

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E IMUNOLOGIA

Gisele Kuhlmann Duarte Rodrigues

**Interferência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO na evolução antropométrica e metabólica após o tratamento cirúrgico da obesidade grau III**

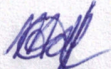
Belo Horizonte – MG  
Setembro/2015

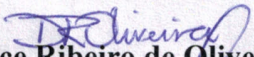


Universidade Federal de Minas Gerais  
 Curso de Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia ICB/UFMG  
 Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha  
 31270-901 – Belo Horizonte – MG  
 e-mail: pg-biq@icb.ufmg.br (31)3409-2615

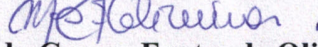



**ATA DA DEFESA DA TESE DE DOUTORADO DE GISELE KUHLMANN DUARTE RODRIGUES.** Aos vinte e sete dias do mês de agosto de 2015 às 13:00 horas, reuniu-se no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora da tese de Doutorado, indicada *ad referendum* do Colegiado do Curso, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado ""Interferência do polimorfismo do gene FTO na evolução antropométrica e metabólica após o tratamento cirúrgico grau III"", requisito final para a obtenção do grau de Doutor em Ciências: Bioquímica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof<sup>a</sup>. Jacqueline Isaura Alvarez Leite, da Universidade Federal de Minas Gerais, após dar a conhecer aos presentes o 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 e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações: Dra. Helen Hermana Miranda Hermsdorff (Universidade Federal de Viçosa), aprovada; Dra. Dirce Ribeiro de Oliveira (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovada; Dr. Jader dos Santos Cruz (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovada; Dra. Maria do Carmo Fontes de Oliveira (Universidade Federal de Viçosa), aprovada; Dr. Jacqueline Isaura Alvarez Leite - Orientadora (Universidade Federal de Minas Gerais), aprovada. Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente da Comissão encerrou a reunião e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de agosto de 2015.

  
 Dra. Helen Hermana Miranda Hermsdorff (Universidade Federal de Viçosa)

  
 Dra. Dirce Ribeiro de Oliveira (UFMG)

  
 Dr. Jader dos Santos Cruz (UFMG)

  
 Dra. Maria do Carmo Fontes de Oliveira (Universidade Federal de Viçosa)

  
 Dr. Jacqueline Isaura Alvarez Leite - Orientadora (UFMG)

**Interferência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO na evolução antropométrica e metabólica após o tratamento cirúrgico da obesidade grau III**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para obtenção do título de doutor – Área de concentração: Bioquímica da Nutrição.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Jacqueline Isaura Alvarez-Leite

Belo Horizonte – MG  
Setembro/2015

*Dedico todo este trabalho a Deus.*

## **AGRADECIMENTOS**

É muito difícil expressar com palavras os meus eternos agradecimentos a todos que me ajudaram durante estes anos de doutorado, pois sozinha não seria possível chegar aqui.

Agradeço primeiramente ao meu Deus, sempre presente, que me deu mais esta oportunidade de estudar; pela força, fidelidade, segurança, consolo, misericórdia, amor infindável, graça e vitória.

Ao meu marido, Weliton, pelo amor, dedicação, ajuda, força, apoio, confiança, amizade, pelas orações durante os momentos mais difíceis, por me fazer tão feliz e por acreditar que eu chegaria até aqui. Te amo!

Ao meu filho, Daniel, por me trazer infinita alegria durante todos esses anos de doutorado!

Aos meus pais, por todo o amor dedicado, por se dedicarem à minha formação acadêmica desde quando eu era pequenininha, por me ajudarem a traçar meus caminhos, pela educação que me deram, pelo tempo investido em minha vida, por toda força e ajuda, por se orgulharem de mim e acreditarem que eu chegaria aqui!

Às minhas irmãs, que TANTO amo por tudo, pela ajuda com o Daniel nos momentos que precisei, pela companhia, orações e pela amizade; amo vocês! Vocês são especiais demais para mim!

Aos meus sobrinhos lindos por alegrarem tanto a minha vida!

A toda a minha família, especialmente às minhas avós, pelas orações, e aos meus tios e tias, primos, primas e cunhados por participarem da minha vida com tanta alegria.

À minha mãe e à minha sogra por brincarem com o Daniel para que eu pudesse estudar e escrever esta tese.

À Jacqueline, minha orientadora, pela oportunidade, confiança, pelos ensinamentos e por ser um grande exemplo para mim.

Aos meus Pastores Roberto e Simone, pelas orações, orientações e demonstração de fé durante todo esse tempo.

À minha igreja IBC-BH pela amizade e força.

A todos os Labinianos e alunos da turma de bases 1 e 2 pela amizade e força, companhia e tantas ajudas!

Aos meus colaboradores do projeto por toda ajuda dispensada.

À Cristina, à Lorena Alvarez e à Daniele Durso pela intensa participação no desenvolvimento deste projeto.

À professora Glória, pelo investimento intelectual na análise e interpretação dos dados.

Aos estatísticos José Luiz Padilha e Rodrigo dos Reis, pela construção dos modelos estatísticos longitudinais.

À Capes pelo fornecimento da bolsa de pesquisa.

*Muito obrigada!*

## RESUMO

A obesidade é uma doença epidêmica multifatorial que engloba componentes ambientais e genéticos. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9930609 do gene FTO (*fat mass and obesity associated gene*) é um dos principais envolvidos na obesidade. Apesar de vários estudos avaliarem a influência do SNP do gene FTO no tratamento clínico da obesidade, poucos estudos longitudinais têm sido realizados com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência do polimorfismo rs9939609 na resposta de pacientes com obesidade grau III após a cirurgia bariátrica. O DNA de 165 indivíduos foi genotipado para o SNP rs9930609 do gene FTO por meio da metodologia TaqMan™ SNP *genotyping assays*. Dados relativos ao estilo de vida; à história familiar de doenças; a comorbidades; a dados bioquímicos e antropométricos, como peso corporal, índice de massa corporal (IMC), perda de excesso de peso (PEP) e composição corporal, foram obtidos antes e seis, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses após a cirurgia. Os dados foram analisados por meio da comparação de dois grupos de pacientes de acordo com a presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO (grupo FTO-SNP e Controle) e também pelo genótipo (AA, AT e TT). Foi utilizado o programa SPSS, e, com auxílio do programa R, foram ajustados modelos mistos de regressão para avaliar a dinâmica do peso, o IMC e a PEP ao longo do tempo, na presença ou ausência do alelo de risco em pacientes do sexo feminino. Não foram observadas diferenças entre os grupos durante os primeiros 24 meses após a cirurgia. Foram excluídos do estudo quatro indivíduos devido ao genótipo inconclusivo e 15 devido ao pouco tempo decorrido da cirurgia. Dos 146 indivíduos classificados para o SNP rs9939609 do gene FTO, 42 indivíduos (28,8%) não apresentaram polimorfismo do gene FTO (TT), 72 (49,3%) tinham um alelo de risco (AT) e 32 (21,9%) apresentavam dois alelos de risco (AA). A idade média dos indivíduos avaliados foi 41,84 anos e a maioria (84,9%) era mulheres. Os dados encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW). A frequência alélica encontrada foi de 70,6% e 29,4% dos indivíduos carregando o alelo A e T, respectivamente. A frequência do menor alelo (MAFs) observada neste estudo (0,465) para rs9939609 foi próxima àquela encontrada no dbSNP (0,340). Após 36, 48 e 60 meses, peso corporal, massa gorda e IMC foram maiores, enquanto PEP foi menor no grupo de pacientes FTO-SNP. A recuperação do peso ocorreu mais cedo no grupo FTO-SNP. O maior peso de ambos os compartimentos corporais (massa gorda e massa livre de gordura) justificou maior peso corporal após alguns anos de cirurgia. Foi encontrada evolução diferente e menor perda de peso em obesos portadores do SNP rs9939609 do gene FTO após a cirurgia bariátrica. No entanto, esse padrão foi evidente apenas 24 meses após a cirurgia, induzindo a uma menor proporção de sucesso da cirurgia e a uma recuperação do peso maior e mais precoce em indivíduos portadores desse polimorfismo.

**Palavras-chave:** Polimorfismo. FTO. Obesidade. Cirurgia bariátrica.

## ABSTRACT

The rs9930609 single nucleotide polymorphism (SNP) in the fat mass and obesity associated gene (FTO) is an important polymorphism involved in obesity. Although several studies have evaluated the influence of the FTO SNP on the clinical treatment of obesity, few studies have been conducted on patients who underwent bariatric surgery. We evaluated the influence of FTO SNP on body weight, body composition, weight regain and metabolic outcomes during a 60-month follow-up period after bariatric surgery. The rs9930609 was genotyped in 165 individuals using a real-time PCR TaqMan assay. Data for life style, comorbidities, biochemical data, body weight, body mass index (BMI), excess weight loss (EWL) and body composition were obtained before and 6, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after surgery. Data were analyzed by comparing two groups of patients according to the presence of rs9930609 FTO gene polymorphism and genotype. Mixed regression models were constructed to evaluate the dynamics of body weight, BMI and EWL over time in female patients. No differences were observed between the groups during the first 24 months after surgery. Four individuals were excluded from the sample due to the inconclusive genotype and 15 given the short time elapsed from surgery. Of the 146 individuals classified for SNP rs9930609 of FTO gene, 42 individuals (28.8%) did not have the FTO gene polymorphism (TT), 72 (49.3%) had a risk allele (AT) and 32 (21.9%) had two risk allele (AA). The average age of the individuals was 41.84 years and the majority (84.9%) were women. The data are in Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). The allelic frequency was 70.6% and 29.4% of subjects carrying allele A and T, respectively. The minor allele frequency (MAF) observed in this study (0.465) for rs9930609 was similar to that found in dbSNP (0.340). After 36, 48 and 60 months, body weight, fat mass and BMI were higher, whereas EWL was lower in the FTO-SNP patient group. Weight regain was more frequent and occurred sooner in the FTO-SNP group. The greater weight of both body compartments (fat mass and fat free mass) justified higher bodyweight after a few years of surgery. There is a different evolution of weight loss in obese carriers of the FTO variant rs9930609 after bariatric surgery. However, this pattern was evident at only two years after surgery, inducing a lower proportion of surgery success and a greater and earlier weight regain.

**Key-words:** Polymorphism. FTO. Obesity. Bariatric surgery.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Esquema da reação bioquímica catalisada pela proteína FTO .....  | 14 |
| Figura 2. Resultado de genotipagem realizada por meio da técnica TaqMan para determinação do genótipo rs9939609 do gene FTO (A/T) .....  | 35 |
| Figura 3. Número (A) e percentual (B) de indivíduos que realizaram cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG com genótipo AA, AT ou TT e (C) Índice de Massa Corporal (IMC) ao longo dos meses avaliados .....  | 37 |
| Figura 4. Curvas de (A) IMC e (B) perda de excesso de peso (PEP) em ambos os sexos de acordo com a presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013 .....   | 40 |
| Figura 5. Modelo de regressão mista construído para avaliar a evolução do (A) peso, (B) IMC e (C) PEP do sexo feminino ao longo do tempo, de acordo com a presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013.....   | 41 |
| Figura 6. Curvas de (A) Índice de Massa Corporal (IMC); (B) perda de excesso de peso e (C) percentual de indivíduos de ambos os sexos não obesos ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ), de acordo com a presença (AA e AT) ou ausência (TT) do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização de cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013 ..... | 43 |
| Figura 7. Peso e IMC mínimo alcançados pelos indivíduos de ambos os sexos de acordo com a classificação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013 .....  | 44 |
| Figura 8. Massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG) dos indivíduos, de acordo com a classificação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013 .....   | 45 |
| Figura 9. Frequência de diabetes melitus (A), hipertensão (B) síndrome metabólica (MetS) (C) e número de componentes da MetS (D) em indivíduos carregando o alelo A (AA e AT) ou com genótipo TT, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006-2013  | 46 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Classificação da obesidade por meio do IMC.....  | 16 |
| Quadro 2. Classificação e descrição de técnicas utilizadas para realização da cirurgia bariátrica .....                            | 19 |
| Quadro 3. Características da dieta prescrita a indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica em função do tempo pós-operatório ..... | 21 |
| Quadro 4. Critérios utilizados para diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM).....   | 32 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características pré-cirúrgicas e resultados da genotipagem do polimorfismo rs9939609 dos indivíduos obesos grau III que realizaram cirurgia bariátrica no Hospital das Clínicas/UFMG, 2006 a 2013 .....                        | 36 |
| Tabela 2. Características pré-operatórias dos indivíduos obesos no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de acordo com a ausência (TT) ou presença (AA, AT) do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, 2006 a 2013..... | 38 |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

|               |  |
|---------------|--|
| ABI.....      | Applied Biosystems   |
| BIA.....      | Bioimpedância elétrica   |
| COEP .....    | Comitê de Ética em Pesquisa  |
| dbSNP .....   | <i>Single Nucleotide Polymorphism database</i>   |
| DXA.....      | <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> , Absorcimetria por dupla emissão de raio X      |
| EP .....      | Excesso de peso  |
| ETIC.....     | Comissão de Ética da UFMG  |
| ETNO.....     | Equipe de Tratamento Nutricional para a Obesidade  |
| FTO .....     | <i>Fat mass and obesity associated gene</i>  |
| GWAS.....     | <i>Genome-wide Association Study</i> (estudos de associação genômica ampla)              |
| HapMap....    | <i>Human Obesity Gene Map</i>  |
| HWE .....     | Equilíbrio de Hardy-Weinberg   |
| IBGE .....    | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  |
| IMC .....     | Índice de massa corporal   |
| Indel .....   | Polimorfismos de inserção/deleção  |
| LAGB .....    | Banda gástrica ajustável por laparoscopia  |
| M .....       | Molar  |
| MAF .....     | Frequência do alelo menos comum do polimorfismo  |
| MG .....      | Massa gorda  |
| MLG.....      | Massa livre de gordura   |
| NaAc .....    | Acetato de sódio   |
| NTC .....     | <i>No Template Control</i>   |
| P atual.....  | Peso corporal atual  |
| pb.....       | Pares de bases   |
| PCR .....     | <i>Polymerase Chain Reaction</i>   |
| PEP.....      | Perda de excesso de peso   |
| pH .....      | Potencial hidrogeniônico   |
| P pré .....   | Peso corporal inicial  |
| RNA .....     | Ácido ribonucleico   |
| SDS .....     | <i>Sequence Detection System</i>   |
| SNP .....     | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> , Polimorfismo de nucleotídeo único                |
| SPSS .....    | <i>Statistical Package for the Social Science</i>  |
| TMB .....     | Taxa metabólica basal  |
| Tris-HCl ..   | <i>Tris (hydroxymethyl)aminomethane</i>  |
| UFMG .....    | Universidade Federal de Minas Gerais   |
| VCT .....     | Valor calórico total   |
| Vigitel ..... | Sistema de Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico |
| WHO .....     | <i>World Health Organization</i>   |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>2.1.Obesidade .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>2.2. Genética e Obesidade .....</b>   | <b>11</b> |
| 2.2.1. Variabilidade genética e obesidade.....   | 11        |
| 2.2.2. Gene FTO .....  | 13        |
| 2.2.3. Alterações genéticas do gene FTO e obesidade .....                              | 14        |
| <b>2.3. Indivíduo obeso: diagnóstico e instrumento de medida .....</b>                 | <b>16</b> |
| <b>2.4. Indivíduo obeso: tratamento da obesidade grau III.....</b>                     | <b>18</b> |
| 2.4.1. Protocolo do Ambulatório Equipe de Terapia Nutricional na Obesidade (ETNO)..... | 21        |
| <b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>4. OBJETIVOS.....</b>   | <b>24</b> |
| 4.1. Objetivo geral.....   | 24        |
| 4.2. Objetivos específicos.....  | 24        |
| <b>5. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>  | <b>25</b> |
| 5.1. Local da pesquisa, população de estudo e delineamento da pesquisa .....           | 25        |
| 5.2. Polimorfismo.....   | 26        |
| 5.3. Cálculo do tamanho amostral.....  | 26        |
| 5.4. Obtenção de DNA .....   | 27        |
| 5.5. Extração do DNA .....   | 27        |
| 5.5.1. Extração de DNA a partir de material coletado por swab bucal.....               | 27        |
| 5.5.2. Extração de DNA a partir de tecido adiposo visceral: .....                      | 28        |
| 5.6. Genotipagem do polimorfismo rs9939609 do gene FTO (T/A) .....                     | 28        |
| 5.7. Avaliação dos prontuários .....   | 29        |
| 5.7.1. Peso, estatura e Índice de Massa Corporal .....                                 | 30        |
| 5.7.2. Composição Corporal .....   | 30        |
| 5.7.3. Pressão Arterial .....  | 31        |
| 5.7.4. Diagnóstico de doenças e hábitos de vida.....                                   | 31        |
| 5.8. Análise estatística.....  | 33        |
| <b>6. RESULTADOS .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>7. DISCUSSÃO .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>8. CONCLUSÃO.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>  | <b>54</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial que envolve componentes genéticos e ambientais. Está estabelecida a associação genética entre vários polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês, single nucleotide polymorphism - SNP) e fatores de risco para a obesidade (HERRERA; LINDGREN, 2010). Nesse contexto, o rs9939609 do gene FTO (*fat mass and obesity associated gene*), tem sido estudado na etiologia e tratamento da obesidade (MOLERES; MARTINEZ; MARTI, 2012) e diabetes melitus tipo 2 (FRAYLING et al., 2007); porém, essa relação com o diabetes pode ocorrer devido ao aumento do índice de massa corporal (IMC) (ANDREASEN; ANDERSEN, 2009). A proteína codificada pelo gene FTO apresenta atividade desmetilase de ácido nucléico dependente de 2-oxoglutarato e está envolvida no reparo de DNA e RNA (GULATI; YEO, 2013).

A expressão do gene FTO foi estudada no tecido adiposo subcutâneo e visceral de mulheres obesas mórbidas e eutróficas (TERRA et al., 2010). Os resultados mostraram que a expressão do gene FTO foi negativamente correlacionada com a obesidade e a resistência à insulina. Apesar disso, o FTO foi positivamente associado à expressão de adiponectina, uma adipocina antiinflamatória, e com PPAR- $\delta$ , o qual está envolvido em várias atividades metabólicas, incluindo aumento da termogênese, transporte e oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético, coração e tecido adiposo e diminuição da captação de glicose no fígado (QUEIROZ, 2009), sugerindo que FTO estaria associado ao comportamento antiinflamatório em obesos graves.

Enquanto o resultado da cirurgia bariátrica de pacientes obesos pode ser influenciado pelo perfil genético, alguns estudos recentes não evidenciaram nenhum efeito do polimorfismo do gene FTO na perda de peso um ano após a realização da cirurgia (RAMOS et al., 2012). O objetivo do presente estudo foi avaliar se o SNP rs9939609 interfere na resposta a longo prazo de pacientes com obesidade grau III após a cirurgia bariátrica, quando a adaptação fisiológica e metabólica secundária à cirurgia já tiver ocorrido.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Obesidade**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como um distúrbio metabólico caracterizado por aumento da massa adiposa do organismo, que se reflete em aumento do peso corpóreo (WHO, 2014). As causas da obesidade envolvem fatores genéticos e ambientais (CHEUNG; MAO, 2012). Entre os fatores apontados para o aumento da obesidade estão o sedentarismo, a urbanização e a mecanização de diversas formas de trabalho, associadas às modificações da dieta, em especial à alimentação rica em elementos de elevado valor energético e de gordura (WHO, 2014).

Informações do Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) que envolveram 26 capitais brasileiras além do Distrito Federal, mostrou que 52,5% de indivíduos acima de 18 anos apresentavam excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) e que 17,9% dessa população eram obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), mas a pesquisa não trouxe informações a respeito da obesidade grave. No último ano, a taxa de obesidade manteve-se estável, porém em níveis elevados (BRASIL, 2015). Foi estimada a prevalência de obesidade grau III ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) no Brasil em 0,81% dos indivíduos adultos, acima de 20 anos (IBGE, 2008/2009).

Várias doenças e comorbidades associadas à obesidade – incluindo doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia, diabetes melitus, resistência a insulina, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, câncer, doenças da vesícula biliar, osteoartrite, apneia do sono, alterações endócrinas e distúrbios psicossociais – poderiam ser reduzidas pela perda de peso e sua manutenção (BRAY, 2004).

### **2.2. Genética e Obesidade**

#### *2.2.1. Variabilidade genética e obesidade*

Variações genômicas são variações naturais na sequência do DNA e contribuem para os diferentes fenótipos observados na população humana. Essas variações são classificadas pela quantidade de pares de bases modificadas no DNA, pela natureza e pelo local em que elas ocorrem quando comparadas a um genoma de referência (HARAKSINGH; SNYDER, 2013).

Variações estruturais consistem em modificações em um grande número de pares de bases e incluem deleção, inserção, duplicação, além de inversão, translocação e cromossomos aneuploides. Variações menores podem constituir em indel, que são marcadores de inserções ou deleções de poucos nucleotídeos, ou ainda em mutações do tipo substituição, que podem ser variantes de nucleotídeo único ou variantes de multinucleotídeos. As variantes de um único nucleotídeo que ocorrem em abundância superior a 1% em uma população são denominados polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (HARAKSINGH; SNYDER, 2013). Considera-se o SNP uma variação frequente no genoma, que pode resultar em diferentes fenótipos, como alterações na cor dos cabelos e dos olhos, ou até mesmo podem predispor o indivíduo a doenças crônicas como obesidade, diabetes melitus, hipertensão arterial e outras (CAMP; TRUJILLO, 2014; FRAYLING et al., 2007; MOLERES et al., 2012; XI et al., 2013).

A obesidade grave de origem genética pode ser monogênica, causada pela alteração em um único gene, como é o caso da Síndrome de Prader Willi, que tem origem na deleção de uma região do cromossomo 15. Outro exemplo de síndrome monogênica da obesidade é a via de sinalização leptina-melanocortina, causada por mutação no cromossomo 18, que codifica os receptores de melanocortina 4 (MCR4). Este é densamente encontrado no hipotálamo e, quando ativado, reduz a ingestão alimentar (GULATI; YEO, 2013; RANKINEN et al., 2006). Porém, são raros os casos de obesidade causada por estas ou outras síndromes monogênicas (GULATI; YEO, 2013) e, nesses casos, a influência do ambiente é muito pequena.

As síndromes multifatoriais normalmente são decorrentes da expressão de vários genes (poligênicos) e também podem depender de fatores ambientais, como é o caso da obesidade. A regulação do peso corporal, que também resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, é fortemente influenciada pela variação da expressão de vários genes de elevada prevalência na população, mas que individualmente apresentam efeito pouco relevante, o que define uma condição poligênica (ALVAREZ-LEITE; DINIZ, 2004; MOLERES et al., 2012).

Estudos de associação genômica ampla – *genome-wide association study* (GWAS) – permitem identificar a associação entre a modificação genética e a obesidade pelo fato de serem conduzidos em grandes populações. A partir da elucidação do genoma humano, foi desenvolvido o mapa de haplótipos, ou *HapMap*, que consiste em uma ferramenta para identificação de genes e variações genéticas que influenciam a saúde e a doença. Mais de 100 genes foram identificados no *Human Obesity Gene Map* (MOLERES et al., 2012; RANKINEN et al., 2006) e diversos estudos relatam associações entre genes candidatos com a obesidade e fatores de

risco para ela (BOLLEPALLI; DOLAN; DEKA; MARTIN, 2010; LINDGREN et al., 2009; RENSTROM et al., 2009; SCHERAG et al., 2010).

Polimorfismos genéticos podem modular o consumo calórico ou o gasto energético ou ainda interferir no crescimento e no desenvolvimento do tecido adiposo. Entre os polimorfismos genéticos que são envolvidos no desenvolvimento da obesidade, o SNP rs9939609 do gene FTO é um dos principais (MOLERES et al., 2012).

### 2.2.2. Gene FTO

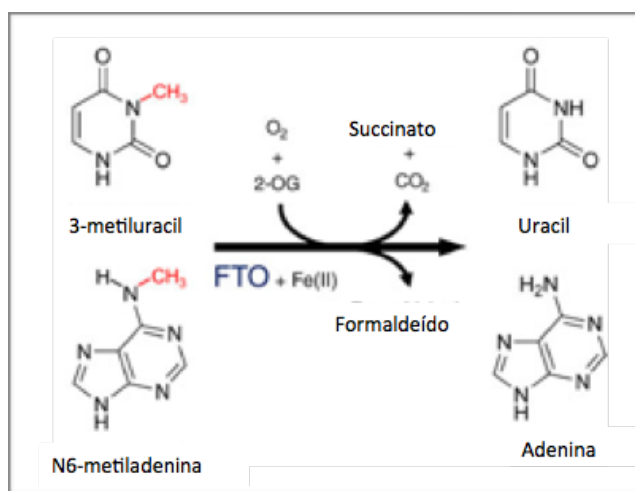
O gene FTO foi escolhido para o presente estudo por ser significativamente o mais robusto em relação ao seu efeito na etiologia e tratamento da obesidade (GULATI; YEO, 2013). O gene FTO é altamente conservado nos vertebrados (MOLERES et al., 2012). Contém nove exons em humanos, localizado no braço longo (q) do cromossomo 16 na posição 12.2 (FRAYLING et al., 2007). Existem alguns SNPs no gene FTO associados à obesidade, como rs9939609, rs9930506, rs8050136, rs1421085, rs1781449 (LI et al., 2008) e rs1121980 (DINA et al., 2007). Entre eles, o mais estudado é o rs9939609, que apresenta em sua forma alélica ancestral uma base nitrogenada timina na posição 53820527 no primeiro íntron do gene FTO, no cromossomo 16 (FANG et al., 2010).

O gene FTO é expresso em diversos tecidos, como regiões cerebrais (inclusive hipotálamo), tecido adiposo, tecido muscular e pâncreas (ANDREASEN; ANDERSEN, 2009). A proteína codificada pelo gene FTO apresenta atividade de desmetilação de ácido nucleico dependente da 2-oxoglutarato, cujo principal substrato é N<sup>6</sup>-metiladenina, e está envolvida no reparo de DNA e RNA (GERKEN et al., 2007; GULATI; YEO, 2013) (Figura 1).

De acordo com Gulati e Yeo (2013), a proteína FTO é capaz de catalisar a desmetilação do 3-metiluracil e da N<sup>6</sup>-metiladenina na presença de ferro (Fe) e 2-oxoglutarato (2-OG), com produção concomitante de succinato, formaldeído e dióxido de carbono e formar uracil e adenina, respectivamente. 3-metiluracil é amplamente encontrado no RNA ribossômico, enquanto N<sup>6</sup>-metiladenina é encontrada no RNA mensageiro. Han e colaboradores (HAN et al., 2010) elucidaram a estrutura cristalizada da proteína FTO, que possui um domínio catalítico (N-terminal) e outro domínio C-terminal que interagem entre si. Esses autores mostraram que a proteína FTO apresenta preferência de ligação por regiões 3-metilimidina (3-meT) em cadeia simples de DNA e por 3-metiluracil (3-meU) em cadeia simples de RNA, distinta por ligações de hidrogênio, para realizar a desmetilação (HAN et al., 2010).

A deficiência da proteína FTO leva a um fenótipo caracterizado por retardo no crescimento fetal, microcefalia, malformação cerebral e anormalidades cardíacas (BOISSEL et al., 2009; GULATI; YEO, 2013) e sabe-se que essa proteína é fundamental para o desenvolvimento normal. A superexpressão da proteína FTO parece aumentar o peso corporal e a massa gorda (GULATI; YEO, 2013).

**Figura 1. Esquema da reação bioquímica catalisada pela proteína FTO**



Fonte: Adaptado de GULATI; YEO, 2013.

### 2.2.3. Alterações genéticas do gene FTO e obesidade

A variabilidade nucleotídica constituída pela presença ora de uma timina, ora de uma adenina na posição 53820527 no primeiro íntron do gene FTO, no cromossomo 16, evidencia modificação de um único polimorfismo (SNP) (FANG et al., 2010), cujo número de acesso no dbSNP (NCBI, 2014) é rs9939609.

Estudos GWAS revelaram que o polimorfismo rs9939609 do gene FTO tem sido relacionado ao aumento do risco de obesidade e diabetes melitus tipo 2 (FRAYLING et al., 2007); porém, essa relação com o diabetes pode ocorrer devido ao aumento do IMC (ANDREASEN; ANDERSEN, 2009).

A literatura descreve um aumento no IMC de 0,39 kg/m<sup>2</sup> para a presença de cada alelo de risco (A) (MOLERES et al., 2012). O efeito da presença de alelos de risco em casos de modificações genéticas, como é o caso do SNP rs9939609, é modesto e atribui-se o aumento de 1,5 kg em população eutrófica pela presença de um alelo de risco e de 3 kg na presença de

dois alelos de risco. Dessa forma, alguns autores têm sugerido que SNP no gene FTO provocaria pequenas alterações na expressão de proteína FTO em regiões cerebrais específicas, responsáveis pelo controle do apetite (GULATI; YEO, 2013) e também no controle da adipogênese.

O SNP rs9939609 do gene FTO associado com a adiposidade é intrônico e pode exercer efeitos funcionais através da expressão alterada de mRNA do FTO, mas não provoca qualquer alteração na estrutura da proteína FTO. Se o gene FTO regula a homeostase de energia, supõe-se que ele poderia ser expresso em maior quantidade nos tecidos implicados no controle do equilíbrio do balanço energético (GERKEN et al., 2007).

Apesar de o polimorfismo do gene FTO rs9939609 estar fortemente ligado à obesidade humana, os mecanismos pelos quais o gene FTO influencia o metabolismo em relação à modificação provocada no RNA ainda eram desconhecidos. Pesquisas recentes identificaram o papel da proteína FTO na regulação do *splicing* alternativo no controle da adipogênese (BEN-HAIM; MOSHITCH-MOSHKOVITZ; REHAVI, 2015; ZHAO et al., 2014).

A diferenciação de adipócitos sofre interferência da proteína FTO, expressa pelo gene FTO, por meio de controle de *splicing* alternativo, uma vez que a proteína FTO promove desmetilação de N<sup>6</sup>-metiladenosina (m<sup>6</sup>A) do pré-RNA de Runx1t1, resultando na forma curta da proteína Runx1t1, que promove a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros (BEN-HAIM et al., 2015). Na ausência da proteína FTO, o pré-RNA de Runx1t1 permanece metilado e nesse caso não ocorre a exclusão do éxon, resultando na forma longa da proteína Runx1t1, a qual não promove adipogênese.

A expressão do gene FTO foi estudada no tecido adiposo subcutâneo e visceral de indivíduos obesos mórbidos e eutróficos espanhóis e foram encontrados maiores quantidades de mRNA do FTO no tecido adiposo subcutâneo de obesos mórbidos do que nos indivíduos não obesos. Além disso, foi encontrada correlação positiva entre expressão de mRNA do FTO e leptina, perilipina e visfatina no tecido adiposo subcutâneo, sugerindo o papel do gene FTO na regulação da lipólise (ZABENA et al., 2009).

O aumento da expressão do gene FTO leva ao aumento do consumo de alimentos e obesidade. Um estudo recente evidenciou o mecanismo pelo qual indivíduos eutróficos homocigotos (AA) para o polimorfismo rs9939609 do gene FTO apresentam elevados níveis de grelina circulantes e menor redução do apetite pós-prandial quando comparados a indivíduos de genótipo TT (KARRA et al., 2013): em indivíduos com genótipo do gene FTO (AA), como resultado do aumento da expressão de mRNA do FTO, ocorre diminuição da metilação do pré-RNA da grelina provocando aumento de mRNA da grelina e por fim aumento do peptídeo



grelina e acil-grelina circulantes. Esse mecanismo suporta a evidência de que o gene FTO regula a grelina, um mediador chave de comportamento alimentar, e mostra como o alelo de risco rs9939609-A do gene FTO predispõem ao aumento da ingestão de energia e à obesidade em seres humanos (KARRA et al., 2013).

A proporção de indivíduos que carregam o alelo A é bastante variável em diferentes populações. Rauhio e colaboradores (RAUHIO et al., 2013) investigaram associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene FTO com o peso, composição corporal e distribuição de gordura corporal em mulheres obesas ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ) na pré-menopausa. Os autores observaram que o genótipo FTO foi associado ao peso corporal em geral, sendo que as mulheres com genótipo AA eram 10,1 kg mais pesadas do que aquelas com genótipo TT ( $p=0,031$ ); apresentavam maior IMC ( $p=0,038$ ) e tendência a maior circunferência da cintura e do quadril. Porém, após intervenção nutricional com duração de três meses para perda de peso e posteriormente nove meses visando à manutenção do peso corporal, verificou-se que todas as mulheres perderam peso similarmente independente do seu genótipo. Portanto, o genótipo FTO não interferiu na redução de peso ou manutenção deste em população obesa sem indicação de cirurgia bariátrica.

Por sua vez, Ramos e colaboradores (RAMOS, A. V. et al., 2012) desenvolveram um trabalho com o objetivo de avaliar a associação da presença do polimorfismo FTO com a obesidade em indivíduos brasileiros de baixa renda atendidos em Belo Horizonte-MG, com indicação cirúrgica. Esses pesquisadores relataram que a presença do alelo rs9939609-A no gene FTO foi associada ao fenótipo da obesidade quando comparada à população com IMC abaixo de 30 (eutróficos e sobrepeso), concluindo que a presença desse alelo contribuiu para a obesidade nessa população. Porém, após um ano da realização da cirurgia bariátrica, não houve associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene FTO com a perda de peso máximo. Também não foi encontrada associação entre esse SNP e a prevalência de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes após correção para IMC.

### **2.3. Indivíduo obeso: diagnóstico e instrumento de medida**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a utilização do Índice de Massa Corporal (IMC) para diagnosticar a obesidade. Apesar de não avaliar a composição corporal, o IMC é de fácil mensuração e permite estabelecer relações com mortalidade e morbidade. O **Quadro 1** traz a classificação da obesidade por meio do IMC (WHO, 2000).

**Quadro 1. Classificação da obesidade por meio do IMC**

| <b>Classificação da Obesidade</b> | <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Risco de co-morbidades</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Eutrofia                          | 18,5 - 24,9                   | Médio                         |
| Sobrepeso                         | 25,0 - 29,9                   | Aumentado                     |
| Obesidade Grau I                  | 30,0 - 34,9                   | Moderado                      |
| Obesidade Grau II                 | 35,0 - 39,9                   | Grave                         |
| Obesidade Grau III                | ≥ 40,0                        | Muito grave                   |

Fonte: WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic, 2000 (WHO, 2000).

Porém, como o IMC não avalia a gordura corporal total, é importante uma avaliação nutricional mais detalhada. A possibilidade de determinar alterações da composição corporal durante a redução de peso é de grande relevância para avaliar se a perda de peso corporal ocorre de forma positiva, ou seja, à custa de redução de gordura corporal. Vários estudos têm demonstrado que medidas antropométricas como peso, estatura e dobras cutâneas são de baixa precisão na avaliação da composição corporal em obesos (BRAY et al., 1978; GRAY et al., 1990; LUKASKI, 1987; ROUBENOFF; KEHAYIAS, 1991; SAVGAN-GUROL et al., 2010; WOMERSLEY, 1977). Outros métodos para análise da composição corporal tais como densitometria, diluição do deutério, absorcimetria por dupla emissão de raio X (DXA), entre outros, são caros, e sua utilização em pacientes atendidos em ambulatório se torna inviável (ELLIS, 2007; MEDOUA et al., 2011; WABITSCH et al., 1996).

Alguns autores consideram que o método de Bioimpedância Elétrica (BIA) pode ser usado em preferência ao método de dobras cutâneas para estimar a composição corporal de indivíduos obesos (GRAY et al., 1990; SEGAL et al., 1988). O método é apropriado para estimar a massa corporal magra (SEGAL et al., 1988) e a água corporal total (KUSHNER; SCHOELLER, 1986). Esse método é baseado na resistência à passagem de corrente elétrica pelos tecidos orgânicos que são diferentes em função do seu conteúdo hídrico e eletrolítico. A massa magra, por apresentar maior conteúdo de água e eletrólitos, apresenta-se como melhor condutora que a massa óssea e de gordura, uma vez que as equações preditivas são geradas a partir da água corporal e, com base no valor do total de água, é possível estimar a massa livre de gordura e a gordura corporal. A BIA é um método seguro, não invasivo, rápido e relativamente barato (LUKASKI, 1987).

O método da BIA assume um estado constante de hidratação, porém indivíduos obesos são considerados hiper hidratados (DONINI et al., 2013). Para avaliar a composição corporal de indivíduos com sobrepeso ou moderadamente obesos, o método que utiliza absorcimetria por dupla emissão de raio X (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) é considerado o mais adequado, mas também tem sua acurácia afetada pelo excesso de hidratação corporal e só pode ser utilizado por indivíduos com peso até 120kg (FARIA et al., 2014; PIETROBELLI et al., 1998), o que inviabiliza sua utilização em indivíduos obesos graves. No presente estudo, a bioimpedância elétrica foi utilizada como ferramenta para diagnosticar modificações na composição corporal dos indivíduos a longo prazo, o que é considerado adequado na literatura (KUSHNER et al., 1990; KUSHNER; SCHOELLER, 1986). Kushner e colaboradores relatam que a BIA é um método útil para avaliar as variações da composição corporal do indivíduo com ele mesmo ao longo do tempo.

#### **2.4. Indivíduo obeso: tratamento da obesidade grau III**

O tratamento da obesidade deve objetivar a melhora do estado metabólico e do bem estar do indivíduo, bem como a diminuição do risco de comorbidades associadas ao excesso de peso e da mortalidade precoce. Para se alcançar a perda de peso corporal, a aplicação de um balanço energético negativo por meio da redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético é uma estratégia recomendada (DUBNOV-RAZ; BERRY, 2008). Entre as diversas formas de tratamento nutricional, destaca-se a educação alimentar e a indicação de dietas hipocalóricas, porém esses tratamentos são pouco efetivos para indivíduos com obesidade grau III.

A indicação da cirurgia bariátrica para o obeso é feita quando o risco de permanecer obeso, a curto e longo prazo, se torna maior do que os riscos que envolvem tal cirurgia, como IMC igual ou superior a 40kg/m<sup>2</sup> ou acima de 35kg/m<sup>2</sup> associado, a uma ou mais comorbidades que possam ser reduzidas com a perda de peso, após insucesso com o tratamento convencional (ALVAREZ-LEITE, 2004; CROOKES, 2006). De acordo com o Consenso de Cirurgia Bariátrica Internacional (MECHANICK et al., 2013), tais comorbidades incluem diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, resistência a insulina e síndrome metabólica, apneia obstrutiva do sono, síndrome da hipoventilação da obesidade, síndrome Pickwick (combinação de apneia obstrutiva do sono e síndrome da hipoventilação da obesidade), asma, doença hepática gordurosa não alcoólica, colelitíase, refluxo gastroesofágico, osteoartrite, alterações endócrinas, incontinência urinária grave, câncer, distúrbios psicossociais ou perda considerável da qualidade de vida, que poderiam ser reduzidos pela perda de peso e manutenção do peso ideal. Indivíduos com IMC

entre 30kg/m<sup>2</sup> e 35kg/m<sup>2</sup> com diabetes ou síndrome metabólica também podem ser candidatos à cirurgia bariátrica, embora os estudos com alvo terapêutico de controle glicêmico nessa população tenham sido realizados com amostra pequena de indivíduos e não haja ainda estudos a longo prazo demonstrando esses benefícios (MECHANICK et al., 2013).

No Brasil, a indicação cirúrgica deve ser decidida após a análise de critérios como idade e tempo da doença, além do IMC (BRASIL, 2013b). São candidatos os indivíduos com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal por no mínimo dois anos, ou acima de 35kg/m<sup>2</sup> e comorbidades associadas (alto risco cardiovascular, diabetes, hipertensão arterial de difícil controle, apneia ou doenças articulares degenerativas) sem sucesso no tratamento convencional por dois anos. Em pacientes com idade entre 16 e 18 anos a cirurgia é considerada viável se o índice IMC/idade estiver acima do z-score<sup>1</sup> +4 e após consolidação das epífises de crescimento. O indivíduo deve ter entre 18 e 65 anos e, a partir daí, deve-se realizar uma avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento. Quanto ao tempo de doença, deve-se apresentar IMC e comorbidades em faixa de risco há no mínimo dois anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios com insucesso ou recidiva do peso, verificados por meio de dados colhidos do histórico clínico do paciente (BRASIL, 2013).

A cirurgia é contraindicada nas seguintes situações: limitação intelectual significativa, situação de suporte familiar inadequada, transtorno psiquiátrico não controlado, abuso de drogas e álcool, hipertensão portal associada a varizes esofagogástricas ou condições que favoreçam sangramento digestivo, doença cardiopulmonar grave e descompensada ou Síndrome de Cushing decorrente de tumores (BRASIL, 2013b).

Atualmente existem três classificações das técnicas utilizadas para realização da cirurgia bariátrica: intervenções restritivas, disabsortivas ou mistas, de acordo com o uso exclusivo de restrição ao volume de ingestão, ao fator disabsortivo isolado obtido pelas diferentes derivações intestinais, ou à associação de ambas (DEITEL; SHIKORA, 2002; SBCBM, 2015) (Quadro 2).

#### **Quadro 2. Classificação e descrição de técnicas utilizadas para realização da cirurgia bariátrica**

---

<sup>1</sup> Z-escore reflete o quanto uma medida se afasta da média em termos de desvios padrão. Quando o z-escore é positivo, indica que o dado está acima da média e quando o mesmo é negativo significa que o dado está abaixo da média.

| <b>Tipos</b>  | <b>Técnicas</b>  |
|---------------|--|
| Restritivas   | Diminuem a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de comportar. Banda gástrica ajustável, Gastrectomia vertical em manga (Sleeve)  |
| Disabsortivas | Reduzem a capacidade de absorção do intestino. Scopinano com gastrectomia distal (predominantemente disabsortiva)  |
| Mistas        | Pequeno grau de restrição e desvio curto do intestino com discreta má absorção de alimentos. Bypass gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”), Duodenal Switch |

Fonte: DEITEL; SHIKORA, 2002; SBCBM, 2015.

Antes da cirurgia recomenda-se a perda entre 10 e 20% do peso por meio de mudanças de hábitos, orientada por equipe multidisciplinar. Após a cirurgia bariátrica, inicia-se um período do tratamento para mudanças de comportamento que incluem aspectos relacionados à alimentação e à atividade física, com acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde. Antes do procedimento cirúrgico, o indivíduo deve estar ciente dos riscos da cirurgia e disposto a aderir às orientações nutricionais e fisioterápicas no período pós cirúrgico, além do acompanhamento clínico e laboratorial após a alta hospitalar (BRASIL, 2013).

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a cirurgia bariátrica realizada pela técnica de gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”, de característica mista por provocar restrição ao volume alimentar e disabsorção, reduziu em média 60% do excesso de peso corporal no primeiro ano pós-operatório de 100 indivíduos operados, além de reduzir as comorbidades relacionadas à obesidade em 62% dos indivíduos (FREIRE et al., 2012). A cirurgia bariátrica visa à perda de excesso de peso entre 50-75%, perda de peso maior do que 20% do peso inicial ou IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> após 3-5 anos de cirurgia (JOHNSON; ATWAL, 2013; MECHANICK et al., 2008).

Maggard et al. (2005), por meio de uma meta-análise, identificaram que o tratamento cirúrgico para o controle na obesidade resulta em perda de peso de em média entre 20 e 40 kg e em redução do IMC de 10 a 15 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, foi observada redução de doenças como diabetes, hiperlipidemia, hipertensão e apneia obstrutiva do sono. Porém, a manutenção do peso perdido é difícil e muitos pacientes voltam a adquirir peso após a cirurgia.

#### 2.4.1. *Protocolo do Ambulatório Equipe de Terapia Nutricional na Obesidade (ETNO)*

Indivíduos atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com indicação cirúrgica para tratamento da obesidade são encaminhados para o ambulatório ETNO (BRASIL, 2013a; SBCBM, 2015). Durante as consultas, realizam-se avaliação antropométrica (peso, estatura, bioimpedância elétrica), anamnese alimentar, exame físico e coleta de dados de exames bioquímicos.

Na fase pré-operatória, após a primeira consulta, é realizado acompanhamento com encontros trimestrais. Nesse período, o indivíduo é submetido à dieta restritiva de baixa caloria com objetivo de reduzir no mínimo 10% do peso corporal. O planejamento alimentar é individualizado, e o valor calórico total (VCT) da dieta oferecida corresponde a cerca de 10 a 15% acima da taxa de metabolismo basal, medida pela bioimpedância elétrica. A dieta é normoproteica (1g/kg de peso corporal/dia), contém 50 a 60% do VCT proveniente de carboidratos e 25% de lipídeos, sendo 7% de gordura saturada, 10% de gordura monoinsaturada e 13% de gordura poliinsaturada. O colesterol contido no plano alimentar alcança valores entre 200 e 300mg/dia e as fibras de 28 a 35g/dia (ALVAREZ-LEITE; DINIZ, 2013).

Na fase pós-operatória, antes de receber alta hospitalar, o indivíduo é orientado a evoluir a consistência das refeições semanalmente no primeiro mês (**Quadro 3**). A rotina de consultas no período pós-operatório consiste em consultas após um mês, dois, quatro, seis, nove, 12, 18, 24 meses e a partir de então as consultas são anuais.

**Quadro 3. Características da dieta prescrita a indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica em função do tempo pós-operatório**

| <b>Tempo pós-operatório</b> | <b>Dieta</b>                                     | <b>Característica</b>   |
|-----------------------------|--|---|
| 1ª e 2ª semanas             | Líquida restrita                                 | A dieta deve conter apenas líquidos claros. Não deve ter carne ou fibras de legumes e frutas, que devem ser coados.<br>Quantidade: 150ml/hora             |
| 3ª semana                   | Líquida completa                                 | Exemplos: vitaminas de frutas com leite desnatado, caldo de feijão, feijão batido, iogurte light, coalhada de leite desnatado, mingau, sopa liquidificada |
| 4ª semana                   | Pastosa  | Alimentos em consistência de purê.<br>Exemplos: fruta raspada ou amassada, arroz papa, feijão batido, purê de legumes.<br>Manter pequenas quantidades.    |
| 5ª semana                   | Orientação individualizada (consistência normal) |   |

Fonte: Adaptado de ALVAREZ-LEITE; DINIZ, 2013.

Na quinta semana pós-operatório, o planejamento alimentar consiste em dieta com objetivo de promover a perda de no mínimo 50% do excesso de peso no primeiro ano após a cirurgia. Para tanto, a dieta é prescrita no valor calórico de 1000 kcal/dia e 70 g de proteínas, além de suplementação de vitaminas e minerais, de acordo com o guia *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update* (MECHANICK et al., 2013).

### 3. JUSTIFICATIVA

A evolução dos pacientes após algum tempo da cirurgia bariátrica pode ser diferente tanto em relação à perda, ganho ou manutenção do peso corporal, como em relação às alterações da composição corporal.

Considera-se sucesso da cirurgia bariátrica um resultado de perda de 50% do excesso de peso (MECHANICK et al., 2008). Porém, a reaquisição de peso ocorre em 56% dos indivíduos avaliados após a cirurgia bariátrica. Cerca de 97% dos indivíduos (n=100) candidatos a essa cirurgia apresentam ao menos uma comorbidade associada à obesidade, como diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia e apneia do sono, e a cura ocorre em cerca de 34% dos casos, mas, com o passar do tempo, a porcentagem de cura cai para 25%, o que indica o retorno de comorbidades associadas e reaquisição de peso (FREIRE et al., 2012). Em outro estudo, a cirurgia bariátrica realizada em gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” reduziu o diabetes melitus em 72% de indivíduos após dois anos, em 62% após seis anos; entretanto, esse número foi reduzido para 36% em 10 anos (SJOSTROM et al., 2004).

Portanto, o sucesso da cirurgia não é medido apenas pela perda de peso, mas também pela manutenção dessa perda e diversos autores têm estabelecido a necessidade de monitoramento por, no mínimo, cinco anos para estabelecer confiavelmente o sucesso cirúrgico (BROLIN et al., 2002). O que se observa nos acompanhamentos de indivíduos obesos é que, independente da forma de tratamento, a resposta individual é muito variável, indicando que a variação genética entre os indivíduos pode explicar essa variedade de respostas fisiológicas (KAPUT, 2008; STILL et al., 2011). Considerando que a evolução dos pacientes após cirurgia bariátrica pode ser influenciada pelo perfil genético – tanto em relação às alterações antropométricas como quanto à ocorrência de comorbidades associadas, a hipótese deste estudo é que o polimorfismo rs9939609 do gene FTO influencia na resposta fisiológica e metabólica no indivíduo obeso grau III e, conseqüentemente, nos resultados após a cirurgia.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Avaliar o efeito do polimorfismo rs9939609 na resposta de pacientes com obesidade grau III após a cirurgia bariátrica.

### **4.2. Objetivos específicos**

Avaliar a frequência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO e avaliar a forma longitudinal, em indivíduos estudados da data da operação até 60 meses de pós-operatório, os seguintes parâmetros:

- a) interferência do polimorfismo na evolução da perda de peso;
- b) interferência do polimorfismo no peso mínimo alcançado;
- c) influência do polimorfismo na composição corporal;
- d) associação com fatores e/ou comorbidades relacionados com a obesidade e
- e) associação com fatores como a prática de atividade física, apneia do sono, história familiar de obesidade e de infarto, perfil lipídico e glicemia pré-cirúrgicos, hipertensão arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólica.

## 5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 5.1. Local da pesquisa, população de estudo e delineamento da pesquisa

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG pelo parecer número 251.752. Os dados laboratoriais (exceto determinação do polimorfismo) e as avaliações dos dados antropométricos, clínicos, bioquímicos e história de vida foram obtidos dos protocolos que já haviam sido aprovados pelo COEP/UFMG (protocolos 0608.0.203.000-10 e ETIC 092/06). O trabalho apresenta desenho longitudinal para análise da evolução antropométrica a longo prazo e característica transversal para dados de caracterização da amostra e associações.

Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos atendidos no ambulatório da Equipe de Tratamento da Obesidade Grave (ETNO), após a realização da cirurgia bariátrica por gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”. O ambulatório é coordenado pela professora Jacqueline Isaura Alvarez-Leite há 16 anos e conta com equipe multidisciplinar para atender a indivíduos obesos grau III com indicação cirúrgica para a obesidade. Todos os participantes do estudo realizaram a cirurgia pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que atende predominantemente mulheres de baixa renda (RIBEIRO, 2006). Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa e autorizaram por escrito, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a obtenção e tipagem de DNA para as avaliações necessárias.

Cento e sessenta e cinco indivíduos foram selecionados para participarem da pesquisa. Destes, 19 foram excluídos devido ao pouco tempo de cirurgia (15 indivíduos que não apresentaram dados de prontuário a partir de um mês da realização da cirurgia) ou à genotipagem inconclusiva (quatro indivíduos), sendo a amostra final constituída por 146 indivíduos.

Foram coletados dos prontuários dados obtidos previamente por membros da equipe do ambulatório ETNO referentes ao peso, altura, composição corporal e avaliações clínicas, bioquímicas e prática de atividade física. Ainda foi verificada a presença de obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), apneia do sono, história familiar (HF) de obesidade e HF de infarto agudo do miocárdio.

Todos os dados foram coletados referentes ao período pré-cirúrgico (dados da última consulta antes da cirurgia) e ao período pós-operatório (seis, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses após cirurgia), exceto apneia do sono, HF de obesidade e HF de infarto agudo do miocárdio, que foram identificados apenas na primeira consulta dos indivíduos. O peso mínimo (kg) e IMC mínimo ( $\text{kg/m}^2$ ) foram definidos como o menor peso e IMC alcançados em qualquer tempo após a realização da cirurgia, respectivamente.

Todos os pacientes receberam as mesmas orientações alimentares baseadas no consumo de uma dieta de 1000 kcal e 70 gramas de proteínas por dia e suplementação de vitaminas e minerais de acordo com o guia *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update* (MECHANICK et al., 2013).

## 5.2. Polimorfismo

O número de acesso do SNP em estudo no dbSNP (NCBI, 2014) foi: rs9939609. Neste trabalho, o SNP será sempre citado de acordo com a sua identificação “rs” depositada no dbSNP. Esse polimorfismo encontra-se no cromossomo 16, na posição 53820527, no loco FTO, e é constituído pela variação da base nitrogenada timina por adenina.

## 5.3. Cálculo do tamanho amostral

Considerando a frequência do alelo A (32%) na população obesa estudada por Ramos e colaboradores (RAMOS et al., 2012), foi calculado o tamanho amostral conforme a seguinte fórmula (AGRANONIK; HIRAKATA, 2011):

$$n = \frac{[p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)] \times c_{, power}}{(p_1 - p_2)^2}$$

onde:

n = número de indivíduos necessários em cada um dos grupos,

p1 = proporção de indivíduos esperada para o grupo 1,

p2 = proporção de indivíduos esperada para o grupo 2,

c<sub>, power</sub> = valores de nível de significância ( ) e poder para determinação de tamanho da amostra.

Foi escolhido o nível de significância de 5% e poder de 80%. O valor c<sub>, power</sub> correspondente foi 7,9 (AGRANONIK; HIRAKATA, 2011). O número mínimo de indivíduos necessários para a comparação entre indivíduos que possuem ou não o alelo de risco (A) foi de 27 indivíduos em cada grupo.

#### 5.4. Obtenção de DNA

O DNA de 142 indivíduos já havia sido extraído a partir de *swab* bucal por nosso grupo de pesquisa (ETNO) (FERREIRA et al., 2011) e foi extraído no presente estudo a partir do tecido adiposo visceral obtido durante a cirurgia bariátrica (n=23) coletado em estudo prévio por nosso grupo de pesquisa (ETNO) (PEREIRA et al., 2013). Para obtenção do DNA a partir do *swab* bucal, os pacientes foram orientados a bochechar previamente 100 ml de água. Após isso, foi feita a coleta, raspando a face interna das bochechas com escova citológica esterelizada (*swab*) em movimentos circulares (aproximadamente 30 vezes). As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos tipo *ependorffs* de 1,5 ml contendo etanol absoluto. As amostras colhidas foram armazenadas em geladeira até o momento da extração.

As amostras do tecido adiposo obtidas previamente da região visceral no ato operatório no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em condições estéreis e armazenadas em freezer -80°C até o momento da extração (PEREIRA et al., 2013), também foram utilizadas para obtenção do DNA. Entretanto, a genotipagem foi realizada ao mesmo tempo para todas as amostras.

#### 5.5. Extração do DNA

##### 5.5.1. Extração de DNA a partir de material coletado por *swab* bucal

A extração do DNA foi realizada em estudo anterior e armazenado a -80°C (FERREIRA et al., 2011). Para tanto, foi utilizado o kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo o *swab bucal* e etanol foram centrifugados a 12000 rpm durante 10 segundos para a formação do precipitado de DNA. Após esse processo, o sobrenadante foi desprezado e os tubos invertidos sobre papel absorvente por 30 a 40 minutos para evaporação do etanol residual.

Em cada tubo contendo o precipitado de DNA, foram adicionados 200 µl de solução de extração e, em seguida, 25 µl de solução de preparo tecidual. Os tubos foram homogeneizados no vortex e permaneceram em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, incubados a 95°C durante três minutos. Finalmente, foram adicionados 200 µl de solução de neutralização e as amostras foram armazenadas. Para utilização no presente estudo, as amostras foram previamente quantificadas no nanodrop e ajustadas para a concentração de 2,5 ng/µl por diluição em água milli-Q.

### 5.5.2. Extração de DNA a partir de tecido adiposo visceral:

Inicialmente foi realizada lise alcalina do tecido adiposo visceral: em cada tubo contendo 30 mg de tecido adiposo foram adicionados 425 µl de água deionizada e 25 µl de solução de NaOH a 0,25 M. O tecido foi triturado em homogeneizador e entre cada extração procedeu-se à limpeza do pistilo com água, etanol 70%, água, por 30 segundos cada. Após essa etapa, foram adicionadas cinco gotas de óleo mineral para cobrir a solução. Em seguida, as amostras foram centrifugadas por aproximadamente um minuto a 4°C e então mantidas em banho-maria a 100°C por 10 minutos. Foram acrescentados 80 µl de Tris-HCl 0,1 M (pH=8) e os tubos foram homogeneizados no vortex por um minuto. Após três dias em ambiente sob refrigeração (4 °C), parte do infranadante (exceto óleo) foi diluída em água deionizada (1:10) e estocada em freezer (-20 °C).

A 200 µl desse produto de lise alcalina foram adicionados 200 µl de fenol e o tubo foi agitado para misturar as fases. Os tubos foram homogeneizados à mão por cinco minutos e em seguida foram centrifugados a 4°C. Em novo tubo, foi coletada a fase superior. Adicionaram-se 200 µl de clorofórmio:álcool isoamílico (24:1) e os tubos foram homogeneizados à mão por cinco minutos, em seguida foram centrifugados a 4°C. Procedeu-se à coleta da fase superior, transferida para novo tubo. O volume obtido foi medido e adicionado 1/10 do volume de acetato de sódio (NaAc) e duas vezes o volume de etanol. Os tubos foram homogeneizados por 15 minutos em banho de gelo e em seguida centrifugados por cinco minutos. A fase líquida foi descartada por inversão. Em seguida, os tubos foram lavados com 500 µl de álcool 70% gelado e centrifugados durante cinco minutos a 4°C. O álcool foi cuidadosamente descartado, por inversão. Procedeu-se à secagem do precipitado por inversão em papel absorvente por aproximadamente 30 minutos em temperatura ambiente. Foram adicionados 30 µl de água milli-Q para hidratar em geladeira *overnight*, para proceder-se à quantificação no nanodrop e ajuste para a concentração de 2,5 ng/µl por diluição em água milli-Q.

### 5.6. Genotipagem do polimorfismo rs9939609 do gene FTO (T/A)

Utilizando a metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping assays*, originariamente desenvolvida por Hampe e colaboradores (HAMPE et al., 2001), procedeu-se à discriminação dos alelos, tipificando o material genético amostral para o SNP estudado. A metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping* se baseou na utilização de ensaio pré-desenhado e validado pela empresa *Applied Biosystems* (ABI) (número de catálogo: 4351379). O ensaio já estava nos bancos de dados.

O ensaio comercial contém um par de oligonucleotídeos iniciadores que amplificam um fragmento (aproximadamente 50 pb) onde está localizado o SNP, e um par de sondas alelos específicas. Uma das sondas é marcada com o fluoróforo FAM e a outra é marcada com o fluoróforo VIC. Os produtos obtidos a partir da amplificação das amostras de DNA foram concomitantemente acessados pelas sondas alelos específicas, e, assim, para cada ensaio foi possível definir o genótipo dos indivíduos em estudo.

As reações constituíram da mistura de 2,25 µl de DNA na concentração de 2,5 ng/µl; 0,25 µl do ensaio para o loco na diluição de 20x e 2,5 µl de TaqMan™ SNP *Genotyping master mix*, totalizando 5 µl finais de reação. As placas de reação foram feitas em banho de gelo, para evitar a diminuição do volume da reação por evaporação. As reações foram conduzidas em placas de 384 *wells* e os parâmetros de ciclagem utilizados foram: 10 min a 95 °C e 50 ciclos de 15 segundos a 95 °C (desnaturação) e 1 min a 60 °C (anelamento e extensão), utilizando o aparelho 7900HT *Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems)*.

Um mesmo material genético foi usado em todas as placas para todas as repetições, como controle positivo com a finalidade de indicar algum possível erro de tipagem. Controles brancos da reação, contendo água bidestilada autoclavada ao invés de DNA, denominados pelos programas de NTC (*No Template Control*), também foram usados em todas as corridas. Os programas usados para o desenho das placas e para visualização dos resultados foram respectivamente: o SDS v2.4 *software* e o TaqMan™ *genotyper software*, ambos desenvolvidos pela empresa *Applied Biosystems*.

A classificação comercial do ensaio da metodologia TaqMan™ SNP *Genotyping* usada pela ABI específica para o estudo do loco FTO é C\_\_30090620\_10. Para a identificação do genótipo de cada indivíduo, procedeu-se à identificação de comprimentos de ondas das fluorescências emitidas por cada amostra, discriminando dessa forma os alelos. Os alelos foram evidenciados pelos fluoróforos VIC e FAM. Fluoróforos VIC (fluoresce na região vermelha do espectro visível) indicam alelos AA, FAM (fluoresce na região azul do espectro visível) indicam alelos TT e VIC/FAN (fluoresce na região verde do espectro visível), alelos AT.

## **5.7. Avaliação dos prontuários**

Todos os dados antropométricos, clínicos, bioquímicos e história familiar são de característica retrospectiva e foram obtidos do prontuário dos pacientes. A seguir encontra-se descrita a forma de obtenção dos dados pela equipe multiprofissional no ambulatório ETNO.

### 5.7.1. *Peso, estatura e Índice de Massa Corporal*

Os dados de peso, estatura e Índice de Massa Corporal foram coletados de prontuários de maneira retrospectiva. O peso foi aferido em balança-plataforma (Welmy®) com capacidade máxima de 300 kg e subdivisão em 100 g. O paciente foi posicionado de pé, ereto, de costas para a escala de medidas da balança, descalço, com os pés juntos no centro da plataforma, com o mínimo de roupa possível e braços ao longo do corpo. A estatura foi determinada utilizando-se o antropômetro vertical milimetrado, com escala de 1,0 cm, acoplado à balança. A estatura foi aferida com os pacientes descalços, sem adornos na cabeça, o peso do corpo distribuído nos dois pés, braços estendidos e calcanhares juntos. No momento da medida, a cabeça esteve ereta e os olhos fixos para a frente; a marcação foi feita em inspiração profunda (DUARTE, 2002).

A partir das medidas de peso e altura, foi calculado o Índice de Massa Corporal [IMC = peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m)]. Para determinação do estado nutricional de acordo com o IMC, foi considerado o padrão de referência da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000). A obesidade foi, portanto, caracterizada como IMC > 30k/m<sup>2</sup> (WHO, 2000).

A perda de excesso de peso (PEP) foi calculada conforme a fórmula (DEITEL; GREENSTEIN, 2003):

onde

P pré = Peso corporal pré operatório

P atual = Peso corporal avaliado

EP (excesso de peso) = P pré operatório - P ideal (calculado para IMC 24,9 kg/m<sup>2</sup>).

Para indivíduos idosos (> 60 anos) foi utilizado para cálculo do peso ideal o IMC de 27kg/m<sup>2</sup>. Considerou-se como sendo adequada a perda mínima de 50% do peso (MECHANICK et al., 2008). O peso mínimo (kg) e IMC mínimo (kg/m<sup>2</sup>) foram definidos como o menor peso e menor IMC obtidos em qualquer tempo após a realização da cirurgia, respectivamente.

### 5.7.2. *Composição Corporal*

A composição corporal dos pacientes obtida do prontuário foi determinada por bioimpedância elétrica (BIA) utilizando-se o monitor *Biodynamics* Modelo 310 e Versão 8.01 e os dados foram coletados de prontuário. Para realização do teste, os pacientes foram solicitados a retirar sapatos, meias, brincos e outros objetos metálicos. O paciente foi colocado em decúbito

dorsal, com as pernas afastadas e os braços ao longo do corpo (KYLE et al., 2004). Foram afixados quatro eletrodos, dois deles foram colocados no membro inferior direito: o eletrodo distal (preto) na base do dedo médio e o eletrodo proximal (vermelho) um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral. Outros dois foram colocados no membro superior direito: o eletrodo distal (preto) na base do dedo médio e o eletrodo proximal (vermelho) um pouco acima da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide (BIODYNAMICS, 1999). Em seguida à colocação dos eletrodos, foram inseridas no monitor informações sobre o sexo, a idade, a altura (cm) e o peso (kg). Após iniciado o teste, o equipamento emitiu corrente elétrica de baixa intensidade ( $800\mu\text{A} - 50\text{ kHz}$ ), que avaliou a resistência oferecida pelos vários tecidos do organismo (BIODYNAMICS, 1999). A partir desse valor, o aparelho forneceu os resultados de percentual de gordura, peso da massa gorda, peso da massa livre de gordura, resistência e reactância, percentual de água e taxa metabólica basal (TMB).

### 5.7.3. *Pressão Arterial*

No ambulatório ETNO, a pressão arterial foi aferida pelo método indireto, pela ausculta, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio. A medida foi realizada com o paciente na posição sentada, orientado a não conversar. Aguardaram-se de cinco a 10 min para que a paciente descansasse. O braço do paciente, isento de roupas, foi mantido na altura do coração (nível do ponto médio do esterno), apoiado com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. O paciente foi orientado a não falar durante a medida. Após a determinação das pressões sistólica e diastólica, esperou-se um a dois minutos antes de se realizar nova medida (SBC, 2010). A pressão arterial final foi a média de três medidas consecutivas.

### 5.7.4. *Diagnóstico de doenças e hábitos de vida*

A obesidade, caracterizada como  $\text{IMC} > 30\text{ kg/m}^2$  (WHO, 2000), foi diagnosticada nos indivíduos após a realização cirurgia bariátrica. Foram levantadas as ocorrências de comorbidades associadas com a obesidade como: hipertensão arterial, intolerância a glicose, dislipidemia (hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL), diagnosticadas conforme pontos de corte utilizados para diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM).

Adotaram-se os critérios preconizados pela *American Heart Association* (GRUNDY et al., 2005) para o diagnóstico da SM, pois este considera o uso de medicação para as respectivas



variáveis, o que é bastante comum no público avaliado. A presença de três ou mais dos seguintes fatores evidencia a presença da SM: obesidade abdominal (caracterizada pela circunferência da cintura > 102 cm em homens e >88 cm em mulheres), triglicérides  $\geq$  150mg/dl, HDL < 40mg/dl (homens) e < 50mg/dl (mulheres), glicemia > 100mg/dl, pressão arterial  $\geq$  130 x 85mmHg.

Em pacientes com obesidade grave, a medição da circunferência da cintura (CC) é dificultada devido ao abdome em forma de avental. Portanto, para a classificação de portador da SM ou não após a cirurgia, essa medida foi considerada aumentada para aqueles indivíduos cujo IMC foi  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Outros autores já utilizaram a substituição da CC pelo IMC (INGELSSON et al., 2006; LEVANTESI et al., 2005) devido à concordância encontrada entre esses parâmetros antropométricos em estudos prévios para diagnóstico de SM (GIRMAN et al., 2004; INGELSSON et al., 2006; MALIK et al., 2004; PARK et al., 2003; RIDKER et al., 2003; Sattar et al., 2003; SUNDSTROM et al., 2006). Indivíduos que utilizavam medicamentos que provocam interferência nos valores bioquímicos, incluindo anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipocolesterolêmicos, foram considerados portadores da comorbidade (Quadro 4).

**Quadro 4. Critérios utilizados para diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM)**

| <b>Crítérios</b>               | <b>Ponto de corte</b>   | <b>Uso de medicamentos</b>   |
|--------------------------------|---|--|
| Obesidade abdominal            | IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup><br>(Correspondência com circunferência da cintura > 102 cm (H) ou > 88cm (M)) | (Nenhum paciente estudado estava em uso de redutor de apetite ou medicamento para perda de peso)   |
| Diabetes melitus               | >100 mg/dL  | Metformina/Insulina/Glucoformin/Glibenclamida/Glifage  |
| Hipertrigliceridemia           | $\geq$ 150mg/dL   | Gemfibrosil, Fibrato   |
| HDL baixo                      | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M)   | Sinvastatina, Lovastatina, Atorvastatina   |
| Hipertensão arterial sistêmica | $\geq$ 130 x 85mmHg   | Atenolol/Aradois/Clorana/Metildopa/Hidroclorotiazida/Propranolol/Captopril/Adalat/Nifedipina/Furosemida/Enalapril/Apresolina/Lasix/Diltiazem/Anlodipino/Prazosin/Clonidina/Atensina/Selozok/Losartan |

Fonte: Elaborado pela autora com dados da bula dos medicamentos.

Pontos de corte: GRUNDY et al., 2005; INGELSSON et al., 2006; LEVANTESI et al., 2005.

Ainda foi verificada a presença de obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), apneia do sono, história familiar (HF) de obesidade e HF de infarto agudo do miocárdio, cujos dados foram obtidos a partir do prontuário do paciente. A prática de atividade física (AF), também obtida do prontuário, foi caracterizada em “prática”, caso o tempo em minutos de qualquer AF programada fosse igual ou maior do que 150 minutos por semana, ou “não prática”, se o tempo total dispendido fosse menor do que este valor (WHO, 2010). Todos os dados foram coletados referentes à data da cirurgia e ao período pós-operatório (seis, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses após a cirurgia), exceto apneia do sono, história familiar de obesidade e HF de infarto agudo do miocárdio, que foram identificados apenas na primeira consulta dos indivíduos.

### 5.8. Análise estatística

Os dados foram analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 19.0. A análise descritiva (média, mediana, desvio-padrão, limites mínimo e máximo etc.) foi conduzida inicialmente no intuito de conhecer as características gerais dos indivíduos estudados: sexo, idade, peso, altura, excesso de peso, IMC, composição corporal, dados bioquímicos, HF de obesidade e de infarto, prática de atividade física e presença de fatores e/ou comorbidades pré-cirúrgicos em função da variabilidade genética do polimorfismo rs9939609 do gene FTO.

Neste estudo, os indivíduos foram agrupados em grupo Controle (ausência de polimorfismo) e FTO-SNP (presença do polimorfismo, também chamado de rs9939609) e comparados por genótipo (AA, AT ou TT).

Para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas contínuas, utilizou-se teste Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre os grupos Controle e FTO-SNP foi realizada por meio do teste-T para as variáveis que seguiram a distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as que não seguiram (nível de significância de 5%) em todos os tempos avaliados. E, para as comparações por genótipo (AA, AT ou TT), foi utilizada Análise de Variância (ANOVA) ou Kruskal Wallis para dados com distribuição normal e não normal, respectivamente. O desvio da frequência alélica do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi testado para os alelos em estudo por meio do teste qui-quadrado de aderência ou ajustamento para saber se as frequências alélicas permaneceram constantes ao passar das gerações na população em estudo, estando em concordância com o que é esperado em uma população em equilíbrio.

Teste exato de Fisher foi realizado para identificar a associação entre a presença do polimorfismo e a presença de obesidade, apneia do sono, HF de obesidade e HF de infarto,

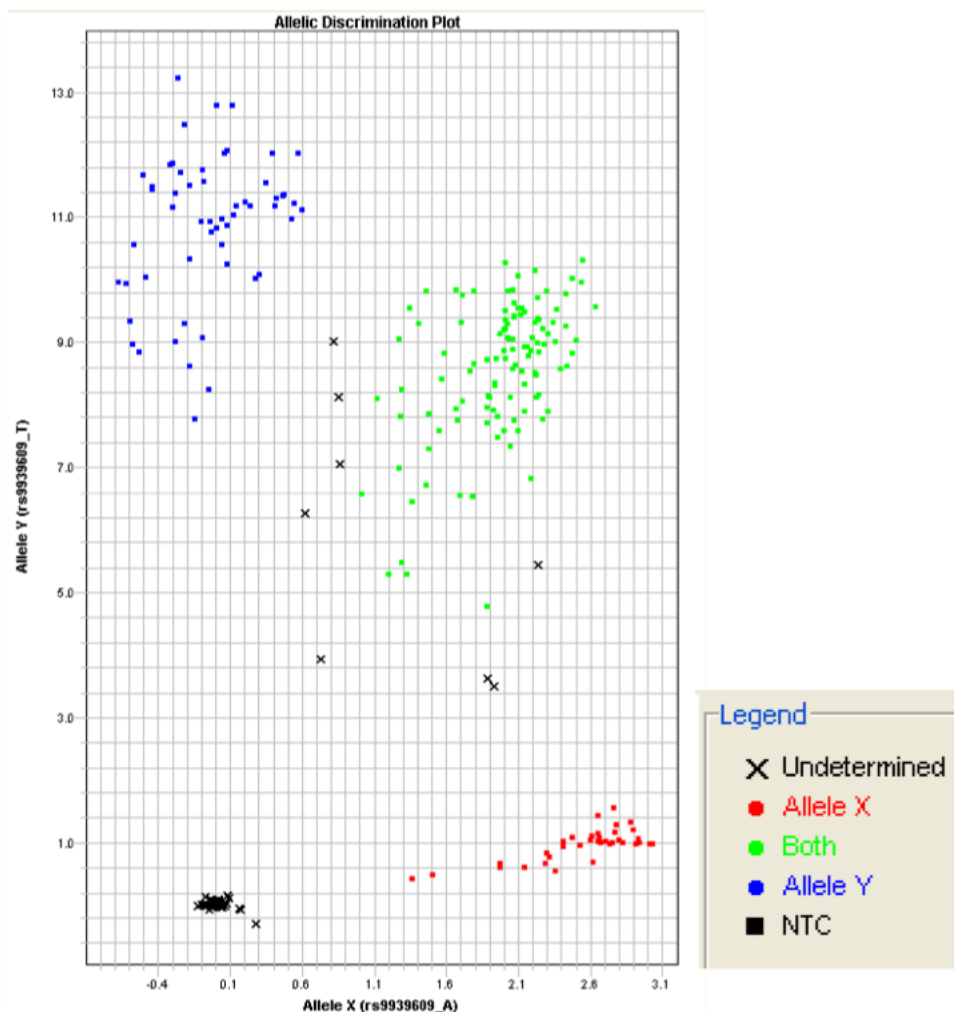
prática de atividade física, presença de síndrome metabólica, número de fatores relacionados à síndrome metabólica e a proporção entre homens e mulheres.

O modelo de regressão misto foi utilizado para analisar a evolução de variáveis antropométricas (peso, IMC e PEP) ao longo do tempo. A construção do modelo de regressão misto ocorreu em três etapas. Na primeira delas foi realizada a análise exploratória dos dados. Se houver grande variabilidade nas medidas dos indivíduos ao longo do tempo, torna-se necessário incluir efeitos aleatórios na intercessão. Esta inclusão dos efeitos no intercepto considera as variações intra e interpessoais. A segunda etapa consistiu no ajuste do modelo por meio dos efeitos fixos (intercepto B) e aleatórios (tempo e polimorfismo) e a terceira consistiu na avaliação da adequação do modelo (efeitos aleatórios e termos de interação) (FAUSTO, 2008).

Após análise exploratória dos dados, os modelos de regressão linear misto para as variáveis respostas peso, IMC e PEP foram ajustados somente para o sexo feminino. As variáveis preditoras em cada modelo foram tempo e fator polimorfismo. Pela análise gráfica, o tempo foi dividido em três períodos para examinar influência do polimorfismo no peso, IMC e PEP ao longo do tempo. Esses modelos foram desenvolvidos utilizando o Programa R versão 3.1.2. O nível de significância foi de 5%.

## 6. RESULTADOS

O resultado da genotipagem rs9939609 do gene FTO (A/T) realizada por meio da técnica TaqMan evidenciou os genótipos TT, AT e AA entre os indivíduos estudados identificados pelas cores azul, verde e vermelho, respectivamente (Figura 2).



**Figura 2. Resultado de genotipagem realizada por meio da técnica TaqMan para determinação do genótipo rs9939609 do gene FTO (A/T)**

X = não determinado | Allele X = AA | Both = AT | Allele Y = TT | NTC = No template control (brancos da reação).

Fonte: Elaborado pela autora.

As características da população total no momento da cirurgia bariátrica entre os grupos AA, AT e TT estão mostradas na **Tabela 1**. O total de 165 indivíduos foram incluídos neste estudo. Em quatro deles, o genótipo foi inconclusivo e devido ao pouco tempo decorrido da cirurgia, 15 foram excluídos. Dos 146 indivíduos classificados para o SNP rs9939609 do gene FTO, 42 indivíduos (28,8%) não apresentaram polimorfismo do gene FTO (TT), 72 (49,3%)

tinham um alelo de risco (AT) e 32 (21,9%) apresentavam dois alelos de risco (AA). A idade média dos indivíduos avaliados foi 41,84 anos e a maioria (84,9%) era mulheres. Os dados encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW). Isso mostra que, mesmo com o passar das gerações, as frequências alélicas permaneceram constantes e as proporções genotípicas encontram-se em equilíbrio estável. A frequência alélica encontrada foi de 70,6% e 29,4% dos indivíduos carregando o alelo A e T, respectivamente. A frequência do menor alelo (MAFs) observada neste estudo (0,465) para rs9939609 foi próxima àquela encontrada no dbSNP (0,340) (NCBI, 2014).

**Tabela 1. Características pré-cirúrgicas e resultados da genotipagem do polimorfismo rs9939609 dos indivíduos obesos grau III que realizaram cirurgia bariátrica no Hospital das Clínicas/UFMG, 2006 a 2013**

| <b>Crítérios</b>                        | <b>Total</b>        | <b>TT</b>           | <b>AT</b>           | <b>AA</b>           | <b>AA + AT</b>       |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Número de pacientes<br>( <sup>1</sup> ) | 146<br>(100,0%)     | 42<br>(28,8%)       | 72<br>(49,3%)       | 32<br>(21,9%)       | 104<br>(71,2%)       |
| Idade ( <sup>1, 4</sup> )               | 41,7<br>(18,6-64,8) | 42,7<br>(20,6-64,8) | 44,2<br>(18,6-64,3) | 37,1<br>(20,2-56,1) | 40,5<br>(33,3- 49,2) |
| Homens por grupo ( <sup>2, 3</sup> )    | 15,06%              | 9,52%               | 20,83%              | 9,38%               | 17,30%               |
| Atividade física ( <sup>2, 3</sup> )    | 10,42%              | 7,14%               | 11,54%              | 12,50%              | 11,76%               |
| MetS ( <sup>2, 3</sup> )                | 78,21%              | 87,50%              | 73,17%              | 80,95%              | 75,80%               |
| Apneia do Sono ( <sup>2, 3</sup> )      | 49,63%              | 59,46%              | 46,27%              | 45,16%              | 45,92%               |
| HF de obesidade ( <sup>2, 3</sup> )     | 72,93%              | 77,14%              | 70,15%              | 74,19%              | 71,43%               |
| HF de infarto ( <sup>2, 3</sup> )       | 35,43%              | 42,86%              | 33,85%              | 29,63%              | 32,61%               |

MetS= Síndrome Metabólica; HF= História Familiar

(<sup>1</sup>) Valores apresentados como mediana (25%-75%)

(<sup>2</sup>) % de indivíduos por grupo de genótipo

(<sup>3</sup>) Teste exato de Fisher entre Controle (TT) e FTO-SNP (AA+AT)

(<sup>4</sup>) Teste Mann Whitney comparando Controle (TT) e FTO-SNP (AA+AT). Não houve diferenças entre grupo Controle (TT) e FTO-SNP (AA+AT)

Fonte: Elaborada pela autora.

Como esperado, durante os 60 meses de acompanhamento dos pacientes, houve perda gradual na adesão ao acompanhamento clínico nutricional dos indivíduos, similar entre os grupos AA, AT e TT (Figura 3A). Indivíduos dos grupos AA e AT apresentaram maior IMC comparados ao grupo TT após 36, 48 e 60 meses da cirurgia bariátrica (Figura 3B). Porém, visto que nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos AA e AT quanto ao IMC (Figura 3B), a

análise posterior foi realizada considerando pacientes que apresentaram ao menos um alelo de risco do polimorfismo (chamado grupo FTO-SNP), comparados àqueles sem polimorfismo (TT ou grupo Controle).

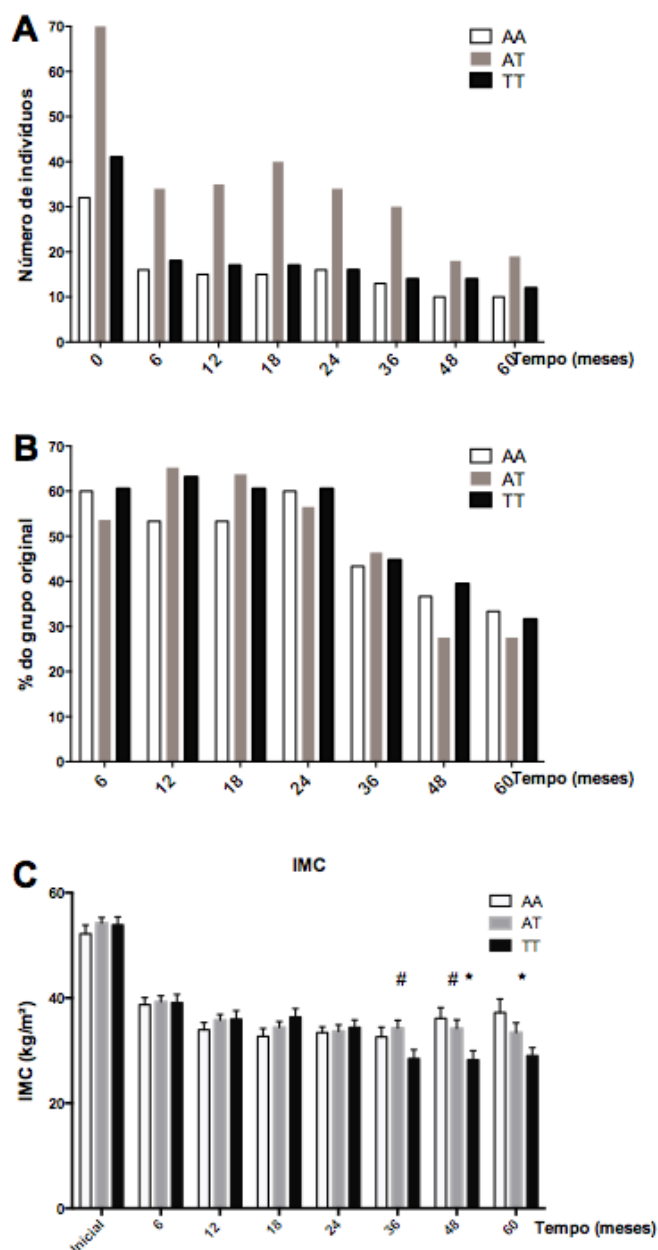


Figura 3. Número (A) e percentual (B) de indivíduos que realizaram cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG com genótipo AA, AT ou TT e (C) Índice de Massa Corporal (IMC) ao longo dos meses avaliados

(C) Kruskal Wallis e Teste Mann Whitney

# AT significativamente diferente de TT

\* AA significativamente diferente do grupo TT ( $p \leq 0,05$ )

Fonte: Elaborado pela autora.

Comparando ambos os grupos, nenhum dos parâmetros estudados (IMC, peso corporal, excesso de peso corporal, colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia, bem como presença de hipertensão ou diabetes melitus) foi estatisticamente diferente antes da realização da cirurgia (**Tabela 2**).

**Tabela 2. Características pré-operatórias dos indivíduos obesos no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de acordo com a ausência (TT) ou presença (AA, AT) do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, 2006 a 2013**

| Parâmetros                              | Controle (TT)          | FTO-SNP (AA, AT)       | Valor de p           |
|---|------------------------|------------------------|----------------------|
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup> | 53,90 (42,17-60,83)    | 53,45 (49,31-57,62)    | 0,60 <sup>(4)</sup>  |
| Peso corporal (kg) <sup>(2)</sup>       | 130,00 (120,13-151,75) | 134,00 (121,50-154,00) | 0,51 <sup>(4)</sup>  |
| Excesso de peso (kg) <sup>(2)</sup>     | 67,02 (59,00-89,58)    | 71,59 (60,38-88,05)    | 0,70 <sup>(4)</sup>  |
| Colesterol Total <sup>(1,2)</sup>       | 183,00 (138,75-200,25) | 182,00 (164,00-209,00) | 0,55 <sup>(4)</sup>  |
| Colesterol HDL <sup>(1,2)</sup>         | 45,00 (39,00-51,75)    | 43,00 (34,50-51,00)    | 0,61 <sup>(4)</sup>  |
| Triglicerídeos <sup>(1,2)</sup>         | 136,00 (107,75-175,00) | 138,00 (103,50-168,00) | 0,81 <sup>(4)</sup>  |
| Glicemia <sup>(1,2)</sup>               | 91,00 (81,00-103,00)   | 94,50 (81,00-116,50)   | 0,30 <sup>(4)</sup>  |
| Hipertensão (%)                         | 17,00 (89,47%)         | 59,00 (89,39%)         | 1,00 <sup>(3)</sup>  |
| Diabetes melitus (%)                    | 7,00 (33,33%)          | 30,00 (42,25%)         | 0,464 <sup>(3)</sup> |

<sup>(1)</sup> Dados são mg/dL

<sup>(2)</sup> Mediana (25% - 75%)

<sup>(3)</sup> Teste exato de fisher

<sup>(4)</sup> Teste Mann Whitney entre indivíduos com e sem polimorfismo

Fonte: Elaborado pela autora.

A frequência do polimorfismo do gene FTO pré-operatória foi similar entre os gêneros. Entretanto, durante o período de 60 meses de acompanhamento, pode-se notar uma evolução distinta entre homens e mulheres em relação aos parâmetros antropométricos. Nas mulheres, as curvas de IMC e PEP nos grupos FTO-SNP e Controle são bem próximas uma da outra até os 18 meses, e a partir daí começam a se distanciar em sentidos opostos evidenciando possíveis diferenças entre os grupos; enquanto nos homens a distância inicial entre as curvas dos grupos FTO-SNP e Controle é aparentemente maior do que nas mulheres, sugerindo que as diferenças entre os grupos ocorrem mais cedo (**Figuras Figura 4A e Figura 4B**). Foi realizada a análise longitudinal utilizando-se modelo de regressão misto, adequado para situações em que temos

medidas repetidas no mesmo indivíduo, para estudar a evolução dos dados antropométricos no grupo de 122 mulheres.

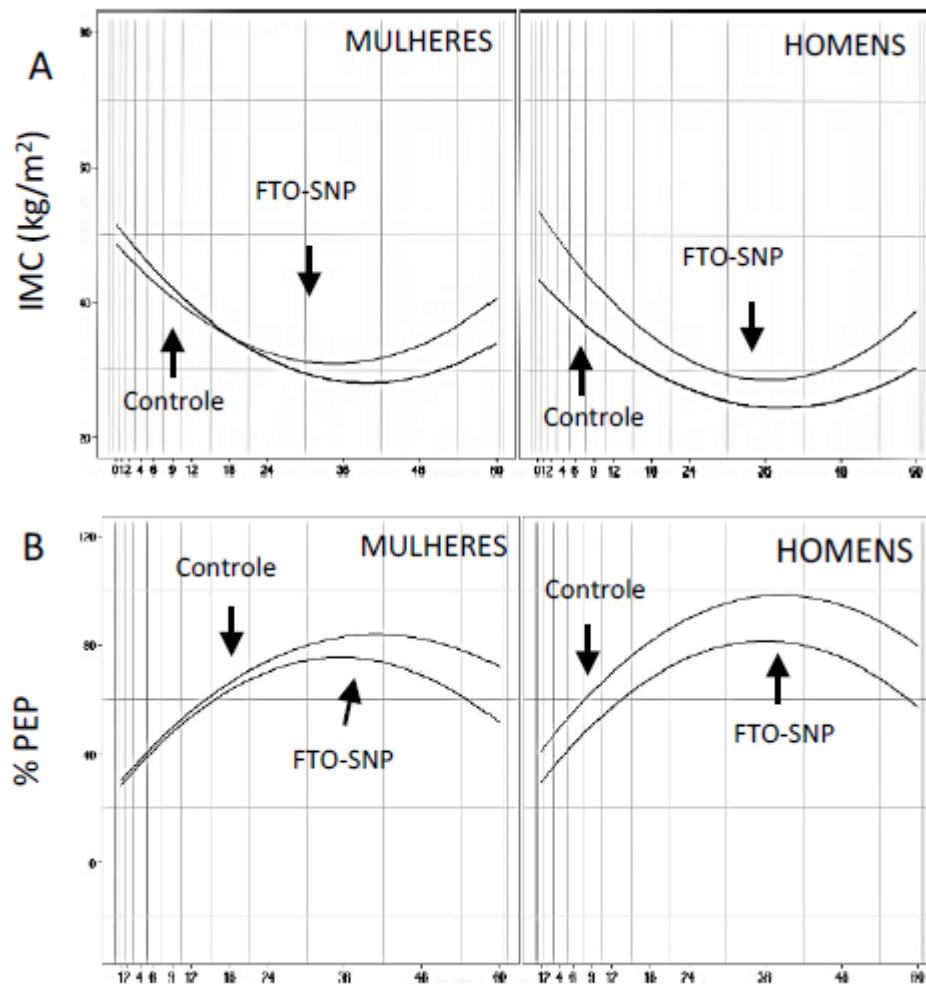
Observando-se a **Figura 5**, pode-se verificar que o efeito do polimorfismo parece depender do tempo decorrido da cirurgia. Pela análise gráfica das médias, pode-se distinguir três períodos de tempo. O modelo assume duas retas paralelas para grupo FTO-SNP no primeiro período, duas retas paralelas no segundo período e duas retas com inclinações diferentes para o último período de tempo. Os resultados sugerem uma interferência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO apenas após 24 meses de cirurgia. Esse modelo inclui efeito aleatório no intercepto e assume correlação uniforme entre os períodos, conforme indicado pela correlação amostral.

Em mulheres, o modelo para peso considera três períodos (**Figura 5A**). O primeiro de zero a 12 meses, o segundo de 12 a 24 e o terceiro a partir de 24 meses. O teste indica que, no primeiro e segundo períodos, não há interação entre o tempo e peso corporal nos grupos FTO-SNP e Controle. Já no terceiro período, o modelo com retas com inclinações diferentes evidenciou que, para esse período de tempo, existe interação significativa ( $p=0.003$ ) entre peso e o tempo decorrido da cirurgia de acordo com o grupo estudado. Isso indica que as retas a partir do tempo 24 meses não são paralelas e a diferença de peso entre os grupos FTO-SNP e Controle vai aumentando, de forma que o peso torna-se maior nos indivíduos com polimorfismo (FTO-SNP) a partir de 24 meses, evidenciando reaquisição de peso a partir de dois anos após a intervenção cirúrgica nesse grupo. Antes desse período de 24 meses, a perda de peso é igual entre os grupos e o efeito do genótipo é mascarado.

Os modelos para IMC e PEP consideraram três períodos distintos (**Figura 5B e C**). O primeiro período compreende o período inicial até nove ou 12 meses para IMC e PEP, respectivamente; o segundo período continua até 24 meses pós-operatório e o terceiro período inicia após 24 meses. Durante o primeiro e segundo períodos (24 meses iniciais), a perda de peso ocorreu com a mesma intensidade em indivíduos com ou sem polimorfismo no gene FTO (grupo Controle). Porém, o teste indicou que o modelo de retas com inclinações diferentes para o terceiro período evidenciou uma interação significativa entre o IMC ( $p<0.001$ ) e PEP ( $p=0.002$ ) a partir de 24 meses. Nesse período de 24 a 60 meses, as retas não são paralelas e indivíduos do grupo FTO-SNP apresentam maior IMC e menor perda de excesso de peso do que indivíduos do grupo Controle (**Figura 5B**). Também pode-se evidenciar que houve reaquisição de peso após 24 meses de cirurgia nos indivíduos do grupo FTO-SNP, enquanto a perda de peso ainda continuou no grupo controle no mesmo período (**Figura 5A e C**).

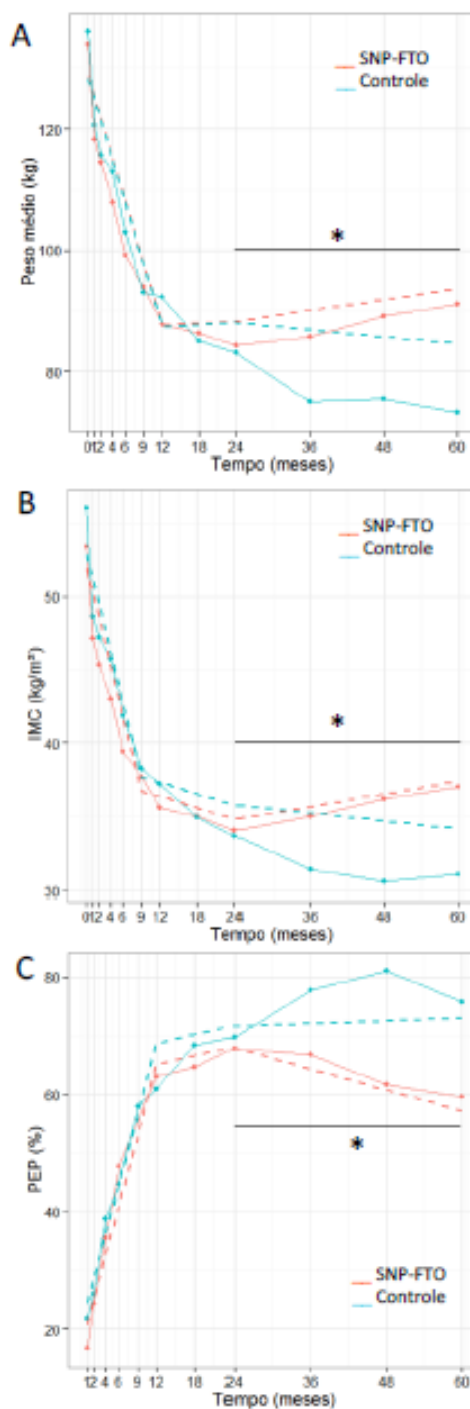


Essas análises mostraram que a cirurgia bariátrica trouxe benefícios de perda de peso para todos os indivíduos de forma independente do genótipo até os 24 meses do período pós-cirúrgico, mas a partir daí os indivíduos do grupo Controle, que não possuem o polimorfismo rs9939609 do gene FTO, continuam a perder peso, enquanto aqueles com polimorfismo (FTO-SNP) iniciam a fase de reaquisição de peso.



**Figura 4. Curvas de (A) IMC e (B) perda de excesso de peso (PEP) em ambos os sexos de acordo com a presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013**

Fonte: Elaborado pela autora.



**Figura 5. Modelo de regressão mista construído para avaliar a evolução do (A) peso, (B) IMC e (C) PEP do sexo feminino ao longo do tempo, de acordo com a presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG, de 2006-2013**

IMC = índice de massa corporal, PEP = perda de excesso de peso

(\*) Diferenças significantes nas curvas de peso, IMC e PEP ( $p \leq 0,05$ )

Linhas contínuas representam dados reais obtidos dos indivíduos (expressos em média) e linhas pontilhadas representam o modelo elaborado a partir dos dados reais

Fonte: Elaborado pela autora.

Devido à pequena proporção de homens durante os 60 meses de acompanhamento, os modelos de regressão não foram realizados para esse grupo. Porém, considerando-se que as diferenças relacionadas ao polimorfismo no gene FTO também foram identificadas 36 meses após a cirurgia em homens, que as análises do grupos controle e FTO-SNP considerando homens e mulheres juntos evidenciaram que os dados antropométricos, bioquímicos, idade e presença de comorbidades pré-cirúrgicos são semelhantes, e ainda que a proporção de indivíduos após 60 meses do acompanhamento longitudinal quanto aos dados antropométricos foi semelhante em relação ao número inicial de indivíduos (28%) tanto para homens quanto para mulheres; as análises seguintes foram realizadas considerando homens e mulheres juntos.

Assim como visto nas análises anteriores feitas com as mulheres, indivíduos de ambos os sexos do grupo FTO-SNP mostraram maior IMC e menor PEP comparados ao grupo Controle 36, 48 e 60 meses após a cirurgia, respectivamente (Figuras **Figura 6A** e **Figura 6B**). Além disso, a proporção de indivíduos que se tornaram eutróficos ou com sobrepeso ( $IMC < 30\text{kg/m}^2$ ) também foi menor naqueles com polimorfismo (grupo FTO-SNP) 12, 24, 36, 48 e 60 meses pós-operatório ( $p \leq 0,05$ ) (**Figura 6C**).

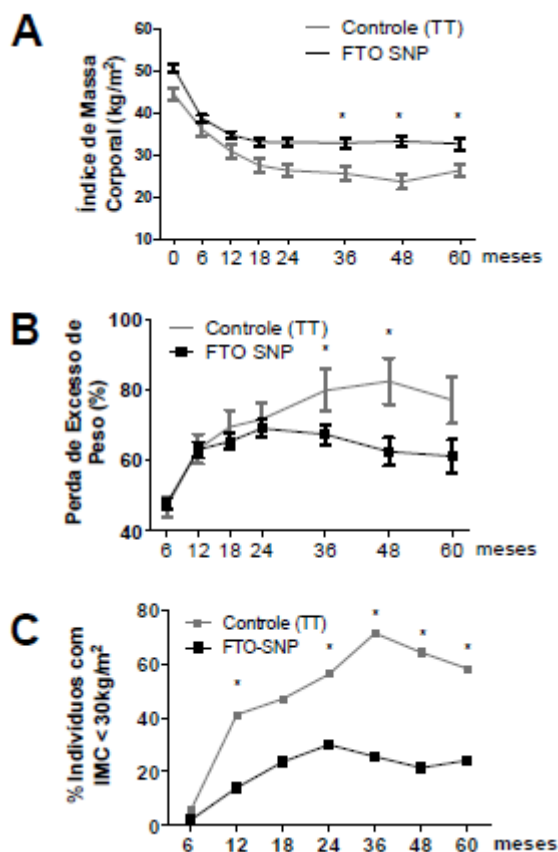


Figura 6. Curvas de (A) Índice de Massa Corporal (IMC); (B) perda de excesso de peso e (C) percentual de indivíduos de ambos os sexos não obesos ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ), de acordo com a presença (AA e AT) ou ausência (TT) do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização de cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013

Resultados expressos como mediana em  $\text{kg/m}^2$  (A) e % (C) e como média em % (B)

(\*) significativamente diferente do grupo Controle (TT) no mesmo mês

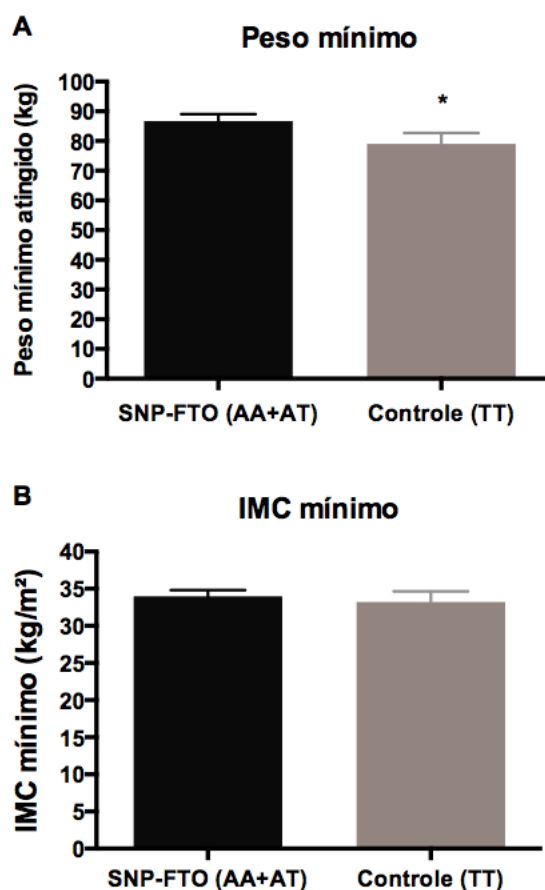
(A) Teste Mann Whitney,  $p \leq 0,05$

(B) Teste T de student,  $p \leq 0,05$

(C) Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborado pela autora.

O peso mínimo atingido após a cirurgia também foi menor nos indivíduos sem o polimorfismo (grupo Controle). Porém, não há diferença no IMC mínimo encontrado entre os grupos de indivíduos (Figura 7).



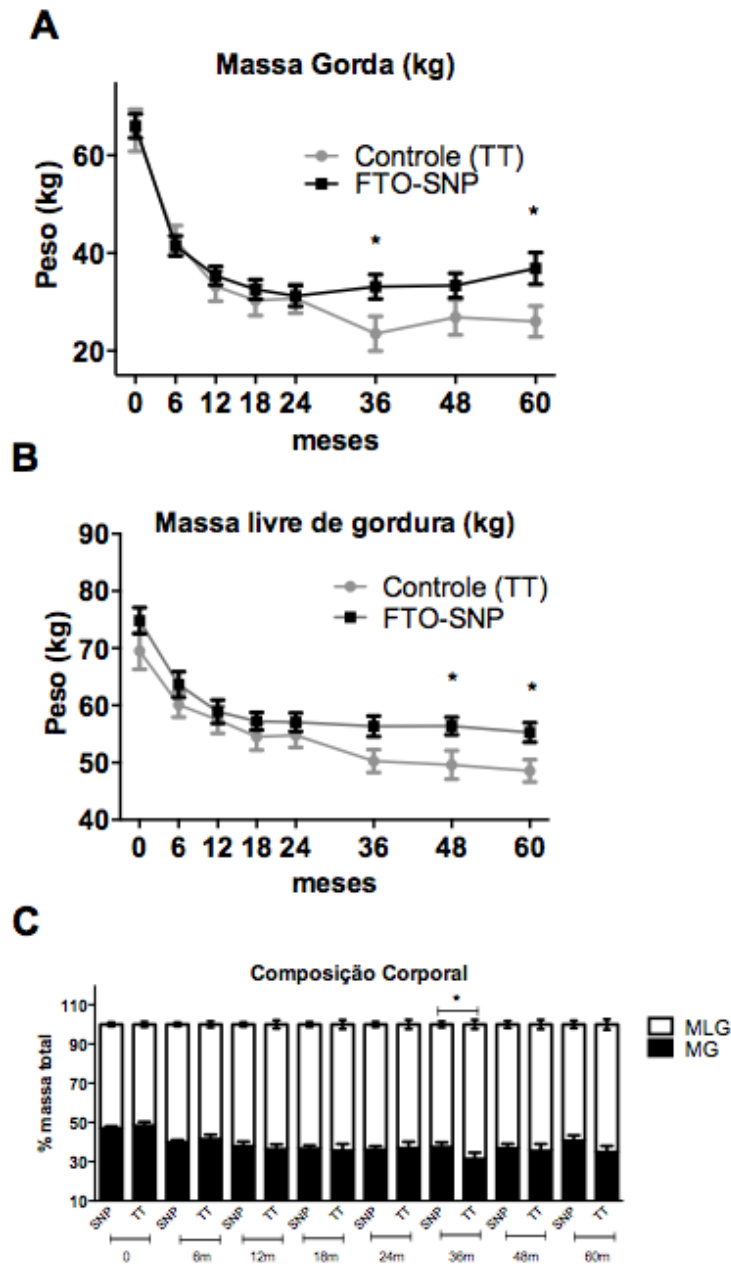
**Figura 7. Peso e IMC mínimo alcançados pelos indivíduos de ambos os sexos de acordo com a classificação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013**

Resultados expressos como mediana em kg (A) e kg/m<sup>2</sup> (B). Teste Mann-Whitney.

(\*) Diferença significativa,  $p \leq 0,05$

Fonte: Elaborado pela autora.

Ao considerarmos a composição corporal, ambas, massa gorda e massa livre de gordura, foram maiores nos indivíduos com polimorfismo (grupo FTO-SNP) (**Figura 8A** e **Figura 8B**). Entretanto, a proporção de massa gorda e massa livre de gordura foi estatisticamente similar entre os grupos, sendo maior no grupo FTO-SNP apenas 36 meses após realizada a cirurgia bariátrica, mas volta a igualar aos 48 e 60 meses pós-operatório entre os grupos (**Figura 8C**).



**Figura 8. Massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG) dos indivíduos, de acordo com a classificação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006 a 2013**

Análise após a cirurgia bariátrica de indivíduos carregando o alelo A (grupo FTO-SNP, AA e AT) ou genótipo TT (grupo Controle).

(A) Massa gorda (kg)

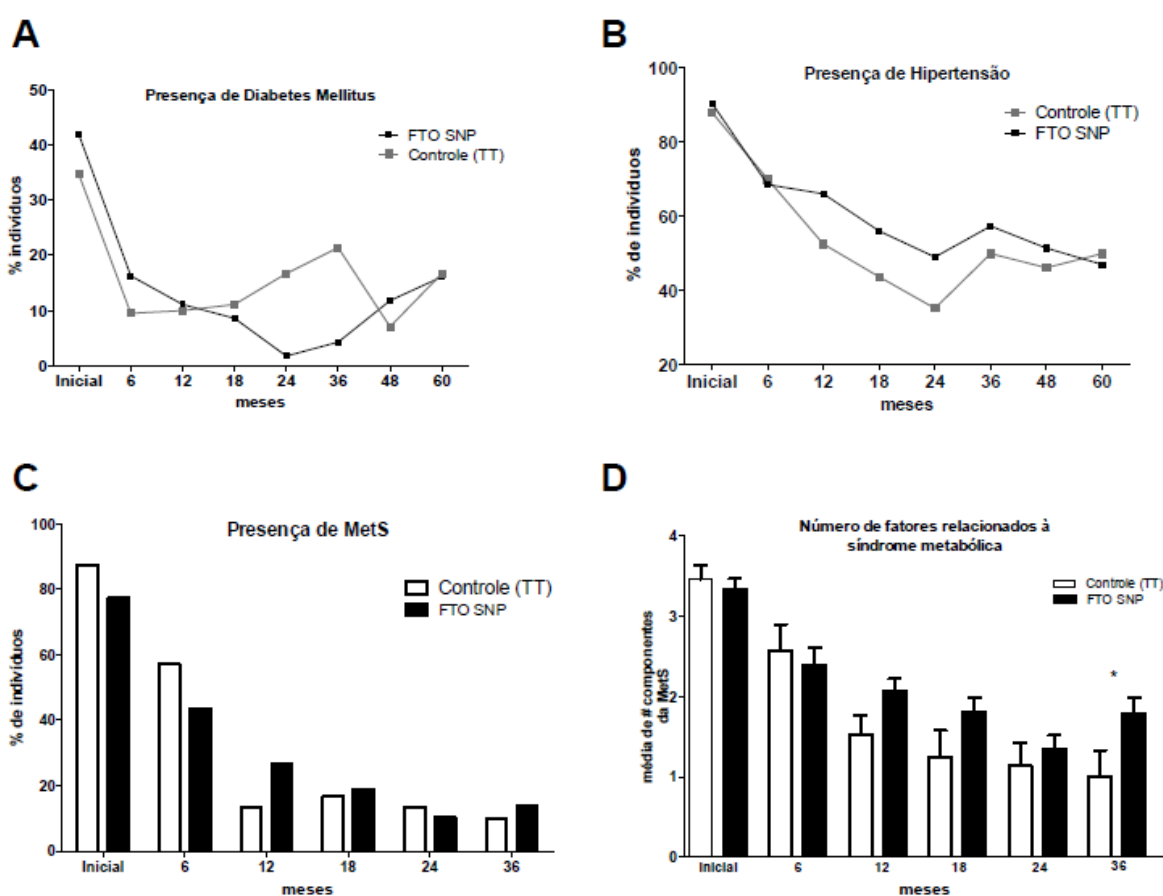
(B) Massa livre de gordura (kg)

(C) Composição corporal (% massa gorda e % massa livre de gordura) ao longo do período experimental.

(\*) Significativamente diferentes (teste Mann Whitney,  $p \leq 0.05$ ). Resultados expressos como mediana.

Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação às principais comorbidades, o SNP rs9939609 no gene FTO não interferiu na proporção de indivíduos com diabetes melitus durante os 60 meses após a cirurgia bariátrica (**Figura 9A**). Embora não tenha sido encontrada diferença na frequência de hipertensão arterial (9B) entre os grupos nos tempos avaliados, a proporção de indivíduos com hipertensão através dos meses avaliados foi maior no grupo FTO-SNP. Apesar disso, a presença de síndrome metabólica e de seus componentes principais (hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL, hipertensão sanguínea, hiperglicemia e IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) não foi influenciada pela presença do SNP rs9939609 do gene FTO (9C), exceto por um maior número de componentes da síndrome metabólica no grupo FTO-SNP 36 meses após a cirurgia (**Figura 9D**).



**Figura 9.** Frequência de diabetes melitus (A), hipertensão (B) síndrome metabólica (MetS) (C) e número de componentes da MetS (D) em indivíduos carregando o alelo A (AA e AT) ou com genótipo TT, após a realização da cirurgia bariátrica no ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas/UFMG, de 2006-2013

Número de indivíduos do grupo FTO-SNP: Diabetes = 30 e Hipertensão = 33 (após 60 meses de acompanhamento), Síndrome Metabólica = 40 e Número de componentes da MetS = 28 (após 36 meses de acompanhamento, devido ao pequeno número de dados disponíveis)

Resultados expressos como percentual (A a C) e média (D).

(\*) Significativamente diferentes (Teste exato de Fisher,  $p \leq 0,05$ ).

Fonte: Elaborado pela autora

## 7. DISCUSSÃO

A distribuição genotípica do polimorfismo no gene FTO é altamente variável e dependente da população estudada. A influência do genótipo AA é mais forte na população caucasiana do que em outros grupos étnicos estudados (AL-ATTAR et al., 2008). Em indivíduos obesos, a frequência do genótipo AA foi identificada em cerca de 20 a 30% naqueles com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> (CHU et al., 2008; ZABENA et al., 2009) incluindo indivíduos brasileiros com obesidade extrema (RAMOS, A. V. et al., 2012; RAMOS, R. B. et al., 2012). A prevalência de homozigoto do alelo de risco (AA) em nosso estudo foi de 22%, o que está em concordância com as frequências encontradas na Espanha e na população multiétnica brasileira de indivíduos obesos graves (ZABENA et al., 2009; OLZA et al., 2013; POVEDA; IBANEZ; REBATO, 2014; RAMOS, A. V. et al., 2012; RAMOS, R. B. et al., 2012).

A distribuição genotípica encontrada na população geral é de 30,8% de indivíduos TT, 50,8% AT e 18,4% AA (KALNINA et al., 2013). Em vietnamitas, Binh e colaboradores encontraram distribuição bem diferente desta, 65,3% de indivíduos TT, 33,1% AT e 1,6% AA, também em população eutrófica (BINH et al., 2013). Em população de obesos, a frequência de dois alelos de risco (AA) aumenta estando em cerca de 29,4% em obesos com IMC >30 kg/m<sup>2</sup> (ZABENA et al., 2009) e de 25% naqueles com obesidade extrema (IMC>40 kg/m<sup>2</sup>) (RAMOS, A. V. et al., 2012), parecida com a encontrada no presente estudo (21,9%). A distribuição genotípica desses estudos está de acordo com o esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

A influência do SNP rs9939609 do gene FTO em indivíduos obesos graves que realizaram a cirurgia bariátrica foi previamente estudada em indivíduos brasileiros (RAMOS, A. V. et al., 2012), porém os autores não observaram nenhuma influência do SNP rs9939609 na evolução da perda de peso ou na reaquisição de peso em 12 meses pós-operatórios. Além disso, não foram encontrados estudos que avaliaram a evolução da perda de peso por mais de 30 meses. Nosso estudo é o primeiro a acompanhar uma população multiétnica durante um período de 60 meses. Nesses indivíduos, foi possível identificar a interferência do polimorfismo rs9939609 na perda de peso e na reaquisição de peso após um período de 24 meses pós-operatório a partir de três modelos estatísticos longitudinais de peso, IMC e %PEP, evidenciando que mulheres com polimorfismo (grupo FTO-SNP) apresentam piores resultados, a partir de 24 meses da realização da cirurgia.

No presente estudo, os indivíduos eram semelhantes em relação aos dados de peso, IMC, PEP, MG, MLG, HF de infarto, HF de obesidade e presença de apneia do sono, independente



da classificação genotípica do FTO. A HF representa informações genéticas, comportamentais e exposições ambientais familiares em comum (CAMP; TRUJILLO, 2014).

No presente estudo a evolução na perda de peso foi similar entre os grupos Controle e FTO-SNP nos primeiros 24 meses após a cirurgia. Entretanto, após esse período, a perda de peso tornou-se mais lenta nos indivíduos FTO-SNP, como observado, 36, 48 e 60 meses após a cirurgia. Ramos, A. V. et al. (2012) estudaram a interferência do polimorfismo do gene FTO em 126 indivíduos brasileiros obesos graves e 113 indivíduos com correspondência étnica de peso normal. Embora o polimorfismo tenha sido associado ao IMC elevado em 94 obesos que realizaram a cirurgia bariátrica, nenhuma associação foi encontrada pelos autores entre o SNP rs9939609 do gene FTO e a perda de peso máxima após um ano de acompanhamento, em concordância com nossos resultados, que não mostraram diferenças até 24 meses pós-operatórios. Apesar de a população estudada por Ramos e colaboradores (RAMOS et al., 2012) ser muito similar à população do presente estudo, provavelmente o acompanhamento daqueles indivíduos por maior período de tempo poderia permitir obter uma evolução diferente no peso dos avaliados.

Neste contexto, o uso de dieta restrita e adaptação metabólica ao bypass intestinal predominam nos 24 meses após a cirurgia e são responsáveis pela intensa perda de peso nesse período (ARTERBURN, 2014). Esses fatores podem mascarar ou compensar interferências genéticas na perda de peso. Outros fatores ambientais, tais como estado socioeconômico (CORELLA; CARRASCO et al., 2012; FORAITA et al., 2015), frequência de atividade física (CORELLA; ORTEGA-AZORIN et al., 2012; DEMERATH et al., 2011), presença de síndrome metabólica (LUIS et al., 2013; WANG et al., 2012) e consumo alimentar, podem também modificar a interferência do SNP no gene FTO na evolução da perda de peso. Indivíduos homozigotos fisicamente inativos que carregam dois alelos de risco (AA) apresentam aumento de 1,95 kg/m<sup>2</sup> no IMC comparados àqueles homozigotos carreadores do alelo T.

Além disso, baixa atividade física acentua o efeito do SNP rs9939609 do gene FTO no acúmulo de gordura corporal (ANDREASEN et al., 2008). A prática de atividade física após a cirurgia bariátrica foi associada à maior perda de excesso de peso em 148 indivíduos operados pela técnica gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” (LIVHITS et al., 2010). Estudos mostraram que o risco aumentado de obesidade pela presença do SNP rs9939609 no gene FTO pode ser atenuado em 27% pela prática de atividade física, evidenciando o efeito do exer-

cício sobre a genética (KILPELAINEN et al., 2011). No presente estudo, a proporção de indivíduos fisicamente ativos foi baixa, mas similar em ambos os grupos, sugerindo que a atividade física não foi um fator determinante em nossos resultados. .

O sucesso da cirurgia bariátrica pode ser definido como perda de excesso de peso (PEP) entre 50-75%, perda de peso maior do que 20% do peso inicial ou IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> após 3-5 anos de cirurgia (STOKLOSSA; ATWAL, 2013; MECHANICK; KUSHNER; SUGERMAN, 2008). Por essa razão, o acompanhamento a longo prazo (três a cinco anos) é necessário para estabelecer o sucesso cirúrgico (JENSEN et al., 2014). De acordo com essas definições de sucesso, pacientes de ambos os grupos alcançaram PEP > 50%, mas apenas o grupo TT alcançou IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> após 48 e 60 meses de acompanhamento. A definição de reaversição de peso é ainda mais controversa e definida como aquisição de 5kg acima do peso mínimo, reaversição de 20% da PEP ou retorno ao IMC >35 kg/m<sup>2</sup>. Nossos resultados mostraram, em mulheres obesas carreando FTO-SNP, através dos modelos de regressão de peso, IMC e PEP, que a reaversição de peso ocorreu mais frequentemente e mais cedo no grupo FTO-SNP. No total, esses dados sugerem que o sucesso da cirurgia foi alcançado apenas no grupo TT, enquanto a reaversição de peso foi observada apenas no grupo FTO-SNP após 36 meses de acompanhamento.

Como o sucesso da cirurgia bariátrica leva em consideração não apenas a perda, mas também a manutenção da perda de peso, diversos autores têm estabelecido a necessidade de avaliações por, no mínimo, cinco anos para estabelecer confiavelmente o sucesso cirúrgico (BROLIN et al., 2002), principalmente quando se estratifica a população de acordo com as variantes genéticas. Após avaliação de quatro SNPs de genes associados à obesidade (FTO; gene induzido por insulina 2 - INSIG2; Receptor de melanocortina 4 - MC4R; Subtilisina-ke-xina pro-proteína convertase tipo 1 - PCSK1), foi observada menor perda de peso após a cirurgia bariátrica em indivíduos com maior número de alelos de risco desses genes quando todos os SNPs foram avaliados em conjunto. Porém, a força do polimorfismo em apenas um gene não foi suficiente para evidenciar essa diferença na perda de peso até 30 meses após a cirurgia (STILL et al., 2011), ou seja, nenhum dos quatro polimorfismos sozinho foi correlacionado com a perda de peso nesse período de 30 meses avaliados. Nosso estudo longitudinal com avaliações antropométricas até 60 meses após a cirurgia bariátrica mostrou o efeito de apenas um polimorfismo do gene FTO na perda de peso, IMC e %PEP.

Juntos, esses resultados suportam a hipótese de diferentes padrões de perda de peso em obesos com polimorfismo rs9939609 do gene FTO (grupo FTO-SNP) após a cirurgia bariátrica. Entretanto, esse padrão apenas se torna evidente 24 meses após a cirurgia. Provavelmente, nos

dois primeiros anos após a cirurgia, as alterações metabólicas induzidas pela má absorção sejam os fatores predominantes que determinem a perda de peso. Após esse período, os fatores genéticos podem ser mais evidentes, causando menor sucesso da cirurgia e maior reaquisição de peso.

Rauhio e colaboradores (2013) investigaram associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene FTO em mulheres obesas ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ) em intervenção nutricional. Mulheres com genótipo AA apresentavam maior IMC do que aquelas com genótipo TT e a presença do polimorfismo (AA ou AT) do gene FTO foi associada à obesidade. Contudo, a perda de peso obtida foi semelhante independentemente do polimorfismo FTO. Resultados semelhantes foram vistos com estudos de intervenções nutricionais em obesos ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ), com ou sem polimorfismo no gene FTO (RAMOS, A. V. et al., 2012).

Luis e colaboradores (2012) avaliaram a perda de peso e concentrações de adipocinas em indivíduos obesos submetidos a dois tipos de dieta hipocalórica com diferentes distribuições de macronutrientes, sendo que um grupo foi submetido à dieta hipoglicídica e o outro à dieta hipolipídica. Esses pesquisadores não encontraram associação entre presença do polimorfismo rs9939609 do gene FTO e resposta do peso corporal dos avaliados.

De acordo com os resultados encontrados em população obesa com IMC acima de 30, independentemente da presença do polimorfismo, o tratamento dietético por si só não levou a resultados antropométricos diferentes (LUIS et al., 2012; RAUHIO et al., 2013). No presente estudo, em população obesa grau III, a maior perda de peso após a cirurgia bariátrica nos indivíduos sem polimorfismo no gene FTO (grupo Controle) pode evidenciar que a cirurgia bariátrica levou a resultados diferentes em função da genética.

Apesar de o componente genético SNP rs9939609 do gene FTO avaliado no presente estudo não ter sido capaz de modificar os parâmetros metabólicos nem a presença de doenças ou comorbidades durante os 60 meses após realização da cirurgia bariátrica, é possível que a reaquisição de peso do grupo FTO-SNP com consequente reinstalação da obesidade pudesse modificar componentes metabólicos com o aumento do tempo de doença (obesidade) nesses indivíduos.

A expressão do gene FTO já foi estudada no tecido adiposo subcutâneo e visceral de mulheres obesas grau III e eutróficas (TERRA et al., 2010) e os autores mostraram que os níveis de mRNA do gene FTO foram negativamente correlacionados com a obesidade e resistência à insulina e positivamente associados à expressão de adiponectina e PPAR- $\delta$  nos tecidos. Se a presença de polimorfismo rs9939609 do gene FTO tivesse sido avaliada nesses indivíduos,

possivelmente os autores encontrariam resultados diferentes, mesmo tendo avaliado um pequeno número de indivíduos (N=45) (TERRA et al., 2010). Zabena e colaboradores (2009) encontraram forte associação entre a presença do alelo A nos indivíduos com polimorfismo rs9939609 e a obesidade, ao compararem indivíduos obesos mórbidos e não obesos. A expressão do gene FTO no tecido adiposo subcutâneo e visceral desses indivíduos espanhóis evidenciou maiores níveis de mRNA do FTO no tecido adiposo subcutâneo de obesos mórbidos do que nos indivíduos não obesos (ZABENA et al., 2009).

Este estudo demonstrou a interferência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO nos parâmetros antropométricos e metabólicos após a realização da cirurgia bariátrica em indivíduos grau III, mas apresenta algumas limitações, tais como não ter avaliado o consumo alimentar dos indivíduos e não ter avaliado a presença de outros polimorfismos. Partiu-se do princípio de que todos os indivíduos recebem plano alimentar contendo 1000 kcal/dia e 70 gramas de proteínas, além de suplementação de vitaminas e minerais, de acordo com o guia *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update* (MECHANICK et al., 2013).

Acreditamos que os fatores ambientais relacionados à cirurgia, tais como restrição dietética ao consumo alimentar e a consequente rápida perda de peso no primeiro ano após a cirurgia estão envolvidos nas alterações de curto prazo (antes de dois anos da cirurgia). Entretanto, após estabilização do peso e do consumo alimentar, é possível identificar os efeitos do polimorfismo rs9939609.

Por outro lado, o modelo de regressão linear misto utilizado para avaliar as variáveis desfecho peso, IMC, PEP das mulheres em função das variáveis preditoras tempo e fator polimorfismo, foi ajustado incluindo efeitos aleatórios no intercepto, os quais representam a heterogeneidade natural entre indivíduos decorrentes de fatores não medidos (ambientais ou genéticos) (FAUSTO, 2008).

O modelo de regressão linear misto pôde ser escolhido para analisar os dados do presente estudo, uma vez que, ao avaliar as suposições do modelo, identificou-se que comportou os dados: há homocedasticidade, ou seja, a variabilidade residual é constante e, além disso, os resíduos (estimativa dos erros) apresentaram distribuição normal. Esse modelo é superior ao modelo marginal para os dados obtidos no presente estudo, visto que o modelo marginal usa correlação uniforme e portanto assume negar influências biológicas e ambientais que interferem no peso dos indivíduos. O modelo auto recessivo também não poderia ser usado pois exige

medidas que sejam igualmente espaçadas, ou seja, não pode haver perda de dados de um indivíduo em um dos tempos e não é, portanto, aplicável para dados desbalanceados (FAUSTO, 2008).

Apesar da redução do número de indivíduos avaliados ao longo do tempo, Shen e colaboradores (2004) identificaram que a perda de peso após a cirurgia bariátrica está associada ao número de consultas apenas quando a técnica realizada for banda gástrica ajustável por laparoscopia (LAGB), mas não para indivíduos cujo procedimento cirúrgico empregado foi a técnica gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” (SHEN et al., 2004). No presente estudo, foram incluídos todos os indivíduos que realizaram a cirurgia bariátrica e apresentaram ao menos uma consulta pós operatória. Portanto, já era previsto um menor número de indivíduos ao longo do tempo após a cirurgia do que o número inicial de indivíduos avaliados, o que não reflete totalmente uma redução na adesão ao tratamento.

Portar o alelo A do gene FTO aumenta o risco de obesidade, mas o risco pode ser modificado pela prática de atividade física ou pela redução do consumo de energia (HETHERINGTON; CECIL, 2010). Indivíduos com elevada predisposição genética para desenvolvimento de determinadas doenças devem ser expostos a tratamentos mais intensivos para alcançarem resultados almejados (CAMP; TRUJILLO, 2014). Daí se prevê que a tendência, no futuro, com o avanço da ciência, é que haja intervenções mais específicas para grupos de indivíduos com características semelhantes.

## 8. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo suportam a hipótese de que padrões diferentes de perda de peso em indivíduos obesos graves, após serem submetidos a cirurgia bariátrica, com a técnica de gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”, são em parte dependentes da ocorrência do SNP rs9939609 do gene FTO. Esse padrão torna-se evidente apenas após 24 meses da realização da cirurgia, evidenciando a importância do acompanhamento a longo prazo. Contudo, esse componente genético não foi capaz de modificar os benefícios provocados pela cirurgia bariátrica nos parâmetros metabólicos no período de tempo avaliado. O presente trabalho sugere que, nos primeiros 24 meses após a cirurgia bariátrica, alterações metabólicas induzidas pela má absorção sejam os fatores predominantes na perda de peso. A partir de então, os fatores genéticos tornam-se mais evidentes, causando menor proporção de sucesso cirúrgico, bem como maior e mais rápida reaquisição de peso.

O esclarecimento dessa relação entre as variações genéticas no FTO pode ser utilizado como uma ferramenta de triagem antes da cirurgia para ajudar a equipe de saúde a prever diferentes resultados na perda de peso em pacientes com obesidade grave e delinear um acompanhamento nutricional e físico mais intenso e específico após a cirurgia bariátrica para indivíduos que possuem polimorfismo rs9939609 no gene FTO.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ATTAR, S. A.; POLLEX, R. L.; BAN, M. R., YOUNG, T. K.; BJERREGAARD, P.; ANAND, S. S.; HEGELE, R. A. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol*, v. 7, n. 5, 2008. doi: 10.1186/1475-2840-7-5
- ALVAREZ-LEITE, J. I. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 7, n. 5, p. 569-575, 2004.
- ALVAREZ-LEITE, J. I.; DINIZ, M. T. C. *Nutrição e metabolismo em cirurgia bariátrica*. São Paulo: Atheneu, 2013.
- AGRANONIK, M.; HIRAKATA, V.N. Cálculo de tamanho de amostra: proporções. *Revista HCPA*, v. 31, n. 3. p. 382-388, 2011.
- ANDREASEN, C. H.; ANDERSEN, G. Gene-environment interactions and obesity - further aspects of genomewide association studies. *Nutrition*, v. 25, n. 10, p. 998-1003, 2009. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.001
- ANDREASEN, C. H.; STENDER-PETERSEN, K. L.; MOGENSEN, M. S.; TOREKOV, S. S.; WEGNER, L.; ANDERSEN, G.; HANSEN, T. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, v. 57, n. 1, p. 95-101, 2008. doi: 10.2337/db07-0910
- ARTERBURN, D.; POWERS, J. D.; TOH, S.; POLSKY, S.; BUTLER, M. G.; PORTZ, J. D.; BAYLISS, E. A. Comparative Effectiveness of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding vs Laparoscopic Gastric Bypass. *JAMA Surg.*, 2014. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1674
- BEN-HAIM, M. S.; MOSHITCH-MOSHKOVITZ, S.; REHAVI, G. FTO: linking m6A demethylation to adipogenesis. *Cell Res*, v. 25, n. 1, p. 3-4, 2015. doi: 10.1038/cr.2014.162
- BINH, T. Q.; PHUONG, P. T.; NHUNG, B. T.; THOANG, D. D.; LIEN, H. T.; THANH, D. V. Association of the common FTO-rs9939609 polymorphism with type 2 diabetes, independent of obesity-related traits in a Vietnamese population. *Gene*, v. 513, n. 1, p. 31-35, 2013. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.082
- BIODYNAMICS. Biodynamics Corporation, Versão 8.01 Internacional, 1999. p. 26.
- BOISSEL, S.; REISH, O.; PROULX, K.; KAWAGOE-TAKAKI, H.; SEDGWICK, B.; YEO, G. S.; COLLEAUX, L. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet*, v. 85, n. 1, p. 106-111, 2009. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.06.002
- BOLLEPALLI, S.; DOLAN, L. M.; DEKA, R.; MARTIN, L. J. Association of FTO gene variants with adiposity in African-American adolescents. *Obesity* (Silver Spring), v. 18, n. 10, p. 1959-1963, 2010. doi: 10.1038/oby.2010.82
- BRASIL. *Vigitel Brasil 2014: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>>. Acesso em: 30 abr. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 424, de 19 de março de 2013. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. 2013a. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424\\_19\\_03\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424_19_03_2013.html)>. Acesso em: 30 abr. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n. 425, de 19 de março de 2013. Estabelece regulamento técnico, normas e critérios para o Serviço de Assistência de Alta Complexidade ao Indivíduos com Obesidade. 2013b. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424\\_19\\_03\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0424_19_03_2013.html)>. Acesso em: 30 abr. 2015.

BRAY, G. A. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 6, p. 2583-2589, 2004. doi: 10.1210/jc.2004-0535

BRAY, G. A.; GREENWAY, F. L.; MOLITCH, M. E.; DAHMS, W. T.; ATKINSON, R. L.; HAMILTON, K. Use of anthropometric measures to assess weight loss. *Am J Clin Nutr*, v. 31, n. 5, p. 769-773, 1978.

BROLIN, R. E.; LAMARCA, L. B.; KENLER, H. A.; CODY, R. P. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gastrointest Surg*, v. 6, n 2, p. 195-203; discussion 204-195, 2002.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. *Bioestatística: Princípios e Aplicações*. v. 1. . Porto Alegre: Artmed, 2003.

CAMP, K. M.; TRUJILLO, E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet*, v. 114, n. 2, p. 299-312, 2014. doi: 10.1016/j.jand.2013.12.001

CHEUNG, W. W.; MAO, P. (2012). Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinol*, 2012, doi: 10.5402/2012/536905

CHU, X.; ERDMAN, R.; SUSEK, M.; GERST, H.; DERR, K.; AL-AGHA, M.; GERHARD, G. S. Association of morbid obesity with FTO and INSIG2 allelic variants. *Arch Surg*, v. 143, n. 3, p. 235-240; discussion 241, 2008. doi: 10.1001/archsurg.2007.77

CORELLA, D.; CARRASCO, P.; SORLI, J. V.; COLTELL, O.; ORTEGA-AZORIN, C.; GUILLEN, M.; ORDOVAS, J. M. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 22, n. 8, p. 651-658, 2012. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.006

CORELLA, D.; ORTEGA-AZORIN, C.; SORLI, J. V.; COVAS, M. I.; CARRASCO, P.; SALAS-SALVADO, J.; ESTRUCH, R. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One*, v. 7, n. 12, e52344, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0052344

CROOKES, P. F. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med*, v. 57, p. 243-264, 2006. doi: 10.1146/annurev.med.56.062904.144928

LUIS, D. A. de; ALLER, R.; CONDE, R.; IZAOLA, O.; FUENTE, B. de la; SAGRADO, M. G. Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with metabolic syndrome in obese female patients. *J Diabetes Complications*, v. 27, n. 4, p. 346-350, 2013. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.02.003

LUIS, D. A. de; ALLER, R.; IZAOLA, O.; de la FUENTE, B.; CONDE, R.; SAGRADO, M. G.; PRIMO, D. Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with rs9939609 gene variant. *Diabetes Metab Res Rev*, v. 28, n. 8, p. 663-668, 2012. doi: 10.1002/dmrr.2323



DEITEL, M.; SHIKORA, S. A. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J Am Coll Nutr*, v. 21, n. 5, p. 365-371, 2002.

DEITEL, M.; GREENSTEIN, R. J. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg*, v. 13, n. 2, p. 159-160, 2003. doi: 10.1381/096089203764467117

DEMERATH, E. W.; LUTSEY, P. L.; MONDA, K. L.; LINDA KAO, W. H.; BRESSLER, J.; PANKOW, J. S.; FOLSOM, A. R. Interaction of FTO and physical activity level on adiposity in African-American and European-American adults: the ARIC study. *Obesity* (Silver Spring), v. 19, n. 9, p. 1866-1872, 2011. doi: 10.1038/oby.2011.131

DINA, C.; MEYRE, D.; GALLINA, S.; DURAND, E.; KORNER, A.; JACOBSON, P.; FROGUEL, P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*, v. 39, n. 6, p. 724-726, 2007. doi: 10.1038/ng2048

DONINI, L. M.; POGGIOGALLE, E.; DEL BALZO, V.; LUBRANO, C.; FALIVA, M.; OPIZZI, A.; RONDANELLI, M. How to estimate fat mass in overweight and obese subjects. *Int J Endocrinol*, 285680, 2013. doi: 10.1155/2013/285680

DUARTE, A. C., CASTELLANI, F. R. *Semiologia nutricional*. São Paulo: Axcel, 2002.

DUBNOV-RAZ, G.; BERRY, E. M. The dietary treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 37, n. 4, p. 873-886, 2008. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.002

ELLIS, K. J. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin Fetal Neonatal Med*, v. 12, n. 1, p. 87-91, 2007. doi: 10.1016/j.siny.2006.10.011

Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. (2014). *Obesity* (Silver Spring), 22 Suppl 2, S5-39. doi: 10.1002/oby.20821

FANG, H.; LI, Y.; DU, S.; HU, X.; ZHANG, Q.; LIU, A.; MA, G. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children. *BMC Med Genet*, v. 11, n. 136, 2010. doi: 10.1186/1471-2350-11-136

FARIA, S. L.; FARIA, O. P.; CARDEAL, M. D.; ITO, M. K. Validation Study of Multi-Frequency Bioelectrical Impedance with Dual-Energy X-ray Absorptiometry Among Obese Patients. *Obes Surg*, 2014. doi: 10.1007/s11695-014-1190-5

FAUSTO, M. A.; CARNEIRO, M.; ANTUNES, C.M.F.A.; PINTO, J.A.; COLOSIMO, E.A. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. *Cad. Saúde Pública*, v. 24, n. 3, 2008.

FERREIRA, D. C.; COSTA, T. F.; AGUIAR, S. L.; MARQUES, A. R.; RAMOS, S. A.; GOMES, K. B.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Association of apolipoprotein E polymorphisms and metabolic syndrome in subjects with extreme obesity. *Clin Chim Acta*, v. 412, n. 17-18, p. 1559-1562, 2011. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.035

FORAITA, R.; GUNTHER, F.; GWOZDZ, W.; REISCH, L. A.; RUSSO, P.; LAURIA, F.; CONSORTIUM, I. Does the FTO gene interact with the socioeconomic status on the obesity development among young European children? Results from the IDEFICS study. *Int J Obes* (Lond), v. 39, n. 1, p. 1-6, 2015. doi: 10.1038/ijo.2014.156

FRAYLING, T. M.; TIMPSON, N. J.; WEEDON, M. N.; ZEGGINI, E.; FREATHY, R. M.; LINDGREN, C. M.; MCCARTHY, M. I. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007. doi: 10.1126/science.1141634

FREIRE, R. H.; BORGES, M. C.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; CORREIA, I. M. T. D. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*, v. 28, n. 1, p. 53-58, 2012. doi: 10.1016/j.nut.2011.01.011

GERKEN, T.; GIRARD, C. A.; TUNG, Y. C.; WEBBY, C. J.; SAUDEK, V.; HEWITSON, K. S.; SCHOFIELD, C. J. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, v. 318, n. 5855, p. 1469-1472, 2007. doi: 10.1126/science.1151710

GIRMAN, C. J.; RHODES, T.; MERCURI, M.; PYORALA, K.; KJEKSHUS, J.; PEDERSEN, T. R.; GOTTO, B. A.; CLEARFIELD, M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*, v. 93, n. 2, p. 136-141, 2004.

GRAY, D. S.; BRAY, G. A.; BAUER, M.; KAPLAN, K.; GEMAYEL, N.; WOOD, R.; KIRK, S. Skin-fold thickness measurements in obese subjects. *Am J Clin Nutr*, v. 51, n. 4, p. 571-577, 1990.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A.; BLOOD, I. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404

GULATI, P.; YEO, G. S. The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. *Diabetologia*, v. 56, n. 10, p. 2113-2121, 2013. doi: 10.1007/s00125-013-2999-5

HAMPE, J.; WOLLSTEIN, A.; LU, T.; FREVEL, H. J.; WILL, M.; MANASTER, C.; SCHREIBER, S. An integrated system for high throughput TaqMan based SNP genotyping. *Bioinformatics*, v. 17, n. 7, p. 654-655, 2001.

HAN, Z.; NIU, T.; CHANG, J.; LEI, X.; ZHAO, M.; WANG, Q.; CHAI, J. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*, v. 464, n. 7292, p. 1205-1209, 2010. doi: 10.1038/nature08921

HARAKSINGH, R. R.; SNYDER, M. P. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *J Mol Biol*, v. 425, n. 21, p. 3970-3977, 2013. doi: 10.1016/j.jmb.2013.07.015

HERRERA, B. M.; LINDGREN, C. M. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*, v. 10, n. 6, p. 498-505, 2010. doi: 10.1007/s11892-010-0153-z

HETHERINGTON, M. M.; CECIL, J. E. Gene-environment interactions in obesity. *Forum Nutr*, n. 63, p. 195-203, 2010. doi: 10.1159/000264407

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF. Rio de Janeiro, 2010.

INGELSSON, E.; ARNLOV, J.; LIND, L.; SUNDSTROM, J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart*, v. 92, n. 10, p. 1409-1413, 2006. doi: 10.1136/hrt.2006.089011

JENSEN, M.D.; RYAN, D.H.; DONATO, K.A. et al. Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society published by The

Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systemic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity* 2014; 22(Suppl. 2): S5–S39.

JOHNSON STOKLOSSA, C.; ATWAL, S. Nutrition care for patients with weight regain after bariatric surgery. *Gastroenterol Res Pract*, 256145, 2013. doi: 10.1155/2013/256145

KALNINA, I.; ZAHARENKO, L.; VAIVADE, I.; ROVITE, V.; NIKITINA-ZAKE, L.; PECULIS, R.; KLOVINS, J. Polymorphisms in FTO and near TMEM18 associate with type 2 diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes. *Gene*, v. 527, n2, p. 462-468, 2013. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.079

KAPUT, J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Curr Opin Biotechnol*, v. 19, n. 2, p. 110-120, 2008. doi: 10.1016/j.copbio.2008.02.005

KARRA, E.; O'DALY, O. G.; CHOUDHURY, A. I.; YOUSSEIF, A.; MILLERSHIP, S.; NEARY, M. T.; BATTERHAM, R. L. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*, v. 123, n. 8, p. 3539-3551, 2013. doi: 10.1172/JCI44403

KILPELAINEN, T. O.; QI, L.; BRAGE, S.; SHARP, S. J.; SONESTEDT, E.; DEMERATH, E.; LOOS, R. J. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*, v. 8, n. 1. 2011. doi: 10.1371/journal.pmed.1001116

KUSHNER, R. F.; SCHOELLER, D. A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*, v. 44, n. 3, p. 417-424, 1986.

KUSHNER, R. F.; KUNIGK, A.; ALSPAUGH, M.; ANDRONIS, P. T.; LEITCH, C. A.; SCHOELLER, D. A. Validation of bioelectrical-impedance analysis as a measurement of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr*, v. 52, n. 2, p. 219-223, 1990.

KYLE, U. G.; BOSAEUS, I.; DE LORENZO, A. D.; DEURENBERG, P.; MARINOS, E.; GOMEZ, J. M.; HEITMANN, B. L.; KENT-SIMTH, L.; MELCHIOR, J. C.; PIRLICH, M.; SCHAFETTER, H.; SCHOLS, A. M. W. J.; PICHARD, C. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, v. 23, n. 6, p. 1430-53, 2004.

LEVANTESI, G.; MACCHIA, A.; MARFISI, R.; FRANZOSI, M. G.; MAGGIONI, A. P.; NICOLOSI, G. L.; Investigators, G. I.-P. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, v. 46, n. 2, p. 277-283, 2005. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.062

LI, H.; WU, Y.; LOOS, R. J.; HU, F. B.; LIU, Y.; WANG, J.; LIN, X. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*, v. 57, n. 1, p. 264-268, 2008. doi: 10.2337/db07-1130

LINDGREN, C. M.; HEID, I. M.; RANDALL, J. C.; LAMINA, C.; STEINTHORSDDOTTIR, V.; QI, L.; GIANT, C. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet*, v. 5, n. 6, 2009. doi: 10.1371/journal.pgen.1000508

LIVHITS, M.; MERCADO, C.; YERMILOV, I.; PARIKH, J. A.; DUTSON, E.; MEHRAN, A.; GIBBONS, M. M. Behavioral factors associated with successful weight loss after gastric bypass. *Am Surg*, v. 76, n. 10, p. 1139-1142, 2010.

LUKASKI, H. C. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*, v. 46, n. 4, p. 537-556, 1987.

MAGGARD, M. A.; SHUGARMAN, L. R.; SUTTORP, M.; MAGLIONE, M.; SUGERMAN, H. J.; LIVINGSTON, E. H.; SHEKELLE, P. G. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*, v. 142, n. 7, p. 547-559, 2005.

MALIK, S.; WONG, N. D.; FRANKLIN, S. S.; KAMATH, T. V.; L'ITALIEN, G. J.; PIO, J. R.; & WILLIAMS, G. R. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, v. 110, n. 10, p. 1245-1250, 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E

MECHANICK, J. I.; KUSHNER, R. F.; SUGERMAN, H. J. Partial retraction. Retraction of specific recommendations regarding bariatric surgery for children and adolescents in "Executive summary of the recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient" (Endocr Pract. 2008;14[3]:318-336). *Endocr Pract*, v. 14, n. 5, p. 650, 2008. doi: 10.4158/EP.14.5.648

MECHANICK, J. I.; KUSHNER, R. F.; SUGERMAN, H. J.; GONZALEZ-CAMPOY, J. M.; COLLAZO-CLAVELL, M. L.; GUVEN, S.; . . . DIXON, J. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis*, v. 4, 5 Suppl, S109-184, 2008. doi: 10.1016/j.soard.2008.08.009

MECHANICK, J. I.; YODIM, A.; JONES, D. B.; TIMOTHY GARVEY, W.; HURLEY, D. L.; MOLLY MCMAHON, M.; BRETHAUER, S. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*, v. 9, n. 2, p. 159-191, 2013. doi: 10.1016/j.soard.2012.12.010

MEDOUA, G. N.; NANA, E. S.; ESSA'A, V. J.; NTSAMA, P. M.; MATCHAWE, C.; RIKONG, H. A.; ESSAME OYONO, J. L. Body composition of Cameroonian lactating women determined by anthropometry, bioelectrical impedance, and deuterium dilution. *Nutrition*, v. 27, n. 4, p. 414-419, 2011. doi: 10.1016/j.nut.2010.09.008

MOLERES, A.; MARTINEZ, J. A.; MARTI, A. Genetics of Obesity. *Current Obesity Reports*, v. 2, n. 1, p. 23-31, 2012. doi: 10.1007/s13679-012-0036-5

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). Variation. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Maryland, Estados Unidos. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

OLZA, J.; RUPEREZ, A. I.; GIL-CAMPOS, M.; LEIS, R.; FERNANDEZ-ORTH, D.; TOJO, R.; AGUILERA, C. M. Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. *v*, v. 14, n. 123, 2013. doi: 10.1186/1471-2350-14-123

PARK, Y. W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M. R.; HEYMSFIELD, S. B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, v. 163, n. 4, p. 427-436, 2003.

PEREIRA, S. S.; TEIXEIRA, L. G.; AGUILAR, E. C.; OLIVEIRA, M. C. d.; SAVASSI-ROCHA, A. L.; PELAEZ, J. M. N.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Modulation of Adipose Tissue Inflammation by Foxp3+ Treg Cells, Il-10 and Tgf $\beta$  In Metabolically Healthy Class III Obese Individuals. *Nutrition*, v. 30, n. 7-8, 2013. doi: 10.1016/j.nut.2013.11.023

- PIETROBELLI, A.; WANG, Z.; FORMICA, C.; HEYMSFIELD, S. B. Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration. *Am J Physiol*, v. 274, n. 5 Pt 1, E808-816, 1998.
- POVEDA, A.; IBANEZ, M. E.; REBATO, E. Common variants in BDNF, FAIM2, FTO, MC4R, NEGR1, and SH2B1 show association with obesity-related variables in Spanish Roma population. *Am J Hum Biol*, v. 26, n. 5, p. 660-669, 2014. doi: 10.1002/ajhb.22576
- QUEIROZ, J.C.F. de; ALONSO-VALE, M.I.C.; CURI, R.; LIMA, F.B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009.
- RAMOS, A. V.; BASTOS-RODRIGUES, L.; RESENDE, B. A.; FRIEDMAN, E.; CAMPANHA-VERSIANI, L.; MIRANDA, D. M.; DE MARCO, L. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC Med Genet*, v. 13, n. 101, 2012. doi: 10.1186/1471-2350-13-101
- RAMOS, R. B.; CASANOVA, G. K.; SPRITZER, P. M. Fat mass and obesity-associated gene polymorphisms do not affect metabolic response to hormone therapy in healthy postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 165, n. 2, p. 302-306, 2012. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.024
- RANKINEN, T.; ZUBERI, A.; CHAGNON, Y. C.; WEISNAGEL, S. J.; ARGYROPOULOS, G.; WALTERS, B.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* (Silver Spring), v. 14, n. 4, p. 529-644, 2006. doi: 10.1038/oby.2006.71
- RAUHIO, A.; UUSI-RASI, K.; NIKKARI, S. T.; KANNUS, P.; SIEVANEN, H.; KUNNAS, T. Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition and fat distribution in obese women. *Maturitas*, v. 76, n. 2, p. 165-171, 2013. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.004
- RENSTROM, F.; PAYNE, F.; NORDSTROM, A.; BRITO, E. C.; ROLANDSSON, O.; HALLMANS, G.; CONSORTIUM, G. Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Hum Mol Genet*, v. 18, n. 8, p. 1489-1496, 2009. doi: 10.1093/hmg/ddp041
- RIBEIRO, M.C.S.A.; BARATA, R.B.; ALMEIDA, M.F. de; SILVA, Z.P. da. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS - PNAD 2003. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p. 1011-1022, 2006.
- RIDKER, P. M.; BURING, J. E.; COOK, N. R.; RIFAI, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, v. 107, n. 3, p. 391-397, 2003.
- ROUBENOFF, R.; KEHAYIAS, J. J. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev*, v. 49, n. 6, p. 163-175, 1991.
- SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O.; FORD, I.; O'REILLY, D. S.; HAFFNER, S. M.; . . . SHEPHERD, J. (2003). Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 108(4), 414-419. doi: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94
- SAVGAN-GUROL, E.; BREDELLA, M.; RUSSELL, M.; MENDES, N.; KLIBANSKI, A.; MISRA, M. Waist to hip ratio and trunk to extremity fat (DXA) are better surrogates for IMCL and for visceral fat respectively than for subcutaneous fat in adolescent girls. *Nutr Metab (Lond)*, v. 7, n. 86, 2010. doi: 10.1186/1743-7075-7-86
- SBC. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 17, n. 1, p. 69, 2010.

SBCBM. Tratamento Cirúrgico/ A Cirurgia. Disponível em: <http://www.scbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-bariatrica-e-metabolica/>. Acesso em: 15 mai. 2015.

SCHERAG, A.; DINA, C.; HINNEY, A.; VATIN, V.; SCHERAG, S.; VOGEL, C. I.; MEYRE, D. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet*, v. 6, n. 4, 2010. doi: 10.1371/journal.pgen.1000916

SEGAL, K. R.; VAN LOAN, M.; FITZGERALD, P. I.; HODGDON, J. A.; VAN ITALLIE, T. B. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr*, v. 47, n. 1, p. 7-14, 1988.

SHEN, R.; DUGAY, G.; RAJARAM, K.; CABRERA, I.; SIEGEL, N.; REN, C. J. Impact of patient follow-up on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*, v. 14, n. 4, p. 514-519, 2004. doi: 10.1381/096089204323013523

SJOSTROM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M.; TORGERSON, J.; BOUCHARD, C.; CARLSSON, B.; Swedish Obese Subjects Study Scientific, G. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, v. 351, n. 26, p. 2683-2693, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa035622

STILL, C. D.; WOOD, G. C.; CHU, X.; ERDMAN, R.; MANNEY, C. H.; BENOTTI, P. N.; GERHARD, G. S. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*, v. 19, n. 8, p. 1676-1683, 2011. doi: 10.1038/oby.2011.3

SUNDSTROM, J.; RISERUS, U.; BYBERG, L.; ZETHELIUS, B.; LITHELL, H.; LIND, L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*, v. 332, n. 7546, p. 878-882, 2006. doi: 10.1136/bmj.38766.624097.1F

TERRA, X.; AUGUET, T.; PORRAS, J. A.; QUINTERO, Y.; AGUILAR, C.; LUNA, A. M.; RICHART, C. Anti-inflammatory profile of FTO gene expression in adipose tissues from morbidly obese women. *Cell Physiol Biochem*, v. 26, n. 6, p. 1041-1050, 2010. doi: 10.1159/000323979

WABITSCH, M.; BRAUN, U.; HEINZE, E.; MUCHE, R.; MAYER, H.; TELLER, W.; FUSCH, C. Body composition in 5-18-y-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*, v. 64, n. 1, p. 1-6, 1996.

WANG, H.; DONG, S.; XU, H.; QIAN, J.; YANG, J. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep*, v. 39, n. 5, p. 5691-5698, 2012. doi: 10.1007/s11033-011-1377-y

WHO. *Global recommendations on physical activity for health*. Genebra. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf)>. Acesso em: 23 jun.2014.

\_\_\_\_\_. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894): World Health Organization, 2000.

\_\_\_\_\_. *Obesity and overweight*. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 23 jun. 2014.

WOMERSLEY, J. A comparison of the skinfold method with extent of 'overweight' and various weight-height relationships in the assessment of obesity. *Br J Nutr*, v. 38, n. 2, p. 271-284, 1977.

XI, B.; ZHANG, M.; WANG, C.; SHEN, Y.; ZHAO, X.; WANG, X.; MI, J. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children. *Mol Biol Rep*, v. 40, n. 2, p. 773-778, 2013. doi: 10.1007/s11033-012-2113-y

ZABENA, C.; GONZALEZ-SANCHEZ, J. L.; MARTINEZ-LARRAD, M. T.; TORRES-GARCIA, A.; ALVAREZ-FERNANDEZ-REPRESA, J.; CORBATON-ANCHUELO, A.; SERRANO-RIOS, M. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg*, v. 19, n. 1, p. 87-95, 2009. doi: 10.1007/s11695-008-9727-0

ZHAO, X.; YANG, Y.; SUN, B. F.; SHI, Y.; YANG, X.; XIAO, W.; YANG, Y. G. FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell Res*, v. 24, n. 12, p. 1403-1419, 2014. doi: 10.1038/cr.2014.151

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Consentimento para Participação no Projeto

PRESENÇA E EVOLUÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA E SUA CORRELAÇÃO COM AS DIFERENTES ISOFORMAS DA APO E.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Prezada Senhora:

Você foi selecionada para participar de uma pesquisa para verificar a Presença e evolução de Síndrome Metabólica em Pacientes submetidas à Cirurgia Bariátrica e sua correlação com as diferentes isoformas da apo E.

O objetivo deste estudo é observar se há correlação entre a presença de alterações metabólicas, bem como redução do HDL (bom colesterol), aumento da pressão arterial, dos níveis de triglicérides e glicemia e presença de obesidade abdominal, quadro este denominado síndrome metabólica com as diferentes isoformas de apolipoproteína E (que atua no metabolismo do colesterol) e é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A obtenção destes dados nos permitirá conhecer melhor as alterações metabólicas e sua relação com o isoforma de apo E e orientar melhor outros pacientes que submeterão à cirurgia.

#### **SUA PARTICIPAÇÃO NESSE ESTUDO É COMPLETAMENTE VOLUNTÁRIA**

Caso concorde em participar da pesquisa, seus dados serão verificados através de consultas no prontuário e, se necessário complementação, você passará por uma consulta com o grupo fará novos exames bioquímicos no Laboratório de Análises Clínicas do HC/UFMG que são parte da rotina de acompanhamento de pacientes do grupo. Você também terá seu peso, altura, pressão arterial medidos e coleta de *swab* (células da boca), o que não acarretará em nenhum mal previsto a você. Todos os dados coletados são sigilosos. *Você poderá tirar as dúvidas a respeito desse estudo ou desistir de participar em qualquer momento no decorrer da pesquisa.* Os dados e resultados encontrados serão informados para você ao final o estudo.

#### **CASO NÃO QUEIRA PARTICIPAR DO ESTUDO, SINTA-SE LIVRE PARA FAZÊ-LO, SEM NENHUM PREJUÍZO PARA VOCÊ.**

Se você necessitar de mais esclarecimentos a respeito desta pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Jacqueline Alvarez-Leite pelo telefone (031) 34992652 ou no Ambulatório Borges da Costa nas 4<sup>as</sup> feiras de 8 às 12 horas. Caso tenha dúvidas sobre o aspecto ético ou o andamento da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em pesquisa da UFMG que a aprovou no endereço: Avenida Antonio Carlos, nº6627, prédio da Reitoria, 7º andar, sl. 6627, Bairro São Francisco, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 34994592.

Eu, \_\_\_\_\_, concordo em participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ( \_ \_ \_ )

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_.



## ANEXO B – APROVAÇÃO DO PROJETO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Possíveis relações entre o polimorfismo rs 9939609 do gene FTO com a evolução do tratamento dietético e cirúrgico da obesidade grau III.

**Pesquisador:** JACQUELINE ISAURA ALVAREZ LEITE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 13227713.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 251.752

**Data da Relatoria:** 17/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Possíveis relações entre o polimorfismo rs 9939609 do gene FTO com a evolução do tratamento dietético e cirúrgico da obesidade grau III.

Departamento de Bioquímica e Imunologia do ICB - UFMG

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento da massa adiposa do organismo, que se reflete no aumento do peso corpóreo. A maioria dos países experimenta uma epidemia de obesidade. Atualmente está bem estabelecida a associação entre excesso de gordura corporal e aumento do risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, infarto do miocárdio, etc).

A obesidade é portanto, um problema de saúde pública e acomete diferentes faixas etárias sendo que, o excesso de gordura abdominal/visceral envolve maiores riscos. Entre os fatores apontados para o aumento da obesidade estão a urbanização e a mecanização, associadas às modificações da dieta e do comportamento, em especial uma alimentação rica em gordura e alimentos energéticos associados ao sedentarismo. Fatores demográficos, socioeconômicos, genéticos e psicológicos também estão envolvidos na etiologia do excesso de peso. A OMS preconiza o IMC (índice de massa corpórea) como critério para diagnosticar a obesidade. Indivíduos com IMC > 40kg/m<sup>2</sup>, obesos mórbidos ou grau III, apresentam elevado risco de complicações e comorbidades (comprometimento do aparelho locomotor, alterações dermatológicas, apnéia do sono, doenças cardiovasculares, doença do refluxo gastroesofágico, comprometimento da qualidade de vida,

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

distúrbios psicossociais, entre vários outros).

A obesidade mórbida é considerada uma doença crônica, multifatorial e apresenta forte componente genético. Estudos em adultos têm demonstrado que a Impedância Bioelétrica (BIA) é um método fácil e apropriado para estimar a massa corporal magra e a água corporal total. Este método é baseado na resistência à passagem de corrente elétrica pelos tecidos orgânicos, que são diferentes em função do seu conteúdo hídrico e eletrolítico. A massa magra, por apresentar maior conteúdo de água e eletrólitos, apresenta-se como melhor condutor que a massa óssea e a gordura. Assim, a massa livre de gordura e a gordura corporal podem ser estimadas. Autores defendem que a BIA é um método útil para avaliar as alterações na composição corporal ao longo do tempo, ou seja, para comparar o indivíduo com ele mesmo no decorrer do processo.

Para melhor acompanhamento destes pacientes, a avaliação nutricional detalhada é muito importante. Para alcançar a perda de peso corporal é necessário obter um balanço energético negativo, através da redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético, por meio de atividade física orientada. Diversas são as formas de tratamento, reeducação alimentar, dietas hipocalóricas e exercícios. Porém na prática, muitas vezes, esses tratamentos são pouco efetivos para indivíduos com obesidade grau III. Em algumas situações são indicadas outras formas de tratamento como, uso de fármacos e cirurgia. A cirurgia bariátrica é justificada quando o risco de permanecer obeso é maior do que os riscos que envolvem a cirurgia; além da exigência de atender a critérios clínicos, laboratoriais e psicológicos, para a realização do procedimento (avaliação multidisciplinar).

As técnicas cirúrgicas têm sido aprimoradas, sendo mais bem toleradas pelos pacientes. No entanto, diversas intercorrências podem ocorrer após o procedimento cirúrgico. Dessa forma, uma equipe multiprofissional pós-cirurgia, faz-se também necessária.

Estudos observaram que o tratamento cirúrgico para o controle da obesidade resulta em perda média de peso de 20 a 40 kg, redução do IMC de 15 kg/m<sup>2</sup>, melhora das comorbidades e da qualidade de vida. Porém, muitos pacientes voltam a ganhar peso após a cirurgia. Verificou-se que, independente da forma de tratamento, a resposta quanto ao ganho de peso é individual indicando que a variação genética pode ser uma explicação.

A obesidade é uma doença multifatorial e o excesso de peso corporal está relacionado com os hábitos de vida e com a predisposição genética.

Estudos indicam que alguns genes e regiões cromossômicas parecem participar da regulação do peso corporal e do metabolismo energético, incluindo o gene FTO (fat mass and obesity associated gene). Alguns de seus polimorfismos têm sido associados ao aumento da massa gordurosa e à obesidade em algumas populações. Um desses polimorfismos, o rs 9930609, tem sido relacionado com o

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/ 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



aumento do risco para obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A forma como o FTO afeta o IMC ainda não está clara mas, possivelmente está relacionada ao gasto energético. O papel do FTO, na evolução ponderal após uma intervenção dietética, também permanece obscuro. Poucos estudos têm avaliado a interação entre a intervenção dietética e a variação do gene FTO, massa gorda e alterações metabólicas.

Em suma, a evolução dos pacientes é bastante variada, em relação às alterações de peso, composição corporal e comorbidades, tanto pós dieta restritiva para perda de peso quanto pós cirurgia bariátrica. Este estudo, parte da hipótese de que o polimorfismo rs 9939609 influencia na resposta fisiológica e metabólica do indivíduo obeso e, conseqüentemente, na produção de adipocinas e na evolução após intervenção dietética ou cirúrgica.

Para verificar tal hipótese, os pesquisadores trabalharão a partir de dados e material já colhidos, em dois projetos anteriormente aprovados pelo COEP - UFMG (protocolos 0608.0.203.000-10 e ETIC 092/06). O material foi colhido entre 2006 e 2011.

Não haverá recrutamento de novos indivíduos para o presente estudo.

n=150

Serão genotipados materiais de 150 pacientes e analisados os dados pré e pós operatórios de peso e altura, composição corporal (pela Impedância Bioelétrica), pressão arterial, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, uso de medicamentos, ocorrência de comorbidades, tabagismo, alcoolismo e atividade física (hábitos de vida).

Os registros alimentares de 72h, questionários de frequência alimentar e anamnese nutricional foram colhidos e analisados, por ocasião do pré e pós-operatórios.

Todos esses dados foram obtidos previamente por membros da equipe do ambulatório ETNO (equipe de tratamento nutricional para a obesidade), após TCLE e, posteriormente analisados no Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional (LABIN).

Material para obtenção do DNA: tecido adiposo, obtido por ocasião da cirurgia bariátrica ou por swab bucal (conforme descrito nos protocolos 0608.0.203.000-10 e ETIC 092/06).

No atual projeto, a extração do DNA será realizada, a partir do material previamente coletado e armazenado utilizando o kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo o swab bucal e etanol 70% serão centrifugados 12000 rpm durante 10 segundos para a formação do pellet de DNA.

Após esse processo, o sobrenadante será desprezado, 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 serão adicionados 200 µl de solução de extração e em seguida, 25 µl de solução de

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

preparo tecidual. Os tubos serão homogeneizados no vortex e permanecerão em temperatura ambiente durante 10 minutos e posteriormente incubados a 95°C durante três minutos. Finalmente, serão adicionados 200 µl de solução de neutralização e as amostras serão armazenadas a 4°C até a utilização.

A análise do polimorfismo (rs 9939609) do gene FTO será realizada em cadeia polimerase (PCR), com 50ng do DNA genômico, 0,5 L de cada oligonucleotídeo iniciador (primer senso: 50-GGCTCTTGAATGAAATAGG-30 e não senso: 50-GACTGTTACCTATTTAAACTTTAG-30), 0,25 mL de cada sonda (selvagem: 50-FAGTGCATCACTAAATTCACAGC-BHQ-1-30, e mutante AGTGCATCACAAAATTCACAGC-BHQ-2-30). O DNA desnaturado a 95°C por 30 minutos e seguido por 45 ciclos de desnaturação a 95°C por 15 segundos e reaquecido a 59,3°C por 45 segundos. A reação polimerase em cada cadeia realizada em um volume de 25 L final contendo 12,5

L de IQTM supermix hot start Taq DNA polimerase.

O tamanho amostral (n=150), segundo os pesquisadores, foi calculado conforme descrito pelo Laboratório de Epidemiologia e Estatística (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), ou seja, 68% de indivíduos carregando o alelo T e 32% o alelo A.

Para realizar as análises propostas serão utilizados o teste-T, para variáveis que seguirem a distribuição normal e, o teste de Wilcoxon para as demais (nível de significância de 5%).

A existência de correlação entre a presença de SM e o polimorfismo rs 9939609 do gene FTO será avaliada pelo método de regressão logística (nível de significância de 5%).

Em suma, o estudo envolverá pesquisa a prontuários e análise de material previamente coletado. Serão utilizados os dados obtidos nos projetos anteriormente aprovados pelo COEP (0608.0.203.000-10 e ETIC 092/06).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Observar se o polimorfismo rs 9939609 influencia na resposta fisiológica e metabólica do indivíduo obeso e, conseqüentemente, sobre a produção de adipocinas e na evolução após intervenção dietética ou cirúrgica.

##### **Objetivo Secundário:**

Avaliar a freqüência do polimorfismo rs 9939609 do gene FTO em indivíduos obesos candidatos à cirurgia bariátrica.

Comparar a freqüência do polimorfismo rs 9939609 do gene FTO encontrada nesse trabalho, com outros estudos.

Avaliar a evolução dos pacientes após dieta restritiva com relação ao peso, composição corporal e ocorrência da Síndrome Metabólica (SM).

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Avaliar a evolução dos pacientes, após um ano de cirurgia, em relação ao peso, composição corporal e ocorrência da SM.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Citando o Projeto:

Segundo os pesquisadores, o estudo não envolve riscos, uma vez que utiliza apenas material já coletado e dados de prontuário.

Benefícios:

De acordo com os investigadores, se confirmada a correlação entre o polimorfismo e os parâmetros propostos, haverá dados disponíveis para a formulação de normas de prevenção da obesidade e síndrome metabólica, além da possibilidade de contribuir para condutas de otimização da cirurgia bariátrica.

Assegurado sigilo e confidencialidade dos dados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Dentro do proposto, o estudo é exequível e tem metodologia adequada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos Apresentados:

- Projeto detalhado
- Parecer Consubstanciado do Departamento de Bioquímica e Imunologia do ICB - UFMG
- Folha de Rosto assinada pelo diretor do ICB
- Cronograma (início: abril 2013, término: maio 2015)
- Financiamento próprio (10 mil reais)

**Recomendações:**

Pelo exposto, sou pela aprovação do projeto e recomenda-se o registro do biorrepositório (onde estão armazenadas as amostras) de acordo com a Resolução 441.2012.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

Pelo exposto, sou pela aprovação do projeto, smj do COEP-UFMG.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



BELO HORIZONTE, 22 de Abril de 2013

Assinador por:  
Maria Teresa Marques Amaral  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE -13227713.0.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Jacqueline Isaura Alvarez Leite  
Departamento de Bioquímica e Imunologia  
Instituto de Ciências Biológicas- UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de abril de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Possíveis relações entre o polimorfismo rs 9939609 do gene FTO com a evolução do tratamento dietético e cirúrgico da obesidade grau III**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Prof. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**