacientes com obesidade extrema que se submeteram a CB do tempo 0 aos 24 meses. Os genótipos *MC4R* rs17782313 foram determinados utilizando-se a metodologia TaqManTM. A ingestão alimentar foi avaliada através de recordatórios de 24 horas. Além disso, dados de peso, percentual de perda de peso, composição corporal, prática de atividade física, uso medicamentoso e intercorrências pós-cirúrgicas foram coletados nos prontuários. A frequência do polimorfismo *MC4R* rs17782313 foi de 48,3%. Não foram encontradas diferenças significativas entre a ingestão de calorias, carboidratos, lipídeos, proteínas, fibras, IMC, %PEP, composição corporal no período estudado entre os grupos com e sem polimorfismo ($p > 0,05$). Diante de nossos resultados conclui-se que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* não influencia a ingestão de calorias, macronutrientes e fibras alterando evolução de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica by-pass em Y de Roux.

Palavra chaves: SNP rs17782313 , obesidade, cirurgia bariátrica, MC4R

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública (1). Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que aproximadamente 22,1% da população brasileira, em 2020, foram classificados como obesos (2). Definida como acúmulo de gordura corporal (1) a obesidade é uma doença complexa, e incluem-se em sua etiologia, alterações na ingestão alimentar, inatividade física, alterações neuroendócrinas e fatores genéticos (3, 4). Pela complexa casuística, intervenções multimodais são propostas para seu tratamento como: mudanças no estilo de vida, acompanhamento psicológico, terapia medicamentosa, e em casos de obesidade extrema, índice de massa corporal (IMC) $>35 \text{ kg/m}^2$, o tratamento cirúrgico pode ser recomendado (3).

A cirurgia bariátrica (CB) é uma opção eficaz de tratamento para pacientes com obesidade grave que não obtiveram êxito em tratamentos clínicos anteriores (3). O número de cirurgias tem crescido e somente entre os anos 2010 a 2016 foram realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, 46.035 internações para operações de cirurgias bariátricas, o equivalente a 6.576 internações/ano (5). Dentre as técnicas disponíveis a Derivação Gástrica em Y-de-Roux (DGRY) é a mais prevalente no Brasil (5,6).

Embora seja uma estratégia extrema, a CB possui comprovação de sua eficácia para perda de peso bem como remissão de comorbidades. (7, 8, 9). Apesar disso, os resultados variam entre os indivíduos (10) e nota-se na literatura científica um esforço para identificar as causas destas diferentes repercussões. A adesão dietética pós-operatória é apontada como um dos fatores responsáveis pela multiplicidade dos desfechos (10) assim também como alterações genéticas (11, 12). Por isso, na atualidade, os estudos de associação de todo genoma humano (GWAS), contribuíram para identificar alguns *loci* de polimorfismos de nucleotídeo único, em inglês, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) que se associaram positivamente ao IMC e à obesidade (13). O primeiro a ser apontado foi o *Fat Mass and Obesity Associated* (Massa Gorda e Obesidade Associadas) (*FTO*) (13). Além deste, outros como a variante rs17782313 próximo ao gene do receptor 4 da melanocortina (*MC4R*) também foram referidos como tendo uma influência positiva para o excesso de peso (14, 15, 16).

A literatura descreve uma alta prevalência da variante próxima ao *MC4R* (46,1%) na população com obesidade extrema (16, 17). Diante da alta prevalência deste SNP relacionado à obesidade e da interferência da alimentação nos desfechos do tratamento, SNPs que podem alterar a ingestão energética, carboidratos, proteínas e lipídios têm sido investigados (16, 18, 19,). Qi *et al.* (18) observaram que fatores alimentares influenciaram na relação com as variantes próximas ao *MC4R* e a obesidade. Os SNPs próximos ao *MC4R* estavam associados a um aumento na ingestão calórica e calorias provenientes de gorduras.

Uma pesquisa realizada por Merrit, Jamnik, El-Soheemy (20) constatou que os indivíduos com alelo de risco (A) do FTO apresentaram menor ingestão de proteína e isto esteve associado com maiores IMC, circunferência da cintura do que os portadores do alelo T.

Dados sobre relação da alimentação com os polimorfismos ainda são escassos, principalmente estudos demonstrando as alterações em longo prazo dessas variantes sobre a ingestão dietética em pacientes submetidos à CB. Além disso, com o avanço nas técnicas de cuidado em saúde e a crescente onda de profissionais em uso de “Testes genéticos” para a provável individualização do tratamento da obesidade, faz-se necessário pesquisar a real associação entre os fatores alimentares e genéticos.

Diante disso, hipotetizou-se que a presença do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* levaria a mudanças no padrão de ingestão alimentar nos indivíduos obesos que, por sua vez, poderiam influenciar a perda de peso após a CB.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma coorte retrospectiva realizada em pacientes de um ambulatório de acompanhamento nutricional e nutrológico de indivíduos com obesidade grau III candidatos ou que submeteram a cirurgia bariátrica. Os dados foram coletados em prontuários das consultas de rotina realizadas pela equipe.

Foram incluídos na amostra: pacientes adultos, que possuíam registro em prontuário do recordatório alimentar de 24 horas desde o período pré-operatório aos 24 meses após a cirurgia, e excluídos aqueles que não possuíam registro em prontuário, participantes que não completaram o período de acompanhamento, tratamentos médicos que interferiram na ingestão alimentar como quimioterapia, cirurgias etc.

Foram coletados nos documentos o peso corporal, altura, índice de massa corporal (IMC) e composição corporal (analisado por impedância elétrica - BiodynamicsModel 310

Versão 8:01, Biodynamics Shoreline, WA, EUA). O percentual de perda de excesso de peso (%PEP) foi calculado segundo a equação: $\%PEP = 100 \cdot (P_i - P_f) / E_{pi}$. Onde P_i = Peso corporal pré operatório, P_f = Peso corporal avaliado, E_{pi} = Excesso de peso (peso pré-operatório – peso ideal).

O polimorfismo rs17782313 (*MC4R*) foi genotipado anteriormente (17) utilizando-se a metodologia TaqMan™ SNP Genotyping assays, com duas sondas marcadas com fluorescência diferencial que permitem detectar ambos os alelos em uma única reação (Applied Biosystems Inc. (ABI), Foster City, CA, EUA). Os indicadores da reação em cadeia da polimerase (PCR) e as sondas TaqMan foram desenvolvidas anteriormente pela ABI (número de catálogo: C_32667060_10). As análises foram desenvolvidas em um aparelho ABI 7900 HT Fast Real- Time System (ABI), e a genotipagem foi conduzida utilizando TaqMan Genotyper Software no formato 84 – de acordo com as instruções do fabricante.

Os dados para a avaliação da ingestão dietética habitual foram extraídos de recordatórios alimentares e as informações dietéticas sobre os alimentos relatados pelos pacientes foram incluídas no *software* AVANUTRI BETA versão online para o cálculo de calorias totais, carboidratos, proteínas, lipídeos totais e fibras consumidos pelos pacientes em sete momentos distintos: 0 meses (referia-se a primeira consulta realizada pela equipe), 4, 6, 9, 12, 18, 24 meses de pós operatório.

Nos prontuários também foram coletadas informações adicionais que poderiam ter influência sobre os dados alimentares investigados dos recordatórios 24 horas. Os dados dos medicamentos utilizados: antidepressivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, inibidores de apetite. Além disso, informações sobre intolerâncias alimentares comuns após a cirurgia estratificados segundo as categorias: intolerâncias a carboidratos e doces, carnes, leite e derivados. E, por fim comportamentos como: consumo de bebidas alcoólicas, vômitos, hábito de beliscar e prática de atividade física.

Para analisar a interferência do polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* na ingestão energética, composição nutricional e nos parâmetros de peso corporal, os indivíduos foram inicialmente divididos em três grupos genotípicos: (TT, CT e CC). Como a frequência do genótipo CC foi baixa na população estudada optou-se por tratar os indivíduos em apenas 2 grupos : um grupo com polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R*, onde os investigados apresentavam pelo menos um alelo variante de risco (CT + CC) e um grupo controle sem o polimorfismo rs17782313 próximo ao gene *MC4R* (TT). O projeto foi

submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, e aprovado sob o número: CAAE: 13227713.0.0000.5149.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 25.0, adotando-se como nível de significância de 5%. Os resultados das variáveis qualitativas são apresentados em percentual nas tabelas de frequência. As variáveis quantitativas são apresentadas como mínimo, máximo e quartis uma vez que os dados não se comprovaram normais a partir do teste de *Shapiro Wilk*. A comparação da frequência de intercorrências, uso medicamentoso e prática de atividade física foram realizados através do teste de *Fisher*.

Na análise comparativa entre os grupos com relação ao IMC, %PEP e composição de massa gorda e magra utilizou-se o teste *Wilcoxon* para amostras não paramétricas. Para análise das variáveis ingestão calórica reportada, ingestão proteica, de carboidratos, gorduras e fibras foi utilizado o teste *Mann Whitney*. O teste *Qui-quadrado* comparando proporções foi utilizado para avaliar o percentual de cada grupo com relação à recomendação calórica e de proteínas após a CB.

Para as variáveis qualitativas (atividade física, antidepressivo, intolerância etc), utilizou-se a regressão logística. Uma razão de chance superior a 1 indicará que a presença do polimorfismo aumenta a chance de ocorrência do evento avaliado, enquanto uma razão de chance inferior a 1 indicará que a presença do polimorfismo reduz a chance de ocorrência do evento medido pela variável resposta.

Para os casos em que a variável resposta foi contínua, utilizou-se a regressão linear simples. Nesse caso, um coeficiente positivo indica que a presença do polimorfismo aumenta os valores medidos como variável resposta. No caso de coeficiente negativo, a presença do polimorfismo reduz os valores medidos como variável resposta.

RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em três etapas: a estatística descritiva, comparação entre os grupos e os modelos de regressão.

ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS

As variáveis qualitativas estão apresentadas em tabelas de frequência para cada uma das medidas ao longo dos dois anos. A amostra inicial foi composta por 122 indivíduos, no entanto em alguns prontuários não constavam os dados de recordatório 24h ou não se dispunha do registro da consulta realizada em determinado tempo, reduzindo esse valor em algumas variáveis. No entanto pôde se observar que o número de indivíduos avaliados manteve-se constante ao longo do tempo. A predisposição *MC4R* ocorreu em 48,3% de 120 investigados (TABELA 3). Nossos resultados de genótipos apresentou distribuição consistente com a lei de Hardy Weinberg (cálculo em anexo).

TABELA 3 - Frequência alélica e genotípica do polimorfismo rs17782313 do gene próximo ao *MC4R* em 120 pacientes com obesidade grau III atendidas no Ambulatório Jenny Faria submetidos à cirurgia bariátrica

Genotipagem <i>MC4R</i>	n	%
Alelo C (de risco)	64	26,7
Alelo T (Controle ou selvagem)	176	73,3
CC	6	5,0
CT	52	43,3
TT	62	51,7
Com SNP- <i>MC4R</i> (CC+CT)	58	48,3
Controle sem SNP- <i>MC4R</i> (TT)	62	51,7

A TABELA 4 mostra que a na população total tem mediana de idade de 43 anos no momento da cirurgia (1º e 3º quartis em 34 anos e 52 anos), mediana de peso ideal de 62,9 kg com 1º e 3º quartis em 59,8 kg e 67 kg). As mulheres são a grande maioria, correspondendo a 85% (n=102) da população estudada.

Quando a população é dividida naqueles com ou sem predisposição ao SNP-*MC4R*, nota-se que as medianas são semelhantes entre os dois grupos.

TABELA 4: Descritiva das variáveis quantitativas do grupo total de pacientes, Controles (sem o SNP rs17782313-MC4R) e com polimorfismo rs17782313 do gene próximo ao MC4R com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica.

	Total	CONTROLES	SNP-MC4R
Mulheres (n)	85,0% (102)	88,7% (55)	81,0% (47)
Idade (anos)[#]	43 (20-65)	44 (20-65)	43 (23-64)
Peso ideal (kg)[#]	62,9 (52,4-83,4)	61,6 (52,4-82,5)	63,7 (53,8-83,4)
Altura (m)[#]	1,59 (1,45-1,83)	1,57 (1,45-1,82)	1,60 (1,47-1,83)

[#] Mediana (mínimo e máximo). N do grupo Total para idade = 121, altura = 120.
Para grupo Controle: idade= 61 e altura = 60, para grupo SNP-MC4R= 58 para todos

COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS

Comparação entre os indivíduos com SNP rs17782313-MC4R e sem o SNP (controle) de IMC, %PEP e composição corporal

As comparações entre as características de IMC, %PEP, composição de massa de gordura corporal e composição da massa livre de gordura estão apresentadas na FIGURA 3. Não houve diferença significativa (valor de $p > 0,05$) destas características entre o grupo com a predisposição SNP rs17782313-MC4R e controle (sem o SNP-MC4R) quando cada tempo experimental foi comparado. Porém, comparando os grupos com o SNP-MC4R e sem o SNP ao longo de todo acompanhamento, nota-se que a perda de peso teve uma evolução menos favorável naqueles com a predisposição ao SNP rs17782313-MC4R.

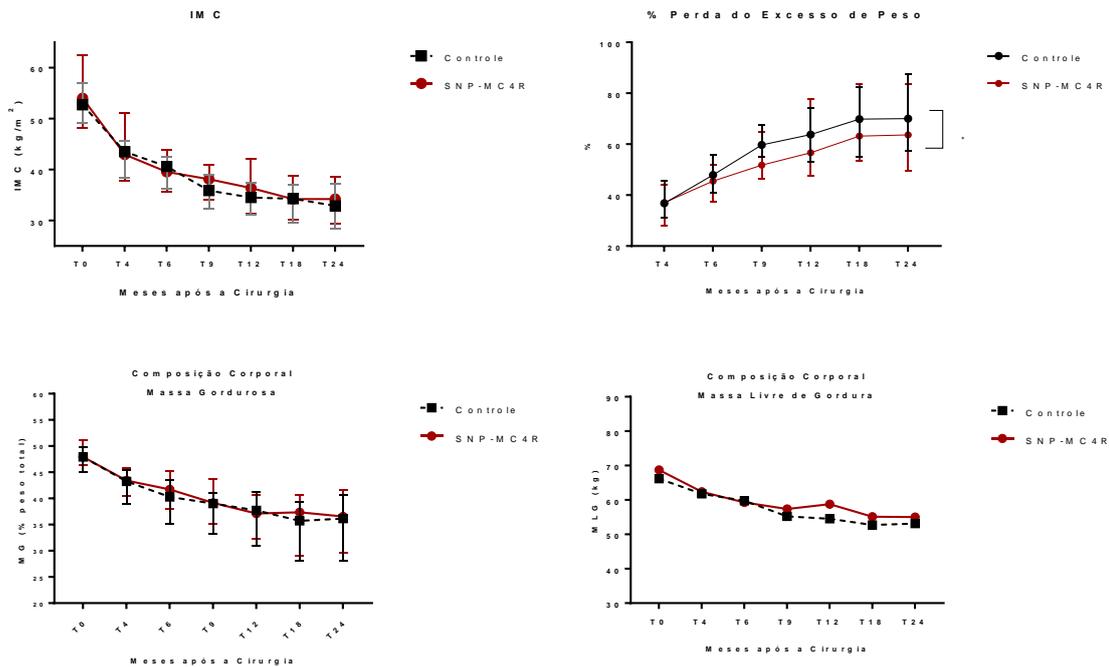


FIGURA 3 – Comparação longitudinal de IMC, %PEP e composição corporal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (com SNP rs17782313-MC4R) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica. * Diferença significativa entre os grupos.

Comparação entre os indivíduos com predisposição ao SNP rs17782313-MC4R e sem predisposição (controle) de quilocalorias reportadas, macronutrientes e fibras.

A evolução temporal (T0 aos 24 meses) da ingestão de quilocalorias reportadas (kcal/kg), proteínas (%kcal total), lipídeos (%kcal total), carboidratos (%kcal total) e fibras (gramas/1000kcal) estão apresentados na FIGURA 4. Não houve diferença significativa destas características quando comparados os grupos com a predisposição ao SNP - rs17782313 *MCR4* e controle (sem predisposição) (valor de $p > 0,05$).

Contudo, foi visto também que aos 24 meses, o grupo sem a predisposição apresentou uma mediana maior de consumo percentual de proteínas em termos das calorias totais, 19% (16,6-21,6%), em relação aos que possuíam a predisposição ao SNP rs17782313-*MC4R*, 15% (7,7-19,7%), valor de $p=0,038$. Assim como também, aos 24 meses o grupo com predisposição apresentou uma mediana de consumo de fibras por 1000 kcal

significativamente maior ($p = 0,006$), quando comparados aos indivíduos sem predisposição, ou seja, $12,8\text{g}/1000\text{kcal}$ ($8,4 - 20,2$) e $8,4\text{ g}/1000\text{kcal}$ ($4-13,7$), respectivamente.

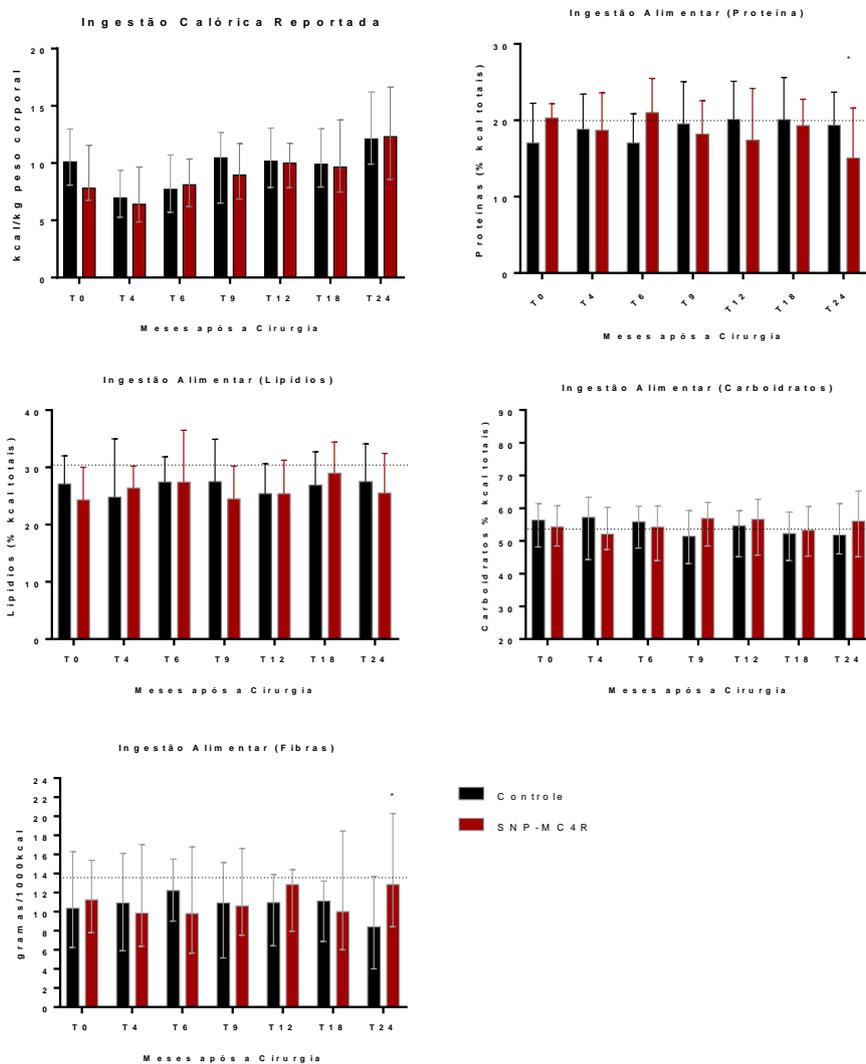


FIGURA 4 – Comparação longitudinal da ingestão calórica reportada, percentual de proteínas, lipídeos e carboidratos e fibras por 1000 kcal entre os grupos Controles (sem predisposição) e predispostos (SNP-rs17782313 *MCR4*) com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica. *Diferença significativa entre os grupos.

Ao comparar as intercorrências investigadas, uso de medicamentos e prática de atividade física entre aqueles que não tinham a predisposição ao *MC4R* e os que possuíam a predisposição não houve diferenças significativas ($p < 0,05$). Contudo, em relação à atividade física, a frequência de indivíduos sem o alelo de risco que praticavam atividade física foi maior em relação aos indivíduos com o alelo de risco aos 9 (66,7% e 37,5%, respectivamente) e 18 meses (71,1% e 46,7%, respectivamente, TABELA 5).

TABELA 5 - Percentagem de pacientes com polimorfismo do gene MC4R que responderam “sim” para as intercorrências investigadas, uso de medicamentos e prática de atividade física durante os 24 meses de pós-operatório

	Pré-operatório (T0)		Tempo 4 (T4)		Tempo 6 (T6)		Tempo 9 (T9)		Tempo 12 (T12)		Tempo 18 (T18)		Tempo 24 (T24)	
	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)	CT (%)	SNP/MC4R (%)
Comportamento beliscador	0,0	4,5	0,0	0,0	4,3	0,0	0,0	12,5	3,3	18,2	14,3	13,0	12,0	12,5
Intolerância carboidratos	0,0	0,0	29,6	20,0	25,9	7,4	23,1	11,1	13,5	25,9	12,5	3,7	23,3	17,9
Intolerância carnes	0,0	4,3	24,0	31,0	7,4	18,5	14,8	14,8	7,9	11,1	6,3	7,4	17,2	7,1
Intolerância leites e derivados	0,0	0,0	29,6	20,0	25,9	7,4	23,1	11,1	13,5	25,9	12,5	3,7	23,3	17,9
Vômitos	4,0	0,0	24,0	20,8	26,9	24,0	28,6	27,6	20,0	21,4	19,4	16,7	14,8	14,8
Sem intolerâncias	92,0	91,7	64,3	64,0	64,3	67,9	59,3	77,8	78,9	66,7	75,8	82,1	60,0	71,4
Uso de antidepressivos	24,3	30,6	11,4	19,4	20,0	23,5	25,0	14,3	16,3	20,6	17,4	22,9	18,4	17,6
Uso de hipoglicemiantes	30,6	33,3	8,6	16,1	5,7	17,6	5,6	17,1	4,1	11,8	4,3	11,4	2,6	11,8
Uso de hipoglicemiante	19,4	16,7	5,7	9,7	0,0	5,9	2,8	2,9	6,1	0,0	2,2	2,9	7,7	5,9
Uso de inibidores de apetite	5,6	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,6	0,0
Uso de bebida alcoólica	7,7	4,0	5,0	0,0	5,0	0,0	9,5	4,8	6,3	0,0	3,7	13,0	8,3	8,3
Atividade física	17,9	26,1	48,3	55,6	58,1	55,6	66,7	37,5**	51,6	39,3	71,1	46,7**	54,3	50,0

Legenda: CT (grupo controle, sem SNP-MC4R) , SNP/MC4R (grupo com SNP-MC4R) . **diferença significativa pelo teste de Fisher (p<0.01).

Comparação entre os indivíduos com predisposição ao SNP rs17782313-*MCR4* e sem predisposição (controle) quanto frequência de indivíduos que atenderam as recomendações de ingestão calórica e proteica e o sucesso da cirurgia após CB

Não houve diferença significativa na proporção de paciente que relataram uma ingestão calórica após a CB bariátrica dentro da recomendação (1000 a 1200 kcal/dia) comparando-se os grupos sem (Controle) ou com SNP-rs17782313 *MCR4* (Figura 5A). Por outro lado, o percentual de pacientes com a ingestão proteica abaixo do recomendado após a cirurgia bariátrica foi significativamente maior no 4º e 6º mês após a cirurgia (Figura 5B) no grupo com o SNP – rs17782313. Em relação ao sucesso da cirurgia, considerado como perda de excesso de peso > 50%, houve menor proporção de pacientes alcançando sucesso do grupo com predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* quando comparado ao controle.

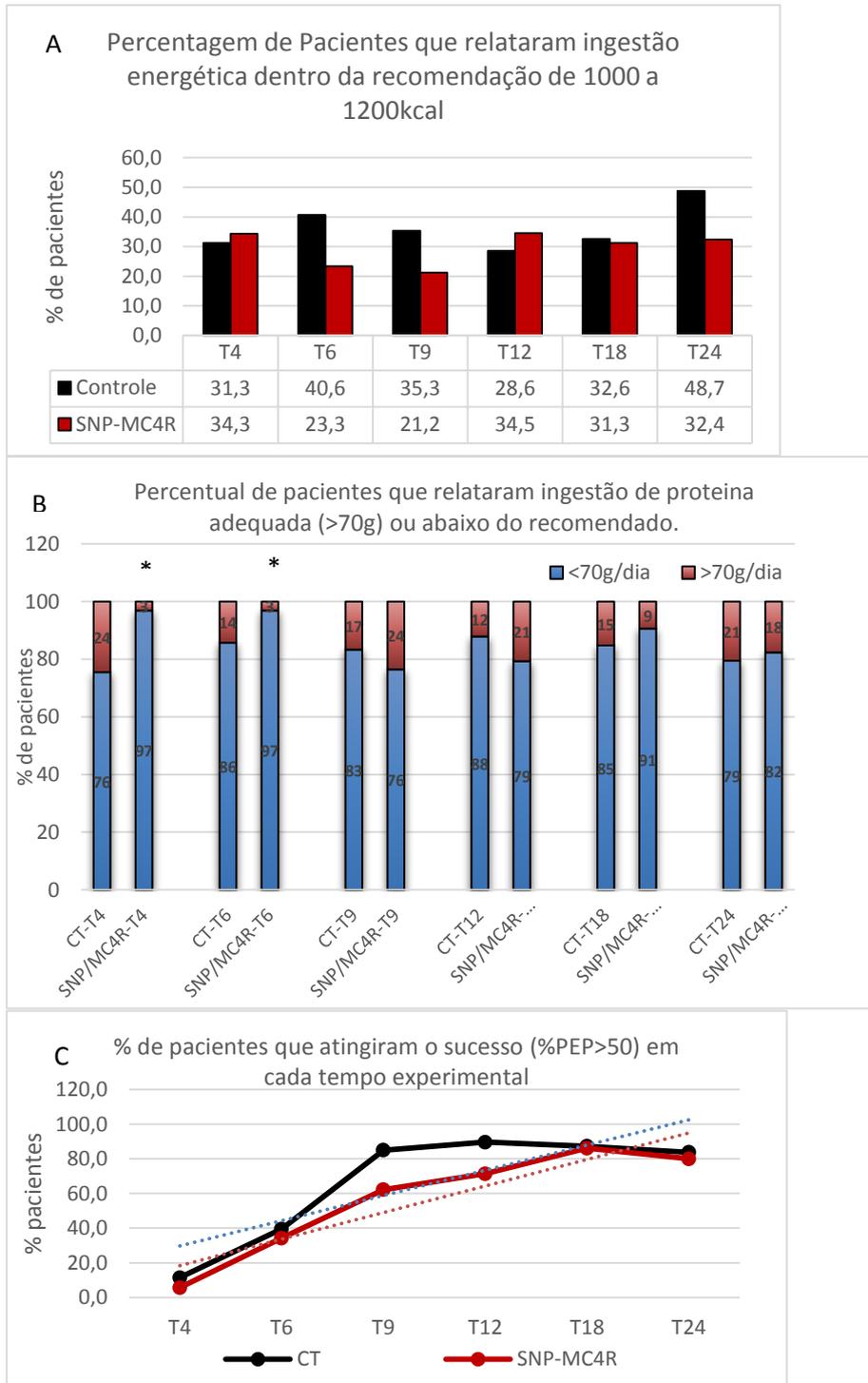


FIGURA 5 - Comparação entre do percentual de pacientes com e sem SNP-rs17782313 *MCR4* que relatam ingestão calórica (A) e proteica (B) dentro das recomendações e que atingiram sucesso na perda de peso (C) em cada tempo experimental ao longo dos meses. *Diferença estatística entre pacientes controle (CT) e SNP-MC4R. *Diferença estatística comparando os grupos considerando todos os tempos.

MODELOS DE REGRESSÃO

Variáveis qualitativas

Em todos os modelos apresentados, a variável predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* é uma variável independente que reduz ou amplia a chance de ocorrência da variável resposta. No caso da regressão logística, a variável resposta é do tipo binária (não/sim). No caso dos modelos lineares, a variável resposta é do tipo contínua.

Os resultados em T0, 4, 6, 12, 24 indicaram que a presença de atividade física, antidepressivos, intolerâncias e demais variáveis não são influenciados pela predisposição do *MCR4*. Os dados aos 9 e aos 18 meses indicaram que a presença do SNP-rs17782313 *MCR4* aumenta as chances de não fazer atividade física (valor de $p = 0,024$, IC95% 1,174 - 9,462; valor de $p = 0,044$, IC95% 1,029-7,648, respectivamente) TABELAS 6 e 7.

Variáveis quantitativas

Para as variáveis contínuas, utilizou-se a regressão linear entendendo que a predisposição também é uma variável independente. Segundo as análises não foram encontradas nenhuma relação significativa entre a predisposição ao SNP-rs17782313 *MCR4* e as variáveis IMC, peso, massa de gordura em quilogramas e percentual, kcal/kg, carboidratos/kg, proteínas/kg (t0, t4, t6, t12, t18, t24) , lipídeos/kg e fibras/1000 kcal nos tempos T0, 4, 6, 12, 18, 24 meses ($p < 0,05$).

TABELA 6 - Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao *SNP-MC4R* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses.

Variáveis	Pré-operatório (T0)				Tempo 4 (T4)				Tempo 6 (T6)				Tempo 9 (T9)			
	RC	Valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Não Praticam Atividade física	0,616	0,479	0,161	2,358	0,747	0,586	0,261	2,138	1,108	0,847	0,391	3,139	3,333*	0,024*	1,174*	9,462*
Antidepressivos	0,731	0,551	0,260	2,052	0,538	0,375	0,137	2,117	0,813	0,723	0,258	2,556	2,000	0,262	0,596	6,711
Hipoglicemiantes	0,880	0,801	0,326	2,372	0,488	0,355	0,106	2,233	0,283	0,140	0,053	1,514	0,284	0,141	0,053	1,518
Inibidores de Apetite	2,059	0,563	0,178	23,773	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipolipemiante	1,207	0,760	0,362	4,023	0,566	0,548	0,088	3,269	0,000	0,999	0	0	0,971	0,984	0,058	16,163
Sem intolerância	1,045	0,966	0,135	8,083	1,012	0,983	0,329	3,117	0,853	0,778	0,282	2,581	0,416	0,148	0,127	1,364
Intol.Carb.arrozdoespão	-	-	-	-	1,684	0,425	0,467	6,068	4,375	0,085	0,817	23,424	4,375	0,085	0,817	23,424
Intol.Carnes	0,000	0,999	0	0	1,425	0,566	0,425	4,773	0,352	0,239	0,062	2,000	1,000	0,999	0,223	4,489
Intol.LeiteseDerivados	0,000	0,999	0	0	0,442	0,517	0,038	5,204	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0
Vômito	0,000	0,999	0	0	1,200	0,791	0,312	4,612	1,167	0,811	0,330	4,122	1,050	0,934	0,331	3,335
Comp. Beliscador	0,000	0,999	0	0	-	-	-	-	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0
Bebida Alcoólica	2,000	0,582	0,170	23,556	0,000	0,999	0	0	0,000	0,999	0	0	2,105	0,556	0,176	25,170

Legenda : RC = razão de chances. *Significativo ($p > 0,05$)

TABELA 7- Tabela do modelo de regressão logística univariada das variáveis qualitativas (prática de atividade física, intercorrências investigada e uso medicamentoso) com a variável independente predisposição ao *SNP-MC4R* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.

Variáveis	Tempo 12 (T12)				Tempo 18 (T18)				Tempo 24 (T24)			
	RC	Valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%		RC	valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Não Praticam Atividade física	1,648	0,344	0,586	4,641	2,805*	0,044*	1,029*	7,648*	1,187	0,740	0,430	3,282
Antidepressivos	0,753	0,620	0,244	2,317	0,711	0,542	0,237	2,128	1,054	0,932	0,316	3,513
Hipoglicemiantes	0,319	0,203	0,055	1,851	0,352	0,245	0,061	2,044	0,203	0,163	0,022	1,911
Inibidores de Apetite	0,000	0,999	0	0	-	-	-	-	1	0,999	-	-
Hipolipemiante	0,000	0,999	0	0	0,756	0,845	0,046	12,517	1,333	0,761	0,209	8,492
Sem intolerância	1,875	0,270	0,613	5,731	0,679	0,545	0,194	2,377	0,600	0,362	0,200	1,799
Intol.Carb.arrozdoespão	0,446	0,216	0,125	1,600	3,714	0,254	0,389	35,430	1,400	0,608	0,387	5,060
Intol.Carnes	0,686	0,660	0,127	3,688	0,833	0,860	0,109	6,349	2,708	0,259	0,480	15,294
Intol.LeiteseDerivados	0,000	0,999	0	0	1,733	0,661	0,148	20,232	0,464	0,541	0,040	5,429
Vômito	0,917	0,889	0,269	3,121	1,200	0,798	0,297	4,843	1	0,999	0,223	4,489
Comp. Beliscador	0,155	0,107	0,016	1,500	1,111	0,898	0,222	5,560	0,955	0,957	0,173	5,269
Bebida Alcoólica	0,000	0,999	0	0	0,256	0,254	0,025	2,654	1	0,999	0,129	7,746

Legenda : RC = razão de chances. *Significativo ($p > 0,05$)

TABELA 8 – Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao *SNP-MC4R* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 0 a 9 meses .

Variáveis	Pré-operatório (T0)				Tempo 4 (T4)				Tempo 6 (T6)				Tempo 9 (T9)			
	Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
IMC	1,452	0,384	-1,836	4,741	1,089	0,542	-2,458	4,635	-0,334	0,834	-3,504	2,835	1,995	0,200	-1,076	5,065
Pesokg	7,852	0,127	-2,275	17,978	6,528	0,242	-4,513	17,569	1,371	0,762	-7,635	10,377	8,153	0,054	-0,144	16,451
MGkg	4,737	0,192	-2,439	11,914	3,141	0,379	-3,949	10,231	3,758	0,193	-1,953	9,469	4,347	0,158	-1,726	10,419
MG%	0,301	0,763	-1,677	2,278	1,063	0,423	-1,571	3,697	2,197	0,122	-0,608	5,003	1,390	0,349	-1,554	4,333
MLGkg	4,954	0,115	-1,235	11,144	0,534	0,877	-6,327	7,395	-1,096	0,706	-6,884	4,691	3,240	0,156	-1,270	7,750
Kcal/kg	-0,712	0,490	-2,755	1,332	0,036	0,961	-1,434	1,506	0,422	0,633	-1,337	2,180	-1,018	0,296	-2,947	0,911
CHO/kg	-0,078	0,559	-0,344	0,187	-0,025	0,796	-0,222	0,171	-0,018	0,891	-0,288	0,251	0,010	0,932	-0,230	0,250
PTN/kg	0,010	0,846	-0,095	0,116	0,027	0,555	-0,065	0,120	0,140	0,182	-0,067	0,347	-0,126*	0,045*	-0,249	-0,003
Lip/kg	-0,037	0,450	-0,134	0,060	-0,005	0,865	-0,068	0,057	0,038	0,320	-0,037	0,113	-0,055	0,251	-0,151	0,040
Fibras1000kcal	0,624	0,704	-2,635	3,883	0,941	0,670	-3,450	5,331	-1,635	0,378	-5,316	2,046	1,022	0,583	-2,682	4,726

Legenda: IMC= índice de massa corporal, kg= quilogramas, MG= massa de gordura, MLG = massa livre de gordura, kcal= quilocalorias reportadas, CHO= carboidratos, PTN= proteínas, LIP= lipídeos.

TABELA 9- Tabela do modelo de regressão linear univariada das variáveis quantitativas (IMC, peso, massa de gordura, massa livre de gordura, ingestão de quilocalorias reportadas, carboidratos, proteínas e lipídeos por quilograma de peso corporal e fibras por 1000kcal) com a variável independente predisposição ao *SNP-MC4R* em pacientes com obesidade grau III atendidos no Ambulatório Jenny Faria e submetidos à cirurgia bariátrica de 12 a 24 meses.

Variáveis	Tempo 12 (T12)				Tempo 18 (T18)				Tempo 24 (T24)			
	Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%		Coef.	Valor p	IC95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior
IMC	1,564	0,339	-1,672	4,799	0,020	0,990	-3,165	3,205	0,150	0,931	-3,256	3,555
Pesokg	8,535	0,060	-0,370	178,440	3,044	0,486	-5,602	11,691	4,025	0,373	-4,918	12,969
MGkg	2,414	0,460	-4,064	8,893	3,000	0,334	-3,145	9,144	0,949	0,773	-5,572	7,470
MG%	0,166	0,929	-3,535	3,868	1,037	0,605	-2,938	5,012	0,334	0,878	-3,982	4,650
MLGkg	5,160	0,048	0,050	10,270	2,959	0,190	-1,496	7,415	3,305	0,189	-1,658	8,267
Kcal/kg	-0,368	0,708	-2,320	1,584	0,143	0,904	-2,221	2,507	-0,190	0,878	-2,652	2,272
CHO/kg	-0,053	0,717	-0,340	0,235	0,101	0,487	-0,188	0,391	0,089	0,637	-0,285	0,463
PTN/kg	-0,081	0,192	-0,203	0,041	-0,057	0,431	-0,199	0,086	-0,093	0,120	-0,210	0,025
Lip/kg	-0,016	0,662	-0,087	0,056	0,021	0,684	-0,080	0,121	-0,017	0,758	-0,125	0,092
Fibras1000kcal	2,201	0,264	-1,694	6,096	1,292	0,527	-2,758	5,342	4,119	0,066	-0,286	8,524

Legenda: IMC= índice de massa corporal, kg= quilogramas, MG= massa de gordura, MLG = massa livre de gordura, kcal= quilocalorias reportadas, CHO= carboidratos, PTN= proteínas, LIP = lipídeos.

DISCUSSÃO

A interação entre o polimorfismo do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* e a obesidade tem sido estudada (13, 21). Os resultados demonstram que há associação entre a obesidade e a presença do alelo de risco (13, 21) e esta associação também se confirmou em pacientes com obesidade extrema e que se submeteram a cirurgia bariátrica (13,17). Nesta coorte retrospectiva nossa hipótese era que a variante de risco do polimorfismo rs17782313 próximo ao *MC4R* poderia influenciar a ingestão alimentar (quilocalorias, macronutrientes e fibras) e por isso impactaria a perda de peso após a cirurgia bariátrica.

Segundo nossa avaliação o alelo de risco para o polimorfismo próximo ao *MC4R* esteve presente em 26,7% dos pacientes avaliados. Resultados similares foram encontrados em um estudo coreano que encontrou uma distribuição de 25% do alelo menor C em uma grande amostra de 8.842 indivíduos. Já outra pesquisa conduzido por Alizadeh *et al.* onde 282 mulheres iranianas com sobrepeso/obesidade, idade entre 18-56 anos que foram recrutadas em centros de saúde no Teerã, encontrou-se uma frequência de 45,96% do alelo C (risco) (22). Possivelmente estas diferenças se devem ao fato da pesquisa ter sido conduzida em uma população geral e não somente em pacientes com obesidade grau III como foi o caso do nosso estudo (23). Além disso, as mudanças podem se justificar por se tratar de uma etnia diferente. Estudos demonstram que há diferenças entre a frequência do alelo de risco em diferentes etnias (24).

O receptor do *MCR4* está envolvido no sistema de homeostase energética (25). Apesar das fortes associações entre alterações de peso e o SNP deste receptor (17), os mecanismos subjacentes às alterações de peso ainda permanecem desconhecidos. Estudos investigando a associação entre a ingestão energética e de macronutrientes e a predisposição do SNP *MC4R* em algumas populações tem demonstrado que podem ocorrer variações entre os grupos com e sem o polimorfismo (18, 26).

Qi *et al* (26) em uma coorte prospectiva em mulheres entre 30 e 55 anos demonstraram que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* foi significativamente associado a maiores ingestões de energia total e gordura dietética, além de maiores mudanças de peso a longo prazo e maior risco de diabetes. Outro estudo, envolvendo 400 adultos saudáveis encontrou uma alta ingestão energética e uma baixa ingestão de carboidratos em portadores do genótipo de risco para o SNP *MC4R*. No entanto, não há até a presente data estudos que avaliaram se estes resultados permanecem na população de indivíduos com obesidade extrema submetida à cirurgia bariátrica (26).

Nossos resultados demonstram que na análise temporal realizada houve poucas diferenças significativas no impacto do SNP na ingestão de macronutrientes, fibras e energia reportada, assim como também nos componentes referentes a alterações no peso, IMC e de composição corporal. Contudo, notamos uma menor perda de excesso de peso ao logo dos 24 meses estudados que, porém, não impactou significativamente no IMC dos pacientes.

O receptor de MC4 possui função no sistema nervoso central e tem participação nos mecanismos regulatórios de controle de apetite (27). Alterações que modificam este sistema poderiam aumentar a tendência à perda do controle alimentar (28). Por isso, acreditávamos que os mecanismos pelo qual estas alterações aconteceriam pelo SNP rs17782313 seria por mudanças na ingestão dietética. Contudo, isto não foi comprovado em nossa pesquisa, já que nenhuma diferença significativa foi encontrada na ingestão calórica, macronutrientes e fibras no período avaliado, tanto na comparação entre os grupos, quanto na análise do impacto realizada pela regressão linear. Um estudo realizado por Alizadeh e colaboradores (22) encontrou uma associação entre o SNP rs17782313 de *MCR4* e alterações na ingestão de carboidratos naqueles com a variante de risco. Estas diferenças poderiam ser justificadas por este estudo se tratar de uma análise transversal, este tipo de estudo pode sofrer interferências de mudanças atuais, o que pode não corresponder à realidade do grupo avaliado.

Ademais, uma coorte prospectiva realizada em mulheres encontrou associações positivas entre o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* e a ingestão total, gordura total e proteínas. As diferenças entre as respostas podem se justificar, pois nossa pesquisa foi realizada em indivíduos com obesidade extrema que foram submetidos a CB. Sabe-se que as alterações disabsortivas promovidas pela cirurgia impactam a ingestão dietética (29) e estas poderiam de sobrepor as alterações promovidas pelo SNP.

Além disso, outro ponto a se considerar é que os pacientes acompanhados pela ETNNO são orientados a moderar a ingestão dietética de carboidratos após a cirurgia tendo vistas a reduzir os episódios de *dumping*. Da mesma forma, os pacientes são orientados a reduzir a ingestão de gordura, o que pode também impor modificações a ingestão alimentar voluntária. Mesmo se considerarmos a ingestão no tempo zero (antes da cirurgia), esses pacientes já tiveram orientação no centro de especialidades médicas e pela equipe de atendimento pré-cirurgia. Dessa forma, pode ter já havido uma mudança proposital da ingestão com vistas à perda de peso ou um relato influenciado pela vontade do paciente de mostrar uma adesão (mesmo que inexistente) às orientações dietéticas prescritas anteriormente.

Com relação à ingestão proteica, outro aspecto que poderia relacionar-se a ausência de alterações em nosso estudo são as características da população atendida, sendo em sua maioria de baixa renda, o que faz com que a aquisição e ingestão de produtos ricos em proteínas sejam reduzidas por questões financeiras e não de preferências alimentares. Além disso, já é conhecida a alta prevalência de intolerância a carnes por pacientes bariátricos (29). Estas alterações poderiam reduzir a ingestão proteica e incorrer em resultados que sobrepõe às características genéticas.

Nas comparações das características de IMC e composição de massa corporal gordurosa e de massa livre de gordura não diferiu entre os pacientes com a predisposição e sem a predisposição do SNP rs17782313. Porém, foi possível notar uma tendência a nossos resultados similares aos encontrados por um estudo realizado na mesma população em até 12 meses após a CB (30). Nessa pesquisa, a perda de peso e a composição corporal não foram afetadas tanto pelas mutações funcionais do MC4R quanto pelos SNPs (V103L e I251L, variante rs17782313 e SNP A-178C).

Outro importante dado identificado foi em relação à ingestão de energia reportada. Embora com mediana semelhantes, ambos os grupos apresentaram uma baixa ingestão energética, mesmo no período pré-operatório, onde ainda não havia as restrições impostas pela CB. A literatura relata que é comum sub-relatos na utilização de REC24 (31). Os indivíduos mais propensos a subnotificação sistemática são os que apresentam maiores IMCs, escore de desejabilidade social e insatisfação corporal e menor renda (31), sendo todas características vistas no grupo atendido pela ETNNO. Além disso, um dos requisitos para a cirurgia bariátrica é o insucesso na perda de peso por tratamentos não cirúrgicos (principalmente dietético). Dessa forma pode ter havido a tendência a sub-relatar a ingestão para evidenciar o insucesso do tratamento dietético em tais pacientes. Após a cirurgia, a ingestão calórica continua baixa e semelhante entre os grupos. Entretanto, ao considerarmos a ingestão de proteína adequada no pós-operatório como $>70\text{g}/\text{dia}$, observamos que nos primeiros meses, uma maior percentagem de pacientes no grupo com o polimorfismo tem ingestão inadequada. A ingestão adequada de proteínas é de fundamental importância para uma manutenção na massa magra na perda de peso após a cirurgia bariátrica (32). Os estudos indicam que pacientes que tiveram uma ingestão maior que $60\text{g}/\text{dia}$ de proteínas ou $1,1\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo após a CB incorreram com uma menor perda de massa magra (32). Contudo, é comum nos primeiros meses após a CB que os pacientes não consigam atingir esta recomendação, pois pode ocorrer intolerância gástrica a alimentos ricos em proteínas, principalmente nas cirurgias desabsortivas, que tende a melhorar com o tempo (29). Por isso,

é de fundamental importância estratégias que incentivem o consumo de fontes de proteínas assim como a utilização de suplementos proteicos quando necessário.

A perda de peso após a cirurgia pode ser influenciada por características genéticas (17). O sucesso após a CB é medido por um %PEP maior que 50% ou por um IMC final menor que 35kg/m² (3). Embora não tenhamos visto diferenças no %PEP quando os grupos são comparados em cada tempo experimental separadamente, tanto o % de perda de peso como o percentual de pacientes que já adquiram o sucesso da cirurgia ($\geq 50\%$ PEP) foram significativamente menores no grupo com o alelo de risco ao analisarmos todos os tempos conjuntamente. Esse fato sugere que, apesar de não termos visto diferenças significativas, há uma tendência à menor perda de peso naqueles com o alelo de risco. Achados similares foram encontrados em um estudo que encontrou diferenças significativas na proporção de indivíduos que atingiram um IMC menor que 35 kg/m² em predispostos ao SNP *MC4R* (17).

Um achado pontual foi a redução nas chances de prática de atividade física naqueles que apresentavam o polimorfismo do *MC4R* aos 9 e 18 meses. Segundo o estudo *The Nord-Trøndelag Health Study* (HUNT) (33), onde uma grande amostra de adultos com obesidade (IMC >35kg/m²) foi analisada, encontrou-se interações genéticas da obesidade com a atividade física, particularmente quando estas modulações eram dependentes da idade e do sexo. Identificou-se que ao construir uma variável para representar a frequência, intensidade e duração do exercício, além da inatividade física que, entre a faixa etária de 20 e 40 anos, a alta atividade física diminui o efeito promotor da obesidade de *FTO* e *MC4R*. Este achado fortalece a importância de estimular a prática de atividade física nos pacientes após a CB devido aos benefícios que a atividade física pode oferecer, minimizando a influência genética e favorecendo o “fator protetivo” contra a obesidade.

A atividade física poderia ser um fator que influenciaria independentemente do genótipo, o peso corporal. Embora estudos anteriores do nosso grupo mostraram que a presença de risco do alelo de *MC4R* estava associado ao maior peso pré-cirúrgico, no subgrupo analisado para o atual estudo, esse resultado não estava presente, ou seja, não vimos diferenças no IMC em nenhum tempo experimental. Assim, a atividade física não foi um influenciador direto nos resultados de peso e, da mesma forma que a ingestão calórica. Assim, a associação entre o genótipo e a atividade física merece mais atenção e maiores estudos.

Os pontos fortes de nosso trabalho é o fato de se tratar de uma análise longitudinal, onde foi possível analisar se ocorriam mudanças e se essas eram pontuais ou se permaneceriam ao longo do tempo. Outro ponto positivo é que o SNP rs17782313 possui uma

alta frequência na população estudada isso favoreceria a observação de alterações mesmo que em um pequeno grupo.

Como limitações reconhecemos que por nossos dados se tratarem de achados em registros de atendimento clínico, não foi possível à reprodutibilidade de mais de um recordatório alimentar por período do tempo experimental. Talvez a utilização de registros alimentares trouxesse resultados que melhor representassem a amostra. Outro ponto a ser considerado é que não foi possível estabelecer pontos de cortes inferiores e superiores na regressão logística, já que a literatura não dispõe de referências para outros nutrientes além da recomendação proteica maior ou igual a 60-70g/dia.

CONCLUSÃO

Os nossos achados sugerem que o SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* não influencia significativamente a ingestão de calorias, macronutrientes e fibras alterando a perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica bypass em Y de Roux dentro do tempo analisado de 24 meses. Porém, deve-se estimular a atividade física e a ingestão proteica, uma vez que uma maior frequência de indivíduos que não faziam atividade física ou que ingeriram a quantidade de proteína abaixo da recomendação foi vista nos portadores de alelo de risco.

Por fim, nossos resultados, orientam cautela no uso de prescrições dietéticas baseadas testes genotípicos do SNP rs17782313 próximo ao *MC4R* para alterar a oferta de nutrientes com objetivo de melhorar a perda de peso em pacientes submetidos à CB.

Referências:

- 1) World Health Organization. Obesity and Overweight [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 2) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021** : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 128 : il.

- 3) Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes de obesidade. 4 th ed. São Paulo:Abeso; 2016.
- 4) González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15;3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34. PMID: 28617414.
- 5) Carvalho ADS, Rosa RDS. Bariatric surgeries performed by the Brazilian National Health System in the period 2010-2016: a descriptive study of hospitalizations. **Epidemiol Serv Saude**. 2019;28(1):e2018260. English, Portuguese.
- 6) Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. **JAMA Surg**. 2018 May 1;153(5):427-434.
- 7) Yip S, Plank LD, Murphy R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. **Obes Surg**. 2013 Dec;23(12):1994-2003.
- 8) Yang P, Chen B, Xiang S, Lin XF, Luo F, Li W. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. **Surg Obes Relat Dis**. 2019 Apr;15(4):546-555.
- 9) Lin S, Guan W, Yang N, Zang Y, Liu R, Liang H. Short-Term Outcomes of Sleeve Gastrectomy plus Jejunojunal Bypass: a Retrospective Comparative Study with Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with BMI ≥ 35 kg/m². **Obes Surg**. 2019 Apr;29(4):1352-1359.
- 10) Robinson AH, Adler S, Stevens HB, Darcy AM, Morton JM, Safer DL. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year? **Surg Obes Relat Dis**. 2014 Jul-Aug;10(4):697-704.
- 11) Rodrigues GK, Resende CM, Durso DF, Rodrigues LA, Silva JL, Reis RC, et al. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. **Nutrition**. 2015 Nov-Dec;31(11-12):1344-50.
- 12) Novais PF, Weber TK, Lemke N, Verlengia R, Crisp AH, Rasera-Junior I, et al. Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women. **Obes Res Clin Pract**. 2016 Nov-Dec;10(6):724-727.
- 13) Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. **Obesity (Silver Spring)**. 2007 Sep;15(9):2263-75. doi: 10.1038/oby.2007.269. PMID: 17890495.
- 14) Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, et al. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. **Int J Obes (Lond)**. 2010 Jan;34(1):182-9.
- 15) Dwivedi OP, Tabassum R, Chauhan G, Kaur I, Ghosh S, Marwaha RK, et al. Strong influence of variants near MC4R on adiposity in children and adults: a cross-sectional study in Indian population. **J Hum Genet**. 2013 Jan;58(1):27-32.

- 16) Nicoletti CF, de Oliveira AP, Brochado MJ, de Oliveira BP, Pinhel MA, Marchini JS, et al. UCP1 -3826 A>G polymorphism affects weight, fat mass, and risk of type 2 diabetes mellitus in grade III obese patients. **Nutrition**. 2016 Jan;32(1):83-7.
- 17) Resende CMM, Durso DF, Borges KBG, Pereira RM, Rodrigues GKD, Rodrigues KF, et al. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. **Clin Nutr**. 2018 Aug;37(4):1286-1292.
- 18) Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. **Hum Mol Genet**. 2008 Nov 15;17(22):3502-8
- 19) . Hasselbalch AL, Angquist L, Christiansen L, Heitmann BL, Kyvik KO, Sørensen TI. A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. **J Nutr**. 2010 Apr;140(4):831-4.
- 20) Merritt DC, Jamnik J, El-Sohehy A. *FTO* genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. **Genes Nutr**. 2018 Feb 20;13:4.
- 21) Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nat Genet**. 2008 Jun;40(6):768-75.
- 22) Alizadeh S, Pooyan S, Mirzababaei A, Arghavani H, Hasani H, Mirzaei K. Interaction of MC4R rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study. **BMC Endocr Disord**. 2022 May 10;22(1):121
- 23) Park S, Daily JW, Zhang X, Jin HS, Lee HJ, Lee YH. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. **Nutr Metab (Lond)**. 2016 May 21;13:38.
- 24) Parikh M, Hetherington J, Sheth S, Seiler J, Ostrer H, Gerhard G, Wood C, Still C. Frequencies of obesity susceptibility alleles among ethnically and racially diverse bariatric patient populations. **Surg Obes Relat Dis**. 2013 May-Jun;9(3):436-41. doi: 10.1016/j.soard.2012.04.004. Epub 2012 May 8. PMID: 22695173; PMCID: PMC3685296.
- 25) Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. **Trends Mol Med**. 2019 Feb;25(2):136-148.
- 26) Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S, Pishva H. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene*. 2015 Jun 1;563(2):125-9.
- 27) Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. **Int J Obes (Lond)**. 2013 Aug;37(8):1027-35.
- 28) Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. **Trends Mol Med**. 2019 Feb;25(2):136-148.

- 29) Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. **Obes Facts**. 2017;10(6):597-632.
- 30) Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot JL, Clement K, Czernichow S. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. **PLoS One**. 2012;7(11):e48221
- 31) Scagliusi FB, Ferriolli E, Pfrimer K, Laureano C, Cunha CS, Gualano B, Lourenço BH, Lancha AH Jr. Characteristics of women who frequently under report their energy intake: a doubly labelled water study. **Eur J Clin Nutr**. 2009 Oct;63(10):1192-9
- 32) Moizé V, Andreu A, Rodríguez L, Flores L, Ibarzabal A, Lacy A, Jiménez A, Vidal J. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clin Nutr*. 2013 Aug;32(4):550-5.
- 33) Bjørnland T, Langaas M, Grill V, Mostad IL. Assessing gene-environment interaction effects of FTO, MC4R and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study. **PLoS One**. 2017 Apr 6;12(4):e0175071.

ANEXO B – CALCULO DO EQUILÍBRIO DE HARDY WEINBERG

Equilíbrio Hardy-Weinberg

No caso de números de flutuação, por favor, use pontos em vez de comíngulas!

Uma breve descrição:

Esta ferramenta permite examinar a conformidade entre o número observado e esperado de genótipos com base na lei Hardy-Weinberg. Os usuários inserem números de indivíduos homocigotos, heterocigotos e raros e o nível de significância - alfa. Os valores de saída são o número esperado de indivíduos, frequências de alelos "p" e "q", valor p, valor qui-quadrado e informações breves sobre a significância dos resultados. Quando o grupo de estudo não está em estado de equilíbrio genético ($p \leq \alpha$) a aplicação contará o valor de Fis para estimar a razão da perturbação. Se o número observado de indivíduos em uma das células for menor do que 5, a aplicação contará adicionalmente chi-quadrado e p-valor com a correção de Yates para continuidade neste caso status de resultados será determinado com base nesses valores.

[Mais informações em Materiais & Métodos](#)

Homozygotes

Heterozygotes

Homozygotes raros

Nível de significância

Resultados:

número esperado de homozygotes =

número esperado de heterozygotes =

número esperado de homozygotes raros =

p =

q =

p-valor =
0.58326
Valor qui-quadrado =
1.07823
estado =
Distribuição consistente com a lei de Hardy Weinberg no nível de significância: 0,05

Gene Calc, Copyright © All Rights Reserved
Authors: Szymon Miś & Jan Błinkowski