

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA

**EFEITOS DE VARIANTES GENÉTICAS DO SISTEMA  
DOPAMINÉRGICO EM PARÂMENTROS ANTROPOMÉTRICOS E  
BIOQUÍMICOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS**

Stephanie Cristine Hepp Rehfeldt

Lajeado, dezembro de 2016

Stephanie Cristine Hepp Rehfeldt

**EFEITOS DE VARIANTES GENÉTICAS DO SISTEMA  
DOPAMINÉRGICO EM PARÂMENTROS ANTROPOMÉTRICOS E  
BIOQUÍMICOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Biotecnologia, do Centro Universitário Univates, como parte da exigência para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, na linha de pesquisa Aspectos Moleculares em Processos Fisiopatológicos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Verônica Contini

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Julia Pasqualini  
Genro

Lajeado, dezembro de 2016

## **DEDICATORIA**

Aos meus pais, Paul e Márcia, que sempre me apoiaram nos estudos; aos meus amigos e colegas pelas alegrias e tristezas compartilhadas; e àqueles que disseram que eu não era capaz: “Segura essa!”

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu maior exemplo, minha mãe, a super Prof. Dra. Márcia Rehfeldt, a *Marcinha*, que certamente foi minha maior incentivadora, desde sempre. Obrigada por me apresentar o mundo científico, aplicar teorias e fazer “experiências” comigo e estimular minha capacidade cognitiva. Obrigada por me esclarecer, com riqueza de detalhes, o que era “fotossíntese” e “clorofila” aos meus quatro anos, por criar aranhas e cobras dentro de casa, por me deixar fazer bagunça... Obrigada pelos conselhos, compreensão e troca de experiências!

Ao meu pai Paul Rehfeldt, que também me mostrou logo cedo, o mundo da biologia, química e física. Assim que aprendi a ler, já percebeu meus interesses sobre dinossauros, teorias da evolução, sistema solar e gravitação universal e sempre que podia, lia comigo livros acerca dos temas. Sempre muito paciente, soube ouvir tudo o que tinha a dizer sobre o que aprendia nas aulas. Apesar de “falar grego”, sempre me ouvia falar sobre “nomes esquisitos” e “doenças estranhas”. Obrigada por me ouvir e me incentivar!

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Verônica Contini que me deu uma oportunidade e me adotou quando eu mais precisei, acreditou em mim e nas minhas capacidades. Agradeço também por tudo que me ensinou, pela paciência que demonstrou e por nunca ter desistido de mim.

À minha co-orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Júlia Genro por todas as suas contribuições para que meu trabalho enriquecesse.

Aos demais professores, por serem os melhores condutores possíveis para que eu pudesse aprender e vivenciar uma grande paixão.

À todo o grupinho da nutrigenética, por deixarem meus dias mais felizes e transformarem o ambiente de trabalho em um ambiente leve e pra cima! Mas um agradecimento super especial pra minha noooooovis (Kemby) e para a minha colega de profissão e de mestrado Mile: obrigada por toda a ajuda (tanto no laboratório quanto na vida), vocês foram verdadeiros presentes! Antes de colegas, considero vocês grandes amigas! Um dia eu juro que eu pago os “10 pila” agradecendo, hahaha (<3).

Por último, à todos os voluntários participantes do projeto e demais pessoas envolvidas.

*I'm definitely in my zone*

*Ni\*\*as in Paris - Jay-Z & Kanye West*

## RESUMO

Dentre os sistemas neurais responsáveis pela ingestão dos alimentos, destaca-se a via dopaminérgica mesolímbica que, por ação da dopamina (DA), impulsiona comportamentos gratificantes como a alimentação. Sendo assim, a obesidade pode estar intimamente relacionada à capacidade individual de liberação de DA, em resposta à ingestão de um alimento palatável de alta energia. Uma vez que os receptores de dopamina D2 e D4 integram o sistema de recompensa dopaminérgico e modulam respostas DA-dependentes, variantes nos genes *DRD2*, *ANKK1* e *DRD4* representam candidatos para estudos genéticos e podem implicar diretamente na predisposição dos indivíduos a ganharem de peso no futuro. Nesse sentido, esse trabalho teve por objetivo avaliar a associação dos polimorfismos rs2283265 do gene *DRD2*, rs1800497 do gene *ANKK1*, e o VNTR de 48pb no exon III do gene *DRD4* com parâmetros antropométricos e bioquímicos em uma amostra de indivíduos adultos. Após assinar o TCLE, os participantes realizaram anamnese clínica e nutricional, avaliação antropométrica e coleta de sangue. Após a extração de DNA, os polimorfismos rs2283265 e rs1800497 foram genotipados pelo sistema de discriminação alélica TaqMan, em equipamento de PCR em Tempo Real (*StepOnePlus®*, *Applied Biosystems*), de acordo com os protocolos do fabricante. Já o VNTR de 48pb no exon III do gene *DRD4* foi genotipado por PCR convencional conforme protocolo descrito anteriormente por Lichter et al. (1993). Dentre os 601 participantes incluídos no presente estudo, a média de idade observada foi de 25,4 anos, sendo 74,2% da amostra pertencente ao sexo feminino. Evidenciou-se uma associação significativa entre índices de gordura corporal e o alelo de risco 7R, do polimorfismo localizado no gene *DRD4*, bem como entre consumo diário de carboidratos e os alelos de risco dos polimorfismos rs2283265 e rs1800497, localizados nos genes *DRD2* e *ANKK1*, respectivamente, corroborando com a literatura existente. Além disso, os resultados encontrados indicam uma possível associação entre os níveis elevados de HDL e polimorfismos e haplótipos de risco no sistema dopaminérgico. Uma vez que não há uma hipótese biológica clara que justifique tais achados, são necessários mais estudos para comprovar o efeito desses polimorfismos.

**Palavras-Chave:** Obesidade, Receptores de Dopamina, Nutrigenética, Polimorfismos Genéticos.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Representação esquemática das interações de entre os sistemas homeostático e hedônico na ingestão alimentar em indivíduos eutróficos e obesos | 28 |
| <b>Figura 2.</b> Representação esquemática da via dopaminérgica do SNC .....                                                                                   | 29 |
| <b>Figura 3.</b> Localização do gene DRD2 no cromossomo 11.....                                                                                                | 33 |
| <b>Figura 4.</b> Localização do polimorfismo rs1800497 .....                                                                                                   | 37 |
| <b>Figura 5.</b> Localização do gene DRD4 no cromossomo 11.....                                                                                                | 40 |

### LISTA DE TABELAS

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso ou obesidade de acordo com o IMC ..... | 21 |
| <b>Tabela 2.</b> Estudos de associação entre o polimorfismo rs2283265 e transtornos psiquiátricos .....      | 35 |
| <b>Tabela 3.</b> Estudos com o polimorfismo rs1800497 e fenótipos de obesidade .....                         | 38 |
| <b>Tabela 4.</b> Estudos realizados com o polimorfismo do éxon 3 do gene DRD4 e obesidade.....               | 41 |
| <b>Tabela 5.</b> Características clínicas dos participantes .....                                            | 49 |

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 6.</b> Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos estudados .....              | 50 |
| <b>Tabela 7.</b> Análise de regressão linear individual de SNPs em parâmetros antropométricos..... | 52 |
| <b>Tabela 8.</b> Análise de regressão linear de SNPs em parâmetros bioquímicos.....                | 54 |
| <b>Tabela 9.</b> Análise de regressão linear de SNPs e consumo de macronutrientes.....             | 56 |
| <b>Tabela 10.</b> Efeitos haplotípicos dos SNPs nos genes DRD2 e ANKK1 .....                       | 57 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC – Percentual de gordura corporal

5-HT - 5-hidroxitriptamina ou serotonina (do inglês, *5-hydroxytryptamine* ou *serotonin*)

5-HTR2C - *5-Hydroxytryptamine Receptor 2C*

ACDC – Gene *Adiponectin, C1Q and Collagen Domain Containing*

Ach – Acetilcolina (do inglês, *Acetylcholine*)

ADRA2A - Gene *Adrenergic Receptor Alpha-2A*

ADRA2B - Gene *Adrenergic Receptor Alpha-2B*

ADRB1 - Gene *Adrenergic Receptor Beta-1*

ADRB2 - Gene *Adrenergic Receptor Beta-2*

ADRB3 - Gene *Adrenergic Receptor Beta-3*

AgRP – Peptídeo relacionado ao Agouti (do inglês, *Agouti Related Peptide*)

AMPc – Adenosina Monofosfatada Cíclica (do inglês, *cyclic Adenosine Monophosphate*)

ANKK1 – Gene *Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1*

ARC – Núcleo Arqueado

AVC – Acidente Vascular Cerebral



CART – Transcrito relacionado a cocaína e anfetamina (do inglês, *Cocaine and Amphetamine-related Transcript*)

CC – Circunferência da Cintura

CCK – Colecistocinina (do inglês, *Cholecystokinin*)

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DA - Dopamina

DAG – Diacilglicerol

DCV – Doença Cardiovascular

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico (do inglês, *Desoxyribonucleic acid*)

DRD2 – Receptor de dopamina D2 (do inglês, *Dopamine Receptor D2*)

DRD4 – Receptor de dopamina D4 (do inglês, *Dopamine Receptor D4*)

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético (do inglês, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid*)

EPI – Equipamento de proteção individual

*FTO* – Gene *Fat Mass and Obesity*

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (do inglês, *Glucagon-like Peptide 1*)

GWAS – Estudo de associação genômica (do inglês *Genome-wide Association Study*)

GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (do inglês,  *$\gamma$ -aminobutiric Acid*)

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – Lipoproteína de alta densidade (do inglês, *High Density Lipoprotein*)

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC – Índice de massa corporal

IP - Fosfatos de Inositol (do inglês, *Inositol Phosphates*)

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

*LEP* – Gene Leptina (do inglês, *Leptin*)

*LEPR* – Gene Receptor de Leptina (do inglês, *Leptin Receptor*)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *Low Density Lipoprotein*)

MC4R – Gene *Melanocortin 4 Receptor*

mRNA – RNA mensageiro

NAc – *Nucleum Accumbens*

NPY – Neuropeptídeo Y (do inglês, *Neuropeptide Y*)

NR3C1 - Gene *Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 1*

PAHO – Organização Pan-americana da Saúde (do inglês, *Pan-american Health Organization*)

PC1 - Gene *Prohormone Convertase 1*

PCR – Reação em cadeia da polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*)

PIP2 – *Phosphatidylinositol-bisphosphate*

PKA – Proteína cinase A (do inglês, *Protein Kinase A*)

POMC - Gene *Proopiomelanocortin*

PPARG - Gene *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*

PYY – Peptídeo YY (do inglês, *Peptide YY*)

RCQ – Relação cintura-quadril

RI – Resistência à Insulina

rpm – Rotações por minuto

SM – Síndrome Metabólica

SN – Substância Negra

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismos de Nucleotídeo Único (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGI – Trato Gastrointestinal

VNTR – Número Variável de Repetições em Tandem (do inglês, *Variable Number Tandem Repeat*)

VTA – Área Tegmental Ventral

UCP1 - Gene *Uncoupling Protein 1*

*UCP2 - Gene Uncoupling Protein 2*

*UCP3 - Gene Uncoupling Protein 3*

WHO – Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

## SUMÁRIO

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                           | <b>14</b> |
| 1.1 Tema.....                                       | 16        |
| 1.2 Problema.....                                   | 17        |
| 1.3 Objetivos.....                                  | 17        |
| 1.3.1 Objetivo Geral .....                          | 17        |
| 1.3.2 Objetivos Específicos.....                    | 17        |
| 1.4 Justificativa .....                             | 18        |
| <b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>                   | <b>20</b> |
| 2.1 Obesidade e sobrepeso.....                      | 20        |
| 2.2 Controle da ingestão de alimentos pelo SNC..... | 25        |
| 2.2.1 Via dopaminérgica .....                       | 29        |
| 2.3.4 Gene <i>DRD2</i> .....                        | 32        |
| 2.3.4 Gene <i>ANKK1</i> .....                       | 36        |
| 2.3.5 Gene <i>DRD4</i> .....                        | 39        |
| <b>3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....</b>           | <b>43</b> |
| 3.1 Delineamento do estudo.....                     | 43        |
| 3.1.1 Critérios de Inclusão .....                   | 43        |
| 3.1.2 Critérios de Exclusão .....                   | 43        |
| 3.2 Coleta de dados .....                           | 44        |

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 3.2.1 Anamnese.....                        | 44 |
| 3.2.2 Antropometria .....                  | 44 |
| 3.2.3 Recordatório de 24 horas (R24h)..... | 45 |
| 3.2.4 Coleta de sangue periférico .....    | 46 |
| 3.3 Análise de dados.....                  | 46 |
| 3.3.1 Análises bioquímicas .....           | 46 |
| 3.4.2 Extração de DNA.....                 | 46 |
| 3.3.3 Genotipagem dos polimorfismos .....  | 47 |
| 3.3.4 Análise estatística.....             | 47 |
| 3.4 Questões éticas .....                  | 48 |
| 4 RESULTADOS.....                          | 49 |
| 5 DISCUSSÃO .....                          | 58 |
| 6 CONCLUSÃO .....                          | 62 |
| 6 REFERÊNCIAS.....                         | 63 |
| 7 ANEXOS .....                             | 86 |

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2015) e a Organização Pan-americana da Saúde (PAHO, 2015), a obesidade pode ser caracterizada como uma doença crônica e, como tal, é considerada um problema de saúde pública global, apesar da escassez de alimentos em diversas partes do mundo. Em adição, a maioria dos indivíduos obesos possui múltiplas comorbidades que agravam ainda mais seu estado de saúde. Algumas delas incluem o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a resistência à insulina (RI) e a síndrome metabólica (SM), além de possuírem um risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), acidente vascular cerebral (AVC) e doenças psicológicas e psiquiátricas, que, geralmente, ocorrem devido à humilhação e discriminação associadas à obesidade (MOUSTAFA e FROGUEL, 2013; HOARE et al., 2015; KRZYSZTOSZEK et al., 2015).

Do ponto de vista etiológico, a obesidade é caracterizada como uma doença complexa multifatorial e, clinicamente, é definida pela presença de um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/cm<sup>2</sup> e sobrepeso acima de 25 kg/cm<sup>2</sup>, ambos associados a um acúmulo excessivo e generalizado de gordura. Esta condição parece ser impulsionada por um aumento exagerado do consumo de alimentos, geralmente hipercalóricos, combinados a uma redução da atividade física, o que acarreta em um desequilíbrio energético. Em consequência, há um acúmulo exagerado de lipídeos no interior dos adipócitos, o que leva ao aumento do tecido adiposo (MOUSTAFA e FROGUEL, 2013; MARTINEZ et al., 2014; PAHO, 2015; WHO, 2015).

Devido a sua etiologia complexa, tem sido observada uma variabilidade significativa na susceptibilidade à obesidade entre os indivíduos expostos aos mesmos fatores de risco ambientais. Esta observação sugere que as diferenças

genéticas possuem um papel significativo na variação individual observada no peso corporal e na susceptibilidade à obesidade. As primeiras estratégias para investigar o papel da genética na obesidade consistiram em estudos genéticos clássicos, com famílias, gêmeos e adotados. Os estudos com gêmeos estimam que a herdabilidade deste fenótipo varie entre 40% e 70% (STUNKARD et al., 1990; BELL et al., 2005; ICHIHARA e YAMADA, 2008; HASSELBACH et al., 2010; D'ANGELO e KOIFFMANN, 2012; MOUSTAFA e FROGUEL, 2013). Posteriormente, diversas abordagens foram utilizadas objetivando a identificação dos genes envolvidos, dentre elas, estudos de genes candidatos, estudos de ligação e, mais recentemente, os estudos de varredura genômica (GWAS, do inglês *genome wide association studies*) (ALONSO et al., 2015; DANI; POGGI, 2014; ELBEIN, 1997; HINNEY; VOGEL; HEBEBRAND, 2010; HUANG; HU, 2015; LEVIAN; RUIZ; YANG, 2014; LOOS, 2009; MIN; CHIU; WANG, 2013; PINTO; COMINETTI; DA CRUZ, 2016; POMP; NEHRENBURG; ESTRADA-SMITH, 2008; RAMACHANDRAPPA; FAROOQI, 2011; RISSELADA, [s.d.]; XIA; GRANT, 2013).

Os diversos GWAS já realizados, e as meta-análises de estudos de associação, descrevem diferentes *loci*, ao longo de todo o genoma humano, envolvidos com a obesidade. Dentro eles, destacam-se genes como o *ACDC* (*Adiponectin, C1Q and Collagen Domain Containing*), os receptores adrenérgicos *ADRA2A* (*Adrenergic Receptor Alpha-2A*), *ADRA2B* (*Adrenergic Receptor Alpha-2B*), *ADRB1* (*Adrenergic Receptor Beta-1*), *ADRB2* (*Adrenergic Receptor Beta-2*) e *ADRB3* (*Adrenergic Receptor Beta-3*), o gene da leptina e seu receptor, *LEP* (*Leptin*) e *LEPR* (*Leptin Receptor*), o *NR3C1* (*Nuclear Receptor Subfamily 3, group C, member 1*), o *PPARG* (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*) e genes de proteínas descacopladoras, *UCP1* (*Uncoupling Protein 1*), *UCP2* (*Uncoupling Protein 2*) e *UCP3* (*Uncoupling Protein 3*), entre outros (BELL et al., 2005; LOCKE et al., 2015).

Um conjunto de genes relacionados com a função sináptica e a sinalização do glutamato, em particular, mas também relacionados com a noradrenalina, dopamina e serotonina, também têm sido associados à etiologia da obesidade. Alterações genéticas em genes envolvidos em tais vias de sinalização podem desencadear fenótipos comportamentais característicos e evidenciar que determinados processos biológicos do sistema nervoso central (SNC) possuem participação ativa na regulação

da massa corporal (LOCKE et al., 2015) e na homeostase energética (RAO et al., 2014).

Dentre os sistemas neurais responsáveis pela ingestão dos alimentos, destaca-se a via dopaminérgica mesolímbica que, por ação da dopamina (DA), impulsiona comportamentos gratificantes, como a alimentação (O'RAHILLY, 2009; RAO et al., 2014). Uma vez que a DA modula o comportamento emocional e motivacional, anormalidades em suas vias de sinalização podem desencadear comportamentos patológicos, como a ingestão exagerada de alimentos ou vício em certas substâncias (ARIAS-CARRIÓN et al., 2010; BAIK, 2013).

Contudo, o mecanismo responsável pela modulação da DA que leva a tais comportamentos permanece não elucidado. Uma das hipóteses mais aceitas é que a DA promove a motivação para a obtenção de recompensa, uma vez que a ingestão de alimentos de elevada palatabilidade está associada a uma maior liberação de DA no núcleo estriado. Em indivíduos obesos, há uma menor capacidade de sinalização da DA, bem como uma maior ativação dopaminérgica em resposta a imagens de alimentos, comparativamente aos controles. Isso sugere que obesos possuem uma dificuldade na obtenção da recompensa através da ingestão e uma maior sensibilidade aos estímulos de alimentos (RIBEIRO e SANTOS, 2013).

Sendo assim, a obesidade pode estar intimamente relacionada à capacidade individual de liberação e transporte de DA, em resposta à ingestão de um alimento palatável de alta energia. Em casos nos quais há um comprometimento da função do SNC, geralmente, observa-se um aumento significativo do apetite e uma diminuição considerável da saciedade, além de uma maior procura por carboidratos ou alimentos ricos em açúcar e/ou gordura (LEIBOWITZ, 1990; NARAYANASWAMI et al., 2005; GEIGER et al., 2009; FEIJÓ et al., 2011; MEULE e GEARHARDT, 2014).

### **1.1 Tema**

Avaliação do efeito de polimorfismos em genes do sistema dopaminérgico em parâmetros bioquímicos e antropométricos relacionados à obesidade.



## 1.2 Problema

Polimorfismos nos genes *DRD2* (dopamine receptor D2), *ANKK1* (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1) e *DRD4* (dopamine receptor D4) influenciam os perfis bioquímico e antropométrico na amostra estudada?

## 1.3 Objetivos

A seguir, o objetivo geral e os específicos:

### 1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação de polimorfismos nos genes *DRD2*, *ANKK1* e *DRD4* com parâmetros antropométricos e bioquímicos em uma amostra de 601 indivíduos adultos.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs2283295, no gene *DRD2*, rs1800497, no gene *ANKK1* e 48pb-VNTR, no gene *DRD4* na amostra investigada;
- Verificar se há associação entre os polimorfismos selecionados e os parâmetros antropométricos índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e percentual de gordura corporal (%GC) na amostra estudada;
- Verificar se há associação entre os polimorfismos selecionados e os parâmetros bioquímicos glicemia, colesterol total, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos na amostra estudada;
- Analisar se há interação entre o consumo alimentar de macronutrientes e os polimorfismos selecionados;
- Testar o efeito de possíveis interações gene-gene nos desfechos bioquímicos e de consumo de macronutrientes.

## 1.4 Justificativa

A prevalência da obesidade dobrou desde 1980, e continua aumentando em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No ano de 2014, a WHO estimou que mais de 1,9 bilhão de pessoas, acima dos 18 anos de idade, estivessem acima do peso e, dentre elas, 600 milhões eram, de fato, obesas. Ou seja, isto significa que 13% da população mundial é obesa.

No Brasil, mais especificamente, um levantamento realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre os anos de 2008 e 2009, concluiu que 50,1% da população encontra-se na faixa do sobrepeso e, destes, 12,5% foram classificados como obesos. Ainda, a região Sul lidera esta lista dentre as regiões brasileiras, tanto para pessoas com sobrepeso, quanto obesidade. Segundo dados do levantamento, 56,8% da população gaúcha possui um IMC maior ou igual a 25 kg/cm<sup>2</sup> e 15,9% maior ou igual a 30 kg/cm<sup>2</sup>.

Embora a nutrição seja um fator chave na patogênese e progressão da obesidade, sabe-se também que a presença de alelos de risco, em genes de susceptibilidade, pode agir como um facilitador para o desenvolvimento da doença. Nesse sentido, visto que a DA tem sido associada com o sistema de recompensa alimentar e pode contribuir, em parte, na inibição de apetite e em comportamentos obsessivos e ansiosos, é plausível que polimorfismos genéticos nos sistemas de neurotransmissão dopaminérgica estejam atuando na susceptibilidade ao desenvolvimento da obesidade. De fato, estudos como os de Fuemmeler et al., (2008), Argus-Collins e Fuemmeler, (2011), Michaelides et al. (2012), Hesse et al. (2014) e Stice et al. (2015) descrevem que associações entre polimorfismos em genes envolvidos na via dopaminérgica, podem, inclusive, predizer um aumento de peso e, consequentemente de IMC, no futuro. Além disso, alterações polimórficas em genes da via dopaminérgica já foram associadas com obesidade, adiposidade abdominal e IMC elevado, além do aumento da ingestão de alimentos energéticos (CARR et al., 2013; CHEN et al., 2013; LI et al., 2005; MIRANDA et al., 2015).

Entretanto, ao final de tais estudos, os autores mencionam a grande necessidade de mais estudos acerca do tema para conferir maior fidedignidade aos resultados. De fato, apesar da vasta quantidade de estudos que associam polimorfismos em genes de ambas as vias a maior susceptibilidade de doenças, como

a obesidade, alguns resultados são ainda conflitantes (GIESSEN et al., 2013). Ainda, apesar dos avanços nos estudos de GWAS na identificação de genes e variações genéticas ligadas a doenças ou características complexas, a maioria dos *loci* genéticos descobertos até a data representam apenas uma pequena fração da variação fenotípica total, sendo que a maior parte do componente hereditário de risco permanece não elucidado. Esse fenômeno, conhecido como “herdabilidade perdida”, pode ocorrer devido a interações gene-ambiente que, quando presentes, podem afetar na capacidade de descobrir um *loci* de risco. Isso ocorre uma vez que os GWAS se concentraram na detecção e caracterização de efeitos principais e ainda não exploram totalmente o papel que os fatores ambientais, e as interações gene-gene, desempenham no fenótipo resultante (MURCRAY et al., 2009; CORNELIS et al., 2010; LLEWELLYN et al., 2013; DICK et al., 2015).

Nesse sentido, é importante analisar a relevância de genes da via dopaminérgica em diferentes amostras e diferentes fenótipos e, assim, futuramente, auxiliar as ações práticas e clínicas do controle dessa doença que acomete grande parte da população. Sabendo da importância dos fatores ambientais, como o estilo de vida e alimentação, no desenvolvimento dos fenótipos relacionados com a obesidade, é fundamental analisar os possíveis efeitos das interações gene-ambiente. Por meio de análise da interação entre o consumo alimentar e a presença de determinados polimorfismos genéticos é possível investigar o papel da nutrição em condições de saúde humana e, também, em condições patológicas, permitindo, futuramente, o desenvolvimento de intervenções e prescrições dietéticas mais específicas e individualizadas (MUTCH et al., 2005; FARHUD et al., 2010; SCHUCH et al., 2010; FENECH et al., 2011; PHILLIPS, 2013).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Obesidade e sobrepeso

Fatores como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, ou exposição à fumaça de modo passivo, IMC elevado, inatividade física, consumo de álcool e dietas pobres em frutas e legumes, e ricas em sódio e gorduras saturadas, podem favorecer o desenvolvimento de doenças crônicas e a morte prematura ou incapacidade física. Em adição, doenças crônicas não-transmissíveis, tais como as doenças cardiovasculares (DCV), diabetes *mellitus* (DM), câncer e doenças respiratórias, além de possuírem um impacto negativo direto na saúde física e mental dos indivíduos, apresentam um impacto na economia do país, sendo alvos importantes na política pública de saúde, uma vez que representam quase dois terços das mortes em todo o mundo (RIPPE et al., 1998; THOW et al., 2010; FREGAL et al., 2011; BAUER et al., 2014; KENNEDY et al., 2014; PAHO, 2015; WHO, 2015).

Dentre o grupo de doenças crônicas inclui-se ainda a obesidade que, em muitos indivíduos, é caracterizada pela progressão lenta ao longo da vida adulta, enquanto que, em outros, é caracterizada por períodos de estabilidade de peso ou perda de peso a curto prazo, seguido de recaída. Além disso, a obesidade está fortemente associada a outras doenças crônicas, como DCV, DM, dislipidemias, entre outras, sendo que cada uma destas comorbidades segue um padrão no qual o risco aumenta à medida que o grau de obesidade piora (RIPPE et al., 1998; MUST et al., 1999; THOW et al., 2010; FREGAL et al., 2011; BAUER et al., 2014; KEARNS et al., 2014).

Em 1997, a WHO estabeleceu uma classificação do IMC que, até hoje, permaneceu inalterada. A partir do cálculo do produto do peso, em quilogramas, dividido pela altura, em centímetros ao quadrado, obtém-se o valor de IMC. De acordo com o resultado obtido, classifica-se um indivíduo em uma das categorias descritas na

Tabela 1, a seguir (WHO, 2015). Isso significa que, do ponto de vista clínico e epidemiológico, um indivíduo é classificado como obeso quando possui um valor igual ou acima de 30kg/cm<sup>2</sup>. Já quando o indivíduo possui um IMC igual ou acima de 25kg/cm<sup>2</sup> é classificado como pré-obeso.

**Tabela 1.** Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso ou obesidade de acordo com o IMC

| <b>Classificação</b> | <b>Pontos de corte<br/>(Kg/cm<sup>2</sup>)</b> |
|----------------------|------------------------------------------------|
| Baixo peso           | <18.50                                         |
| Magreza severa       | <16.00                                         |
| Magreza moderada     | 16.00 - 16.99                                  |
| Magreza leve         | 17.00 - 18.49                                  |
| <b>Normal</b>        | <b>18.50 - 24.99</b>                           |
| Sobrepeso            | ≥25.00                                         |
| Pré-obesidade        | 25.00 - 29.99                                  |
| Obesidade            | ≥30.00                                         |
| Obeso classe I       | 30.00 - 34.99                                  |
| Obeso classe II      | 35.00 - 39.99                                  |
| Obeso classe III     | ≥40.00                                         |

Fonte: Adaptado de WHO (1997).

A etiologia clássica da obesidade consiste em um desequilíbrio energético crônico entre a ingestão dietética e padrões de atividade física. Ou seja, é resultado de um desequilíbrio entre consumo e gasto energético e, em resposta, o organismo inicia um processo de depósito de lipídeos nos adipócitos que, ao final, encontram-se hipertrofiados. Entretanto, uma vez que a quantidade de energia se encontra superior à capacidade de armazenamento das células adiposas, tais células iniciam um processo de hiperplasia, no qual há um aumento do número de células. O processo hiperplásico geralmente ocorre apenas na fase embrionária, contudo, fatores genéticos e a dieta contribuem diretamente para a hiperplasia celular na fase extra-uterina e, conseqüentemente, aumento do tecido adiposo, levando ao fenótipo característico do indivíduo obeso (DROLET et al., 2008; FERRANTI e

MOZAFFARIAN, 2008; JO et al., 2009; SUN et al., 2011; LUTZ e WOODS, 2012; FOLLING et al., 2014; ANANTHAPAVAN et al., 2014).

Conforme supracitado, embora o desbalanço energético seja a causa mais comum da obesidade, sua etiologia é extremamente complexa e inclui diversos fatores fisiológicos, ambientais, psicológicos, sociais, econômicos, entre outros, que interagem promovendo vários graus de sobrepeso ou obesidade (GUYENET e SCHWARTZ, 2012; WRIGHT e ARONNE, 2012; WHO, 2015). Dentre esses fatores, variantes genéticas de susceptibilidade vêm sendo amplamente investigadas, e associadas à etiologia da obesidade, por meio de diversas abordagens de estudos.

As primeiras investigações foram realizadas com enfoque de estudos em gêmeos e familiares, bem como estudos em indivíduos ou comunidades expostas aos mesmos fatores de risco ambientais. A partir deles, inferiu-se que a herdabilidade da obesidade varia entre 40% e 70%. Estes achados sugerem que as diferenças genéticas possuem um papel significativo na variação individual observada no peso corporal e, conseqüentemente, da susceptibilidade à obesidade (STUNKARD et al., 1990; HIRSCHHORN et al., 2002; BELL et al., 2005; HASSELBACH et al., 2010; D'ANGELO e KOIFFMANN, 2012; MOUSTAFA e FROGUEL, 2013; LOCKE et al., 2015; SHABANA e HASNAIN, 2015). Posteriormente, diversas abordagens foram utilizadas objetivando a identificação dos genes envolvidos, dentre elas estudos de genes candidatos, estudos de ligação e, finalmente, os estudos de varredura genômica (GWAS, do inglês *genome wide association studies*) (HIRSCHHORN et al., 2002; FALL e INGELSSON, 2014; ANDERSEN e SANDHOLT, 2015; LOCKE et al., 2015; HÄGG et al., 2015; SANDHOLT et al., 2015; SHABANA e HASNAIN, 2015).

Estudos de genes candidatos, como o próprio nome indica, são conduzidos com base em informações já disponíveis sobre a biologia e fisiopatologia da obesidade para criar hipóteses e, assim, identificar os possíveis genes envolvidos. Tais genes candidatos são geralmente identificados a partir de estudos com modelos animais *knockout*. Depois que um gene, um polimorfismo ou mutação no gene em si ou próximo a ele é identificado, são realizados estudos em humanos para verificar sua associação com a obesidade. Contudo, uma vez que essas variantes ou mutações tendem a ser raras, tais estudos necessitam ser realizados em grande escala, a fim de ser possível detectar uma possível associação (HIRSCHHORN et al., 2002; FALL

e INGELSSONN, 2014; ANDERSEN e SANDHOLT, 2015; LLEWELLYN e WARDLE, 2015; LOCKE et al., 2015; HÄGG et al., 2015; SANDHOLT et al., 2015; SHABANA e HASNAIN, 2015). Tal estratégia levou à identificação de diversos genes, como, por exemplo, o gene da leptina (*LEP*) em 1994, cuja função é fundamental na regulação da ingestão de energia e de gasto energético.

Dentre os genes estudados, estão o *FTO* (*Fat Mass and Obesiy*), *POMC* (*Proopiomelanocortin*), *PPARG*, *MC4R* (*Melanocortin 4 receptor*), *PC1* (*Prohormone convertase 1*), *ADRA* e suas subdivisões, e *ADRB*, e suas subdivisões. Tal descoberta foi considerada um marco no campo da genética da obesidade. Inclusive, após a identificação de uma série de variações nos genes *MC4R*, *LEP* e *LEPR*, identificou-se alterações capazes de levar a uma forma de obesidade monogênica (ANDERSEN e SANDHOLT, 2015; LLEWELLYN e WARDLE, 2015; LOCKE et al., 2015; SRIVASTAVAAB et al., 2015).

De fato, estudos como os de Mizuta et al. (2008), com 3.653 indivíduos, demonstraram associações entre polimorfismos nos genes *LEP* (rs7799039 e rs2167270) e *LEPR* (rs1137100, rs1137101, rs8179183, rs3790439) e a preferência por alimentos doces e outros carboidratos e o desenvolvimento da obesidade. Luperini et al. (2015) corroboram os resultados de Mizuta et al. (2008), uma vez que também encontraram associação entre os polimorfismos rs7799039 e rs1137101, dos genes *LEP* e *LEPR*, e o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*, com a obesidade mórbida. Já o estudo de Queiroz et al. (2015), com 403 indivíduos, associou o polimorfismo rs28932472, no gene *POMC*, com maior colesterol LDL e maior risco de excesso de peso e o polimorfismo rs1137101, do gene *LEPR*, foi associado com o LDL mais elevado, bem como alterações nos níveis de insulina. Já Srivastava et al. (2014) concluíram que os polimorfismos rs17782313, no gene *MC4R*, e rs1042571, no gene *POMC*, estavam significativamente associados com indivíduos obesos (IMC  $\geq 30$  kg/cm<sup>2</sup>), quando comparados com indivíduos não-obesos (IMC  $<30$  kg/cm<sup>2</sup>).

Hiao e Lin (2015) investigaram em uma população de 674 indivíduos os efeitos do polimorfismo rs1801282 do gene *PPARG* e identificaram que a presença do alelo de risco pode predizer o risco do desenvolvimento de sobrepeso. Phani et al. (2015) demonstraram que, em uma população de 1036 indivíduos de origem indiana, variantes nos genes *PPARG* (rs1801282) e *FTO* (rs9939609) possuíam associação

com o desenvolvimento de adiposidade e DM2. Lima et al. (2007) estudaram os polimorfismos rs1801252 e rs1801253, do gene *ADRB1*, rs1042711, rs1042713 e rs1042714, do gene *ADRB2*, rs4994, do gene *ADRB3*, e rs1800544 e rs553668, do gene *ADRA2A*, em 235 afro-americanos. Ao final, concluíram que as variantes genéticas presentes nos genes do *ADRB1* estavam associadas à HAS em indivíduos obesos e que indivíduos que possuem variantes de risco no gene *ADRB2* tendem a apresentar concentrações ligeiramente superiores de insulina e eram também mais resistentes à insulina. Por último, associaram também os polimorfismos à menor atividade lipolítica.

Entretanto, os métodos de abordagem para desvendar a variação genética na obesidade foram alterando com o tempo. Atualmente utiliza-se estudos de GWAS e estudos de sequenciamento de última geração. Em comparação com os métodos anteriores, a principal vantagem da abordagem de um GWAS é a desnecessariedade de uma hipótese com base em conhecimentos biológicos prévios. Outra vantagem observada nos estudos de GWAS é que a detecção de uma associação se baseia em desequilíbrio de ligação entre *SNPs* (*single nucleotide polymorphism*), o que reduz o número de *SNPs* necessários para cobrir todo o genoma (FALL e INGELSSON, 2014; ANDERSEN e SANDHOLT, 2015; LLEWELLYN e WARDLE, 2015; LOCKE et al., 2015; HÄGG et al., 2015; SANDHOLT et al., 2015; SHABANA e HASNAIN, 2015).

Em relação à obesidade, estudos de GWAS já identificaram 97 *SNPs* robustamente associados ao IMC, sendo que a aplicação do GWAS, no âmbito da investigação acerca da obesidade, foi iniciada em 2007. Quatro meta-análises de GWAS (WILLER et al., 2009; SPELIOTES et al., 2010; LOCKE et al., 2015; HÄGG et al., 2015), juntamente com o consórcio GIANT (*Genetic Investigation of ANthropometric Traits*), identificaram, até o presente, 101 *loci* relacionados com a obesidade. O GWAS mais recente, realizada por Locke et al. (2015), com um total de mais de 340 mil indivíduos, identificou 56 novos *loci* associados ao IMC. Uma vez que foi constatado que estes *loci* representam 2,7% da variação do IMC, os autores sugerem que 21% da variação no IMC pode ser explicada por variação genética comum. Além disso, concluíram que determinados polimorfismos em genes expressos no hipotálamo possuem relação direta com a regulação da massa corporal.



Diante disso, uma vez que a ingestão de alimentos é controlada pelo hipotálamo, polimorfismos em genes expressos nas regiões hipotalâmicas podem influenciar diretamente no controle da ingestão de alimentos. Ao interferirem na função hipotalâmica, por exemplo, interferem indiretamente em todas as vias relacionadas e podem, assim, contribuir ativamente no desenvolvimento do sobrepeso e obesidade (SCHWARTZ et al., 2000; ANDERSEN e SANDHOLT, 2015; LLEWELLYN e WARDLE, 2015; LOCKE et al., 2015; HÄGG et al., 2015; SANDHOLT et al., 2015; SHABANA e HASNAIN, 2015; ROLLS, 2015).

## **2.2 Controle da ingestão de alimentos pelo SNC**

Para a maioria dos indivíduos, a composição e a quantidade do alimento que ingerimos ao longo de um dia varia consideravelmente. Fatores sociais, período do dia, conveniência e custo são algumas variáveis “não-biológicas” que afetam diretamente a ingestão de energia (SCHWARTZ et al., 2000).

Por outro lado, de maneira intrínseca, a ingestão de alimentos e o gasto energético são fortemente controlados pelo SNC. Uma vez que a ingestão calórica é essencial para a sobrevivência e reprodução dos indivíduos, é necessário possuir um grande número de circuitos neurais responsáveis pelo controle do comportamento alimentar que garantam uma homeostase energética (SCHWARTZ et al., 2000; BERTHOUD, 2006; MORTON et al., 2006; ZHENG et al., 2005; VOLKOW et al., 2011; RUI, 2013).

Os modelos que explicam tal controle sobre a ingestão alimentar propõem dois mecanismos distintos, mas relacionados: a) mecanismos homeostáticos e b) mecanismos hedônicos. O sistema homeostático consiste em um *feedback* negativo, no qual reguladores hormonais são secretados em proporção direta com a quantidade de massa de tecido adiposo. Esse sistema atua em circuitos cerebrais do hipotálamo e do tronco cerebral, estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um balanço energético adequado e assegurando que a quantidade consumida em uma única refeição não exceda o que o corpo pode suportar com segurança (MORTON et al., 2006; ZHENG et al., 2005; NOGUEIRAS et al., 2012; WILLIAMS, 2014).

Durante uma refeição, uma vez que ocorre a distensão gástrica devido a ingestão alimentar, sinais de saciedade como a CCK (*cholecystokinin*), o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e o PYY (*peptide YY*) são gerados e, via nervo vago (X par dos nervos cranianos), atingem o núcleo do trato solitário (NTS) no tronco cerebral. Do NTS fibras aferentes são projetadas para o núcleo arqueado (ARC), onde os sinais de saciedade são integrados aos sinais de adiposidade, como a leptina e a insulina, originados no tecido adiposo e pâncreas, respectivamente. Assim, de acordo com o estímulo que chega ao ARC, neurônios podem secretar substâncias orexígenas, tais como o NPY (*neuropeptide Y*) e o peptídeo relacionado com agouti (AgRP), visando a indução do apetite, ou peptídeos anorexígenos, como o POMC e o CART (*Cocaine and amphetamine-regulated transcript*), objetivando a inibição do apetite (MORTON et al., 2006; COLL et al., 2007; FINLAYSON et al., 2007; VALASSI et al., 2008; EGECIOGLU et al., 2011; VOLKOW et al., 2011; RUI, 2013; YANG et al., 2014).

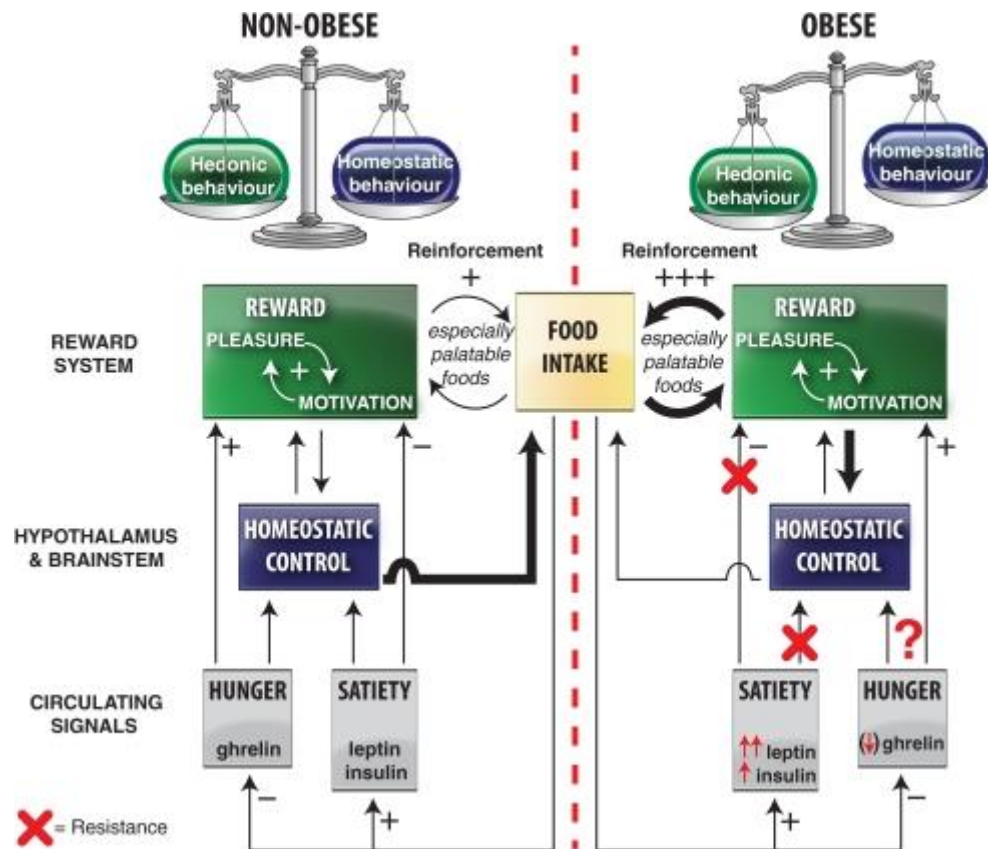
Por outro lado, o sistema hedônico pode ser entendido como um sistema de recompensa cerebral que também desempenha um papel importante na ingestão alimentar, mas que, aparentemente, pouco se sabe sobre sua relação com a manutenção da homeostase energética. Este sistema de recompensa mesolímbico consiste de um centro nervoso no qual diversos mensageiros químicos, incluindo a serotonina (5-HT), o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), a DA e a acetilcolina (ACh), entre outros, atuam em conjunto para estimular a liberação de DA no *Nucleus Accumbens* (NAc) e, conseqüentemente, a sensação de prazer. Além disso, esta via está intimamente relacionada não apenas com o prazer desencadeado por recompensas naturais, como os alimentos, mas também constitui a base neural para os fenômenos relacionados com a adição (MORTON et al., 2006; LOWE e BUTRYN, 2007; EGECIOGLU et al., 2011; NOGUEIRAS et al., 2012; RUI, 2014).

Alimentos altamente palatáveis, e/ou energéticos, modulam os sinais metabólicos da fome e da saciedade e prolongam sua ingestão devido aos seus elevados teores de açúcar e gordura. De uma forma geral, os alimentos pouco saborosos não são consumidos em excesso, enquanto os alimentos de elevada palatibilidade são frequentemente consumidos, mesmo após as necessidades energéticas terem sido atingidas e, uma vez que ativam o sistema de recompensa cerebral, são capazes de aumentar a motivação para a procura ou obtenção desses

alimentos. Isso significa que o prazer obtido por meio da ingestão de tais alimentos torna-se uma motivação poderosa que, em certos indivíduos, pode se sobrepor aos sinais homeostáticos e assim promover o aumento de peso (BERTHOUD, 2006; MORTON et al., 2006; LOWE e BUTRYN, 2007; EGECIOGLU et al., 2011; VOLKOW et al., 2011; RIBEIRO e SANTOS, 2013; ROSENBAUM e LEIBEL, 2014; RUI, 2014).

Segundo Finlayson et al. (2007), Berridge et al. (2009) e Ribeiro e Santos (2013), a recompensa alimentar pode ser dividida em 3 componentes principais: “*liking*” (componente hedônica), “*wanting*” (motivação de incentivo) e “*learning*” (aprendizagem que permite fazer associações e predições). Esses fenômenos podem ser aplicados tanto a recompensas naturais, como alimentos, quanto a reforços artificiais, como drogas. Nesse sentido, verificou-se que indivíduos com excesso de peso têm um aumento do “*wanting*” e da ingestão energética na ausência de fome e, também, uma diminuição do “*liking*” após as refeições. Isso sugere que indivíduos obesos possuem uma dificuldade na obtenção de recompensa, o que os leva a uma procura excessiva pela recompensa alimentar (FIGURA 1).

**Figura 1.** Representação esquemática das interações de entre os sistemas homeostático e hedônico na ingestão alimentar em indivíduos eutróficos e obesos



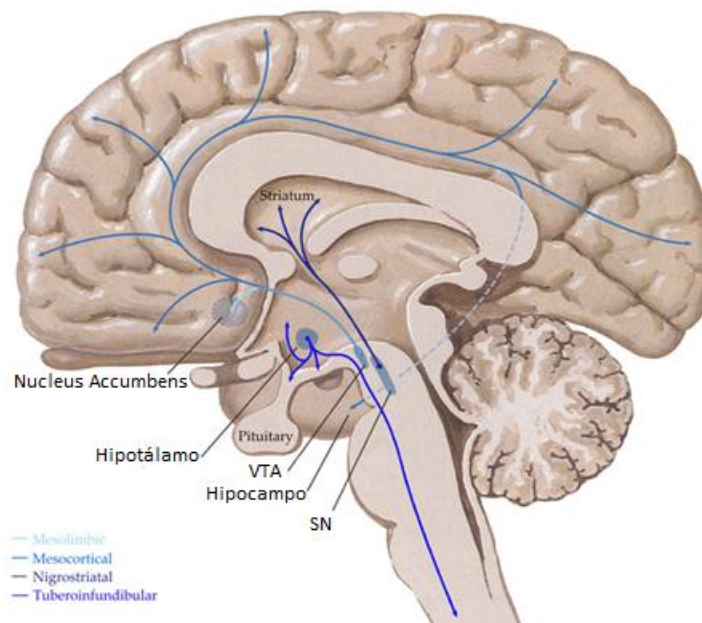
Fonte: Egecioglu et al. (2011).

A capacidade de resistir ao impulso de comer exige o correto funcionamento dos circuitos neuronais, para se opor às respostas condicionadas que predizem uma recompensa em comer a comida que se deseja. Em adição, visto que a via dopaminérgica é a principal envolvida com o sistema de recompensa mesolímbico e está intimamente relacionada com o comportamento e a impulsividade, percebe-se o grande potencial regulatório que esta via possui sobre o comportamento alimentar e que quaisquer fenômenos que interfiram nos processos normais de sinalização podem comprometer o padrão alimentar do indivíduo (MORTON et al., 2006; LOWE e BUTRYN, 2007; EGECIOGLU et al., 2011; NOGUEIRAS et al., 2012; RIBEIRO et al., 2013; RUI, 2014).

### 2.2.1 Via dopaminérgica

A DA é a catecolamina predominante no cérebro e é sintetizada por neurônios mesencefálicos na substância nigra (SN) e na área tegmental ventral (VTA). Células dopaminérgicas são encontradas quase que exclusivamente na SN e na VTA, formando as quatro principais vias dopaminérgicas do cérebro dos mamíferos: a mesolímbica, a mesocortical, a nigroestriatal e as vias tuberoinfundibulares (FIGURA 2) (BAIK, 2013; SCARR et al., 2013; COHEN, 2015).

**Figura 2.** Representação esquemática da via dopaminérgica do SNC



Fonte: Adaptado de Scarr et al. (2013).

Anatomicamente, a via mesolímbica consiste de corpos celulares da VTA, que se projetam para estruturas límbicas, tais como o NAc, o hipocampo e a amígdala, bem como para o córtex pré-frontal medial. Já o sistema mesocortical está intimamente associado com o sistema mesolímbico, ligando o VTA com o córtex frontal cerebral. A via nigroestriatal participa na coordenação motora e é formada por corpos celulares originários da SN do mesencéfalo, que se projetam para o núcleo caudado e putâmen. Finalmente, a via tuberoinfundibular é formada pelos corpos celulares que contêm DA nos núcleos arqueado e periventricular do hipotálamo, que

projetam axônios para a eminência mediana do hipotálamo, onde inibe a secreção de prolactina (MORTON et al., 2006; BAIK, 2013a; BAIK, 2013b; SCARR et al., 2013).

Funcionalmente, o sistema de recompensa mesolímbico é considerado essencial para as funções cognitivas e desempenha um papel importante na memória, na motivação e na resposta emocional. Juntamente com a via mesocortical, desempenham um papel crucial em comportamentos e motivação relacionados com a recompensa (MORTON et al., 2006; SCHULTZ, 2013; CARLIER et al., 2015; MEDIC et al., 2014; REICHELT et al., 2015). Outras áreas envolvidas em processos de recompensa incluem o estriato ventral, o córtex orbitofrontal, o córtex cingulado anterior e o *pallidum* ventral. Adicionalmente, a amígdala, o hipocampo e outras estruturas específicas do tronco cerebral constituem componentes importantes do circuito de recompensa cerebral. Entretanto, apesar de várias zonas cerebrais constituírem parte desse circuito, o NAc, a VTA e os neurônios dopaminérgicos parecem ser as “zonas chave” da recompensa (MORTON et al., 2006; SCHULTZ, 2013; GUGUSHEFF et al., 2015; REICHELT et al., 2015).

O papel exato da DA na recompensa alimentar tem sido alvo de grande debate. Até o momento, sabe-se que a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade está associada à liberação de DA no núcleo estriado dorsal, e o nível de DA liberada relaciona-se com o nível de prazer obtido por meio da ingestão de alimentos (SCHULTZ, 2013; CARLIER et al., 2015; KEIFLIN e JANAK, 2015; REICHELT et al., 2015). Portanto, acredita-se que na obesidade exista uma menor capacidade de sinalização da DA. Estudos de neuroimagem sugerem que indivíduos obesos apresentam uma disponibilidade de receptores da DA inferior à de indivíduos eutróficos, bem como uma menor ativação da DA na região estriada, em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade (WANG et al., 2001; EGECIOGLU et al., 2011; BAIK, 2013a; BAIK, 2013b; SCARR et al., 2013; YOKUMA et al., 2015).

Amplamente distribuídos pelo SNC, receptores de DA (DARs) pertencem ao grupo de receptores acoplados à proteína G. Em mamíferos, existem cinco subtipos de DARs, divididos em duas famílias de acordo com a sua estrutura e na resposta biológica. Na família de receptores D1-*like* incluem-se os DARs D1 e D5, enquanto que os DARs da família D2-*like* consistem em D2, D3 e D4 (SCARR et al., 2013; RANGEL-BARAJAS et al., 2015).

Tipicamente, os DARs D1-like são acoplados positivamente a adenilil-ciclase e induzem a acumulação de AMPc (*cyclic adenosine monophosphate*) intracelular e a ativação da PKA (*protein kinase A*). Esta família de receptores é amplamente expressa no cérebro, sendo que a maior parte se encontra no núcleo estriado, putâmen, NAc e SN. Além disso, desempenham um papel importante na atividade motora, sistemas de recompensa, aprendizado e memória (MISSALE et al., 1998; BEAULIEU e GAINETDINOV, 2011; RANGEL-BARAJAS et al., 2015).

Por outro lado, os DARs D2-like estão negativamente acoplados à adenil-ciclase e, como resultado, reduzem a acumulação de AMPc intracelular e, consequentemente, de PKA. Ou seja, a ativação desta família de receptores leva tanto à inibição da atividade da adenil-ciclase, como também à inibição da PKA. Os DARs D2-like, conforme supracitado, consistem em DRD2, DRD3 e DRD4, sendo que os DRD2 partilham 75% de homologia nas regiões transmembranares com DRD3 e 53% de homologia com DRD4. Ainda, são principalmente expressos na região estriada, *pallidum*, NAc, amígdala, córtex cerebral, hipocampo e na glândula pituitária e desempenham papel importante na ansiedade, depressão e abuso de drogas (MISSALE et al., 1998; BEAULIEU e GAINETDINOV, 2011; RANGEL-BARAJAS et al., 2015).

Estudos utilizando PET (*Positron Emission Tomography*), como os de Guo et al. (2014) e Rominger et al. (2012), demonstraram que indivíduos obesos possuem alterações nos receptores dopaminérgicos que levam à hiperfagia e, consequentemente, à obesidade. Já um estudo de fMR (*functional Magnetic Ressonance*), como o de Stice et al. (2008), demonstrou que indivíduos obesos apresentam maior ativação dopaminérgica em resposta a imagens de alimentos, comparativamente a controles eutróficos. Estes dados sugerem que na obesidade há uma dificuldade na obtenção da recompensa, por meio da ingestão, e uma maior sensibilidade aos estímulos de alimentos. De fato, um estudo realizado por Stice et al. (2010) concluiu que as mulheres que aumentaram de peso nos últimos seis meses, do referido estudo, mostraram uma redução na resposta dopaminérgica em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade, em comparação com mulheres com um peso mais estável.

Existem ainda evidências de que a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade leva a uma atenuação na sinalização da DA. Em ratos, a ingestão frequente de alimentos ricos em açúcar e em gordura leva a uma diminuição dos DRD2 pós-sinápticos, bem como a uma diminuição da sua sensibilidade e da sensibilidade à recompensa (KELLEY et al., 2003; YAZDI et al., 2015).

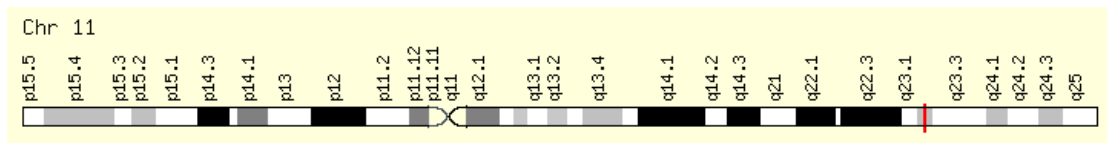
A via dopaminérgica mesolímbica medeia as recompensas naturais e não naturais. Este sistema de recompensa é composto de três partes: os receptores de dopamina, transportadores e alvos enzimáticos. Por meio de ligação da DA com seus respectivos receptores, os impulsos naturais são reforçados, geralmente pela alimentação e a reprodução, enquanto que as recompensas não naturais envolvem a satisfação dos prazeres aprendidos ou adquiridos, como os derivados de drogas, álcool, jogos de azar e outros comportamentos de risco (WONG et al., 2000; BAIK, 2013a; BAIK, 2013b; BLUM et al., 2013; MA et al., 2015).

#### **2.3.4 Gene *DRD2***

Conforme já abordado anteriormente, a DA é o principal componente do sistema de recompensa cerebral e, portanto, é necessário que sua liberação seja corretamente modulada (GANTZ et al., 2015). Dentre os receptores da DA, o receptor D2 possui um papel em destaque, uma vez que atua por *feedback* negativo, como o principal autoregulador de liberação de DA no sistema dopaminérgico, embora possua efeitos pós-sinápticos importantes (L'HIRONDEL et al., 1998; FORD, 2014). Devido a sua inquestionável importância, é um dos mais estudados e associados ao comportamento patológico. O gene responsável pela síntese desse receptor (*DRD2*) é composto por oito éxons e sete íntrons e está localizado no braço longo do cromossomo 11, na posição 11q23.2. Além disso, possui 66 kpb e é responsável pela síntese de uma proteína de 443 aminoácidos (FIGURA 3).



**Figura 3.** Localização do gene *DRD2* no cromossomo 11



Fonte: GeneCards (2015)

Uma vez que o receptor de dopamina D2 é uma parte vital do sistema de recompensa dopaminérgico e principal modulador de respostas DA-dependentes, variantes no gene *DRD2*, especialmente aquelas funcionais, representam candidatos para estudos genéticos sobre dependência de substâncias e outros transtornos psiquiátricos. O gene *DRD2* possui diversos polimorfismos capazes de influenciar a quantidade e funcionalidade de receptores na membrana da célula pós-sináptica, o que implica diretamente na predisposição dos indivíduos a buscarem qualquer substância ou comportamento que estimula o sistema dopaminérgico (BAIK, 2013a; BAIK, 2013b BLUM et al., 2013) e, conseqüentemente, têm uma maior predisposição para o ganho de peso no futuro (STICE et al., 2015).

Corroborando com esse raciocínio, uma revisão sistemática realizada por Gluskin e Mickey (2016) identificou 19 variantes genéticas em 11 genes diferentes que poderiam influenciar na disponibilidade e funcionalidade de receptores D2. Dentre eles, encontrou-se variações importantes no gene *DRD2* propriamente dito, como os SNP rs1079597<sup>1</sup> e rs6477<sup>2</sup>, por exemplo, e em outros genes relacionados, como o extensivamente estudado TaqIA (rs1800497) localizado no gene *ANKK1*. Contudo, um polimorfismo em especial, o rs228265, está sendo investigado devido a sua influência sobre a transcrição de mRNA de dois importantes subtipos moleculares de receptores D2.

<sup>1</sup> Polimorfismo também conhecido como TaqIB, no qual indivíduos portadores da variação B1 possuem menos receptores D2 e já foi associado a esquizofrenia, transtorno bipolar (LAFUENTE et al., 2008), dependência de álcool (MARTIZ et al., 2015) e heroína (VERECZKEI et al., 2013), dentre outros.

<sup>2</sup> SNP conhecido como C957T, no qual receptores D2 em indivíduos portadores do alelo T possuem menor afinidade com a DA e foram associados com maior risco de desenvolvimento de transtornos psicóticos (RAMSAY et al., 2015), consumo exagerado de alimentos e obesidade (DAVIS et al., 2012), transtorno depressivo maior (HE et al., 2013) e esquizofrenia (FAN et al., 2010), por exemplo.

Os receptores D2 são expressos no cérebro humano sob duas principais isoformas: D2 longo (D2L) e D2 curto (D2S). As duas isoformas são resultado de um *splicing* alternativo no éxon 6 do gene *DRD2*, sendo que D2L difere de D2S pela presença de 29 aminoácidos adicionais no interior do terceiro *loop* intracelular (DAL TORO et al., 1989; GIROS et al., 1989; KHAN et al., 1998; USIELLO et al., 2000).

Este *splicing* alternativo resulta em duas moléculas que possuem diferenças estruturais necessárias para a correta sinalização da DA e sua interação com os demais sistemas cerebrais. Estudos com ratos identificaram que cada subtipo apresenta funções fisiológicas diferentes e respondem de formas distintas ao tratamento farmacológico e ao uso de substâncias psicoativas (MONTMAYEUR et al., 1991; L'HIRONDEL et al., 1998; USIELLO et al., 2000; XU et al., 2002; NEVE et al., 2013; GANTZ et al., 2015).

Nesse sentido, Usiello et al. (2000) objetivaram identificar o local de expressão de cada isoforma e se os dois subtipos atuavam sinergicamente ou se possuíam atividades independentes e/ou antagonistas. Para tanto, foram utilizados ratos transgênicos que não expressavam o subtipo D2L (D2L<sup>-/-</sup>). Ao final do estudo, concluiu-se que cada subtipo apresentava um papel diferente e que, provavelmente, possuíam funções antagonistas *in vivo*. Identificou-se que D2S é expresso principalmente em células pré-sinápticas e que, dessa forma, atua como um “autoreceptor” e que a nível pós-sináptico modula negativamente respostas DR1-dependentes. Em contraste, a forma longa D2L ocorre principalmente em células pós-sinápticas e que atua de forma cooperativa/sinérgica com respostas DR1-dependentes.

Ainda, para alguns autores, as modificações estruturais entre D2L e D2S resultantes do *splicing* alternativo influenciam na afinidade dos receptores com a proteína G (SIDHU e NIZNIK, 2000; GAZI et al., 2003; LIU et al., 2006; FORD, 2014). De forma geral, conforme explorado anteriormente, o receptor DRD2 é um receptor D2-like e, portanto, ambas as isoformas ao interagirem com a proteína G inibem a atividade da adenil-ciclase e diminuem os níveis de AMPc intracelular. Entretanto, segundo Montmayeur et al. (1993) a inserção dos 29 aminoácidos que ocorre na forma longa (D2L) confere uma especificidade diferente com a subunidade  $\alpha$  da proteína G. Ou seja, a forma longa requer especificamente a subunidade  $\alpha_{12}$  da proteína G para

inibir efetivamente a adenil-ciclase e a forma curta parece apresentar uma afinidade maior com a subunidade  $\alpha_0$  (NICKOLLS e STRANGE, 2003). Ainda, esse polimorfismo parece exercer efeitos sobre a formação de heterodímeros com o receptor DRD4 (que será retomada no próximo subcapítulo), na interação com o receptor DRD1, na modulação de glutamato e GABA e, inclusive, na resposta ao tratamento farmacológico com antipsicóticos (GIROS et al., 1989; KHAN et al., 1998; USIELLO et al., 2000; XU et al., 2002; CENTONZE et al., 2004; XIAO et al., 2014).

Estudos vêm associando a presença do alelo T do rs2283265 principalmente com a diminuição da expressão de mRNA de D2S, responsáveis especialmente pela auto-regulação da liberação de DA, embora seus efeitos sobre o D2L não sejam bem conhecidos (ZHANG et al., 2007; MOYER et al., 2011). Conforme supracitado, cada subtipo possui funções específicas e variações genéticas que perturbem a correta proporção entre D2S e D2L podem resultar em maior propensão a adquirir dependência de substâncias, diferenças no funcionamento cerebral ou ainda, transtornos psiquiátricos, conforme ilustrado na Tabela 2:

**Tabela 2.** Estudos de associação entre o polimorfismo rs2283265 e transtornos psiquiátricos

| <b>Amostra</b>                                                           | <b>Fenótipo avaliado</b> | <b>Resultados</b>                                                                                                        | <b>Referência</b>     |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 119 casos (usuários pesados de cocaína) e 95 controles                   | Uso de cocaína           | Portadores do alelo T possuem maior tendência ao abuso e overdose de cocaína em caucasianos mas não em afrodescendentes. | Moyer et al., 2011    |
| 126 casos (mortes ocasionadas por intoxicação de cocaína) e 99 controles | Uso letal de cocaína     | Alelo T confere maior risco para intoxicação fatal por cocaína                                                           | Sullivan et al., 2013 |

---

|                |       |             |    |                          |                  |
|----------------|-------|-------------|----|--------------------------|------------------|
| 220            | casos | Abuso       | de | Alelo T está associado a | Al-Eitan et al., |
| (indivíduos    |       | substâncias |    | maior probabilidade de   | 2012             |
| diagnosticados |       | psicoativas |    | desenvolvimento de       |                  |
| com Transtorno |       |             |    | TUSP                     |                  |
| por Uso de     |       |             |    |                          |                  |
| Substâncias    |       |             |    |                          |                  |
| Psicoativas    |       |             |    |                          |                  |
| [TUSP]) e 240  |       |             |    |                          |                  |
| controles      |       |             |    |                          |                  |

---

Fonte: Da autora, 2015.

### 2.3.4 Gene *ANKK1*

Por meio de ligação da DA com seus respectivos receptores, os impulsos naturais são reforçados, geralmente pela alimentação e a reprodução, enquanto que as recompensas não naturais envolvem a satisfação dos prazeres aprendidos ou adquiridos, como os derivados de drogas, álcool, jogos de azar e outros comportamentos de risco (WONG et al., 2000; BAIK, 2013a; BAIK, 2013b; BLUM et al., 2013; MA et al., 2015).

Um dos polimorfismos mais associado a comportamentos patológicos é o Taq1A (rs1800497). O polimorfismo Taq1A resulta em três genótipos, A1/A1, A1/A2, e A2/A2, sendo que indivíduos com genótipo A1/A1 ou A1/A2 têm 30-40% menos receptores D2 no corpo estriado, em comparação com indivíduos com o genótipo A2/A2. Os alelos são designados por A2 (citosina) e A1 (timina), sendo que a substituição da citosina pela timina na região 32806 pb resulta na troca de glutamato por lisina (713Glu/Lys) e afeta a especificidade da ligação ao substrato (STICE et al., 2010; KAZANTSEVA et al., 2011; DENG et al., 2015).

Este polimorfismo estava originalmente associado ao gene *DRD2*, localizado na região 3'-UTR. Entretanto, verificou-se posteriormente que, na verdade, localiza-se no éxon 8 do gene *ANKK1* (*ankyrin repeat and kinase domain containing 1*), adjacente ao *DRD2* no cromossomo 11 (FIGURA 4) (DENG et al., 2015; MA et al., 2015).



alimentos justificam o estudo do possível papel de TaqIA em transtornos alimentares, como a obesidade. Noble (1994) relatou a primeira associação entre o alelo A1 e início da obesidade, e preferência por carboidratos, em indivíduos obesos. Além de Noble (1994), diversos outros estudos foram publicados demonstrando a associação entre o alelo de risco A1 e seu desfecho sobre o peso ou IMC da amostra (TABELA 3).

**Tabela 3.** Estudos com o polimorfismo rs1800497 e fenótipos de obesidade

| <b>Amostra</b>                       | <b>Fenótipo avaliado</b>            | <b>Resultados</b>                                                                                      | <b>Referência</b>           |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 40 obesos                            | Obesidade e abuso de substâncias    | O alelo A1 estava presente em 52,5% dos indivíduos obesos em comparação com não-obesos                 | Blum et al., 1996           |
| 122 obesos/sobrepeso e 30 não-obesos | Percentual de gordura corporal      | Alelo A1 presente em 67% dos indivíduos obesos ou com sobrepeso contra apenas 3,3% no grupo controle   | Chen et al., 2012           |
| 73 obesos                            | Perfil lipídico e obesidade         | Alelo A1 presente em 45,2% dos indivíduos obesos                                                       | Noble et al., 1998          |
| 88 fumantes                          | Ingestão de calorias diárias        | Portadores do alelo A1 consomem em média 130 kcal a mais em comparação ao grupo controle               | Epstein et al., 2004        |
| 448 adolescentes                     | Obesidade e implicações metabólicas | Alelo A1 mostrou associação com a circunferência da cintura de indivíduos com sobrepeso                | Durán-Gonzales et al., 2011 |
| 153 adolescentes                     | Ganho de peso futuro                | A presença do alelo A1 implica em maior ganho de peso e aumenta a chance de hiperfagia em adolescentes | Slice et al., 2015          |

|                     |                                           |                                                                                                                                                                          |                        |
|---------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 93 diabéticos (DM2) | DM2 e obesidade                           | Participantes que possuíam alelo A1 possuíam maior IMC e ingeriam mais alimentos ricos em lipídeos, gordura saturada e colesterol em comparação a portadores do alelo A2 | Barnard et al., 2009   |
| 44 adolescentes     | Predição de aumento de IMC futuro         | Menor ativação do córtex pré-frontal ao imaginar alimentar-se de alimentos palatáveis, em comparação com não-portadores do alelo A1                                      | Slice et al., 2010     |
| 80 adultos          | IMC, hiperfagia e “ <i>food craving</i> ” | Associação significativa entre IMC, obesidade severa e presença do alelo A1.                                                                                             | Carpenter et al., 2013 |
| 202 obesos          | Obesidade e manutenção da perda de peso   | Participantes portadores do alelo A1 demonstraram maior dificuldade em manter a perda de peso mesmo durante um programa para redução de peso.                            | Winkler et al., 2012   |

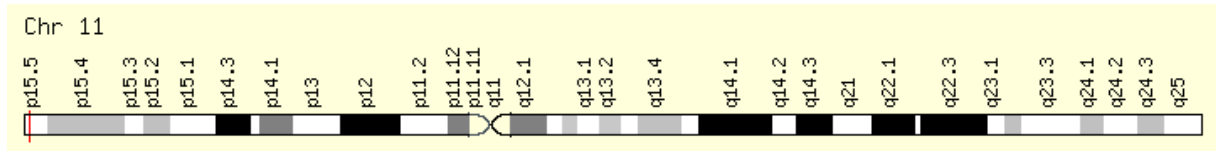
Fonte: Da autora (2015).

### 2.3.5 Gene *DRD4*

Outro gene que origina os receptores de dopamina é o *DRD4*, que codifica o receptor D4, o qual é altamente expresso no córtex pré-frontal e outras regiões do cérebro envolvidas nos circuitos de recompensa que medeiam as propriedades de reforço de alimentos, tais como o hipocampo, a amígdala e hipotálamo. De maneira semelhante ao *DRD2*, o receptor D4 é um dos representantes da família de receptores *D2-like* e possui influência no comportamento motivacional e no sistema de recompensa (McGEARY, 2009; STICE et al., 2010; AGUIRRE-SAMUDIO et al., 2014).

O gene *DRD4* localiza-se no braço curto do cromossomo 11, na posição 11p15.5 e possui 3414 pb (FIGURA 5).

**Figura 5.** Localização do gene *DRD4* no cromossomo 11



Fonte: GeneCards (2015).

O gene *DRD4* codifica um receptor acoplado a proteína G com sete domínios transmembrana que responde à DA endógena e inibe o segundo mensageiro adenilciclase. Entretanto, o *DRD4* é um gene altamente polimórfico, o que pode levar a diferentes desfechos, principalmente no comportamento individual (OAK et al., 2000; LEVITAN et al., 2004; MUNAFÒ et al., 2008; McGEARY, 2009; STICE et al., 2010; AGUIRRE-SAMUDIO et al., 2014). Particularmente no éxon 3, encontra-se um polimorfismo do tipo VNTR no qual uma sequência de 48 pb (16 aminoácidos) podem ser repetidos de duas à 11 vezes, sendo que duas (2R), quatro (4R) ou sete repetições (7R) representam os alelos mais comuns. Na literatura, os indivíduos podem ser ainda agrupados como portadores da variação "*short*" ou portadores da variação "*long*", sendo que a categoria de "*short*" é definida como 6 ou menos repetições e "*long*", com 7 ou mais repetições (OAK et al., 2000; McGEARY, 2009). A Tabela 4 apresenta alguns estudos que avaliaram o polimorfismo no éxon 3 do gene em fenótipos de obesidade.



**Tabela 4.** Estudos realizados com o polimorfismo do éxon 3 do gene *DRD4* e obesidade

| <b>Amostra</b>  | <b>Fenótipo avaliado</b>                                   | <b>Resultados</b>                                                                                                           | <b>Referência</b>     |
|-----------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 359 crianças    | Ingestão alimentar e estado nutricional                    | Portadores do alelo 7R possuem maior tendência ao aumento de peso e maior consumo de alimentos palatáveis                   | Fontana et al., 2015  |
| 150 crianças    | Ingestão calórica e preferências alimentares               | Indivíduos com o alelo 7R consumiram maior quantidade de sorvete e menor quantidade de vegetais, ovos e alimentos integrais | Silveira et al., 2014 |
| 506 mulheres    | Valores de IMC                                             | A presença do alelo 7R foi associada a um número elevado de IMC                                                             | Sikora et al., 2013   |
| 115 obesos      | Risco de obesidade                                         | Indivíduos com o alelo de 7R possuem maior risco de obesidade                                                               | Poston et al., 1998   |
| 2600 indivíduos | IMC                                                        | Portadores do alelo de risco (7R) possuem maior valor de IMC                                                                | Guo et al., 2007      |
| 102 crianças    | Aumento de peso associado ao tratamento com antipsicóticos | Aumento de peso maior em indivíduos com pelo menos um alelo 7R                                                              | Popp et al., 2009     |

Fonte: Da autora (2015).

Os estudos sugerem que indivíduos que possuem pelo menos um alelo 7R, do polimorfismo no éxon 3 do *DRD4*, possuem menor quantidade e afinidade dos receptores dopaminérgicos e, conseqüentemente, transmitem sinais intracelulares mais fracos, em comparação com outros alelos. Além disso, esta variante tem sido associada a menor formação de AMPc, em comparação com seis repetições ou

menos. Ainda, o alelo 7R tem sido associado a uma resposta mais fraca a drogas estimulantes da DA e menor liberação de DA nas regiões do caudado e ventral do NAc, após o uso do cigarro (OAK et al., 2000; McGEARY, 2009; GONZALES et al., 2012; BOROTO-ESCUELA et al., 2013).

No entanto, outro fator que possui influência direta sobre os efeitos da DA é a formação de heterodímeros entre os receptores D2 e D4. Um heterodímero é definido como um complexo macromolecular constituído por, pelo menos, duas unidades funcionais do receptor, com propriedades bioquímicas diferentes daquelas propriedades individuais (FERRE et al., 2009; BOROTO-ESCUELA et al., 2011; GONZALES et al., 2012; BOROTO-ESCUELA et al., 2013). Boroto-Escuela et al. (2011) demonstraram, por imunoprecipitação, que os DRD2, em sua forma longa, são capazes de formar heterodímeros com as três variantes mais comuns de receptores DRD4, ou seja, 2R, 4R e 7R. Entretanto, perceberam que com a variação 7R, havia uma menor afinidade entre os receptores e, portanto, uma menor capacidade de heterodimerização. Já Gonzales et al. (2012) demonstraram a formação de heterodímeros entre DRD2, na isoforma curta, e variantes 2R e 4R, mas não com 7R, e que tal associação entre DRD2S potencializa a ação do DRD4. Esses achados reforçam a importância da investigação conjunta dos polimorfismos nos genes *DRD2* e *DRD4*.

### **3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Este estudo é uma pesquisa do tipo quantitativa, de natureza descritiva e transversal (CHEMIN, 2015). Os dados utilizados estão vinculados ao projeto de pesquisa intitulado “Aspectos moleculares, ambientais e biomarcadores proteicos das doenças multifatoriais”, sob coordenação da professora Dr<sup>a</sup> Verônica Contini.

##### **3.1.1 Critérios de Inclusão**

Indivíduos adultos, de ambos os gêneros, entre 18 e 60 anos, que possuíam vínculo com a Instituição (professores, alunos e funcionários).

##### **3.1.2 Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão foram as seguintes condições auto relatadas: presença de nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infecto-contagiosa, doença renal, doença adrenal, gravidez, câncer e doença mental que impedisse a compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

## 3.2 Coleta de dados

### 3.2.1 Anamnese

Os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE e foram submetidos a uma anamnese, que incluiu dados demográficos, dados antropométricos, recordatório alimentar de 24 horas, histórico clínico, consumo de álcool e tabaco e prática de atividades físicas. Ao final da consulta, a pressão arterial de cada participante foi aferida, em triplicata, e a média dos valores registrada em sua respectiva ficha de anamnese. O modelo de anamnese utilizado segue o modelo padrão do Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES (ANEXO B) e os dados são coletados por profissionais treinados.

Em um segundo encontro, agendado previamente, foram realizadas as coletas das amostras sangue, para análises bioquímicas e moleculares, o exame de bioimpedância e um segundo recordatório alimentar. Todas estas etapas serão melhor detalhadas a seguir.

### 3.2.2 Antropometria

Para a avaliação antropométrica dos participantes foram analisadas as seguintes características:

**a) Peso:** a aferição do peso foi determinada por uma balança de precisão da marca Welmy, número de série 66230, modelo R-110, posicionada sobre uma superfície plana. O paciente foi posicionado na balança de forma que permanecesse ereto, descalço e com os pés unidos (WHO, 2015).

**b) Altura:** foi utilizado um estadiômetro da marca Wiso, fixado em uma parede. O voluntário foi instruído a remover o calçado e qualquer adorno na cabeça, permanecer encostado na parede com as pernas unidas, calcanhares tocando na parede, joelhos estendidos, braços ao longo do corpo e cabeça ereta (WHO, 2015).

**c) Índice de Massa Corporal (IMC):** foi realizado um cálculo dividindo-se o peso, em quilogramas, pela altura, em centímetros ao quadrado, o qual resultou em um valor expresso em  $\text{kg}/\text{cm}^2$ .

**d) Circunferência de cintura:** foi determinada por uma fita métrica inelástica (marca *Cescorf*), em centímetros, a circunferência na porção mais estreita do tronco, abaixo do último par de costelas e acima da crista ilíaca ao final de uma expiração normal. Foi solicitado ao paciente que permanecesse com os pés unidos, peso distribuído entre os dois pés e braços relaxados ao longo do corpo (WHO, 2015).

**e) Circunferência de quadril:** esta foi mensurada na maior porção do quadril com o auxílio de uma fita métrica, marca *Cescorf*. O paciente permaneceu com os pés unidos e braços estendidos ao longo do corpo (WHO, 2015).

**f) Relação cintura-quadril (RCQ):** este dado foi obtido pela divisão do valor obtido de circunferência da cintura pelo valor da circunferência do quadril.

**g) Bioimpedância:** método utilizado como técnica de medida de massa corporal, de volume líquido e de volume de gordura corporal. A análise corporal foi feita pelo equipamento *Biodinamics Conmed*, utilizando-se cabos conectados a eletrodos fixados na mão e no pé direito do avaliado. Os participantes são orientados a estar em jejum de quatro horas, bexiga vazia e, para as mulheres, não estar no período pré-menstrual. São ainda recomendados inatividade física e abstinência de cafeína no dia anterior, não ingerir bebidas alcoólicas nos dois dias anteriores e suspender o uso de medicamento diuréticos uma semana antes do teste.

### 3.2.3 Recordatório de 24 horas (R24h)

O R24h, coletado durante a anamnese dos participantes, consiste no registro alimentar das últimas 24 horas. Nele estão presentes informações acerca da ingestão de todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à entrevista. Além do tipo de alimento e líquido consumidos, é solicitado aos pacientes que especifiquem detalhadamente o tamanho ou volume dos itens consumidos, podendo ser registrado em medidas caseiras (uma colher de sopa, por exemplo) ou unidades específicas (uma fatia, um pacote, por exemplo).

O consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes é calculado através do *software Dietwin Profissional 2008*. O consumo de proteínas, carboidratos e gorduras é calculado em percentual do consumo de energia total.

### **3.2.4 Coleta de sangue periférico**

Foram coletados aproximadamente 10 mL de sangue por punção venosa. Deste volume, 4 mL foram transferidos para um tubo estéril contendo EDTA, para a extração de DNA genômico. Os 6 mL restantes foram armazenados em um tubo estéril sem nenhum anticoagulante, para a realização das análises bioquímicas. A coleta é realizada por pesquisadores capacitados e vinculados ao projeto de pesquisa.

## **3.3 Análise de dados**

### **3.3.1 Análises bioquímicas**

Os níveis séricos de colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e glicose das amostras foram determinados utilizando *kits* comerciais da marca BioClin®. As dosagens foram realizadas na automação de bioquímica BS-120 da Mindray®, no Laboratório de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIVATES. O controle de qualidade foi realizado utilizando controles comerciais normais e patológicos da marca BioClin®. Os pacientes estavam em jejum de 12 horas. Os valores de colesterol LDL foram determinados por meio da equação de Friedewald ( $LDL = CT - [HDL - C] - [TG/5]$ ).

### **3.4.2 Extração de DNA**

A extração de DNA foi realizada pelo método de *salting out*, por meio de uma adaptação do protocolo descrito por Lahiri e Nurnberger (1991), no Laboratório de Biotecnologia do Centro Universitário UNIVATES. Após a extração, as amostras foram quantificadas utilizando espectrofotometria de densidade óptica, no aparelho L-

Quant®, para obter a quantidade de DNA, em ng/μL. Posteriormente, as amostras foram diluídas para uma concentração final de 20ng/μL de DNA.

### 3.3.3 Genotipagem dos polimorfismos

As genotipagens dos polimorfismos do tipo SNP, o rs2283265 no gene *DRD2*, e o rs1800497 no gene *ANKK1* foram realizadas por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), por meio do sistema de discriminação alélica *Taqman*®, em um aparelho *StepOne Real Time PCR System (Applied Biosystems)*, disponível no laboratório de Biologia Molecular do Centro Universitário UNIVATES, de acordo com o protocolo do fabricante.

O polimorfismo do tipo VNTR, o 48-pb-VNTR, no gene *DRD4*, foi amplificado pela técnica de PCR convencional, com *primers* e condições específicas, com protocolos adaptados de Licher et al. (1993). Após a amplificação, os fragmentos dos produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose em uma concentração de 3,5% e, de acordo com os tamanhos dos fragmentos, foram determinados os alelos presentes em cada amostra.

### 3.3.4 Análise estatística

Todos os dados clínicos dos indivíduos foram tabulados no *software SPSS (Statistical Package for Social Sciences)*, versão 21.0, e as genotipagens foram posteriormente tabuladas para realização das análises estatísticas, sendo adotado como nível de significância  $p < 0,05$ . As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o equilíbrio de Hardy-Weinberg, para as frequências genotípicas, foi testado pelo teste do qui-quadrado de Pearson. A influência dos polimorfismos em variáveis clínicas contínuas, com distribuição normal, foi investigada por ANOVA e, em variáveis sem distribuição normal, pelo método não-paramétrico correspondente (Kruskal-Wallis). A associação dos polimorfismos com as variáveis categóricas foi testada pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou por regressão logística binária.

### **3.4 Questões éticas**

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univates (COEP/UNIVATES). Foram respeitadas as exigências propostas pela Resolução CNS 466/12.

Anteriormente à entrevista e coleta de sangue periférico, os participantes foram informados acerca de todos os procedimentos a serem realizados. Os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE.

Este estudo não ofereceu riscos ou custos aos pacientes e os dados obtidos pelos questionários, bem como os termos de consentimento, serão mantidos em sigilo, sob responsabilidade da coordenadora e demais participantes da pesquisa.



## 4 RESULTADOS

Dentre os 601 participantes incluídos no presente estudo, a média de idade observada foi de 25,4 anos, sendo 74,2% da amostra pertencente ao sexo feminino. A descrição das variáveis analisadas em relação às características clínicas e laboratoriais da amostra está apresentada na tabela a seguir (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características clínicas dos participantes

|                                           |              | <i>n</i> |
|-------------------------------------------|--------------|----------|
| Idade (anos)                              | 25.4 (6.5)   | 601      |
| Sexo (masculino)                          | 155 (25.8)   | 601      |
| Tabagismo (sim)                           | 26 (4.4)     | 597      |
| Atividade física (sim)                    | 364 (61.1)   | 596      |
| Aeróbica (sim)                            | 109 (18.3)   | 595      |
| Anaeróbica (sim)                          | 80 (13.4)    | 595      |
| Ambas (sim)                               | 174 (29.2)   | 595      |
| Uso de medicação (sim)                    | 74 (13.1)    | 564      |
| Hipolipemiantes (sim)                     | 7 (1.2)      | 564      |
| Anti-hipertensivos (sim)                  | 10 (1.8)     | 564      |
| Hipoglicemiantes (sim)                    | 3 (0.5)      | 564      |
| Reposição de hormônios tireoidianos (sim) | 15 (2.7)     | 564      |
| Corticoesteroides (sim)                   | 4 (0.7)      | 564      |
| Psicofármacos (sim)                       | 47 (8.3)     | 564      |
| <b>Parâmetros antropométricos</b>         |              |          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                  | 24.3 (4.2)   | 600      |
| Circunferência da cintura (cm)            | 76.4 (10.3)  | 588      |
| Gordura corporal (%)                      | 27.6 (6.9)   | 568      |
| <b>Parâmetros bioquímicos</b>             |              |          |
| Glicemia (mg/dL)                          | 87.1 (7.8)   | 586      |
| Colesterol total (mg/dL)                  | 173.9 (38.2) | 586      |
| Colesterol HDL (mg/dL)                    | 60.3 (15.5)  | 586      |
| Colesterol LDL (mg/dL)                    | 93.9 (31.1)  | 586      |

Triglicerídeos (mg/dL) 99.2 (48.6) 586

**Ingestão diária de macronutrientes**

Carboidratos (g) 227.5 (88.3) 591  
 Proteínas (g\*) 72.0 (39.5) 591  
 Lipídeos (g) 61.2 (34.1) 591  
 Colesterol (g) 243.5 (192.5) 591  
 Fibras totais (g) 18.9 (10.4) 591  
 Valor energético (Kcal) 1785.5 (672.4) 591

Dados expressos como média e (desvio padrão) ou n e (%), exceto para proteínas que está expressa como mediana e (amplitude interquartil).

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Da autora (2016)

As frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos investigados estão descritas na Tabela 6. As frequências genotípicas dos dois SNPs analisados estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg e de acordo com o esperado para uma população euro-derivada. Para o polimorfismo no gene *DRD4* foram calculadas as frequências genotípicas apenas para os três alelos mais comuns (2R, 4R e 7R), o qual encontra-se em desequilíbrio.

**Tabela 6.** Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos estudados

| Gene (polimorfismo)      | n (%)       | Valor de P* |
|--------------------------|-------------|-------------|
| <i>ANKK1</i> (rs1800497) |             |             |
| CC                       | 378 (62.9)  | 0.1170      |
| CT                       | 205 (34.1)  |             |
| TT                       | 18 (3.0)    |             |
| Alelo C                  | 961 (80.0)  |             |
| Alelo T                  | 241 (20.0)  |             |
| <i>DRD2</i> (rs2283265)  |             |             |
| GG                       | 418 (70.5)  | 0.2656      |
| GT                       | 164 (27.6)  |             |
| TT                       | 11 (1.9)    |             |
| Alelo G                  | 1000 (84.3) |             |
| Alelo T                  | 186 (15.7)  |             |
| <i>DRD4</i> (VNTR 48bp)  |             |             |
| 2R2R                     | 21 (3.9)    | <0.0010     |
| 2R4R                     | 73 (13.5)   |             |
| 2R7R                     | 10 (1.9)    |             |
| 4R4R                     | 286 (53.1)  |             |
| 4R7R                     | 122 (22.6)  |             |
| 7R7R                     | 27 (5.0)    |             |
| Alelo 2R                 | 125 (11.6)  |             |
| Alelo 4R                 | 767 (71.2)  |             |
| Alelo 7R                 | 186 (17.2)  |             |

\*Valor de P para o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Fonte: Da autora (2016)

Na Tabela 7 estão descritos os testes de associações entre as variáveis antropométricas da amostra e alelos de risco dos polimorfismos estudados. Foi possível observar que indivíduos portadores do alelo de 7 repetições (7R), do polimorfismo do gene *DRD4*, apresentam significativamente um maior percentual de gordura corporal.

Tabela 7. Análise de regressão linear individual de SNPs em parâmetros antropométricos

| Gene                           | SNP       | Alelo | Modelo aditivo |      |         | Modelo dominante |       |                           | Modelo recessivo |       |                     |
|--------------------------------|-----------|-------|----------------|------|---------|------------------|-------|---------------------------|------------------|-------|---------------------|
|                                |           |       | b              | STAT | P-value | b                | STAT  | P-value                   | b                | STAT  | P-value             |
| IMC (kg/m²)                    |           |       |                |      |         |                  |       |                           |                  |       |                     |
| ANKK1                          | rs1800497 | T     | 0.19           | 0.62 | 0.5379  | 0.31             | 0.89  | 0.3722                    | -0.55            | -0.55 | 0.5841              |
| DRD2                           | rs2283265 | T     | 0.15           | 0.44 | 0.6631  | 0.32             | 0.84  | 0.4031                    | -1.53            | -1.20 | 0.2297              |
| DRD4                           | VNTR 48bp | 7R    | -              | -    | -       | 0.19             | 0.49  | 0.6236 <sup>a</sup>       | 0.56             | 0.69  | 0.4913 <sup>a</sup> |
| Circunferência de cintura (cm) |           |       |                |      |         |                  |       |                           |                  |       |                     |
| ANKK1                          | rs1800497 | T     | 1.08           | 1.38 | 0.1669  | 1.10             | 1.26  | 0.2094                    | 2.24             | 0.88  | 0.3785              |
| DRD2                           | rs2283265 | T     | 1.14           | 1.31 | 0.1899  | 1.18             | 1.26  | 0.2090                    | 2.14             | 0.62  | 0.5388              |
| DRD4                           | VNTR 48bp | 7R    | -              | -    | -       | -0.16            | -0.17 | 0.8673 <sup>a</sup>       | 0.73             | 0.37  | 0.7124 <sup>a</sup> |
| Percentual de gordura (%)      |           |       |                |      |         |                  |       |                           |                  |       |                     |
| ANKK1                          | rs1800497 | T     | 0.38           | 0.70 | 0.4826  | 0.76             | 1.25  | 0.2107                    | -2.34            | -1.34 | 0.1825              |
| DRD2                           | rs2283265 | T     | 0.17           | 0.30 | 0.7663  | 0.53             | 0.82  | 0.4154                    | -3.36            | -1.59 | 0.1132              |
| DRD4                           | VNTR 48bp | 7R    | -              | -    | -       | 1.49             | 2.24  | <b>0.0256<sup>b</sup></b> | 0.43             | 0.31  | 0.7566 <sup>b</sup> |

STAT = Estatísticas.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal.

<sup>a</sup>Ajustado para idade; <sup>b</sup>Ajustado para uso de medicação (Tabela Suplementar 1)

Fonte: Da autora (2016).

Na Tabela 8 estão apresentadas as associações entre os polimorfismos selecionados e os parâmetros bioquímicos. Analisando-se estes parâmetros evidenciou-se que portadores do alelo T do polimorfismo rs2283265, do gene *DRD2*, apresentam valores mais elevados de colesterol HDL, tanto no modelo aditivo quanto no modelo dominante.

Tabela 8. Análise de regressão linear de SNPs em parâmetros bioquímicos

| Gene                   | SNP       | Alelo | Modelo aditivo |       |               | Modelo dominante |       |                     | Modelo recessivo |       |                     |
|------------------------|-----------|-------|----------------|-------|---------------|------------------|-------|---------------------|------------------|-------|---------------------|
|                        |           |       | b              | STAT  | P-value       | b                | STAT  | P-value             | b                | STAT  | P-value             |
| Glicemia (mg/dL)       |           |       |                |       |               |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                  | rs1800497 | T     | 0.32           | 0.53  | 0.5941        | 0.47             | 0.70  | 0.4812              | -0.62            | -0.31 | 0.7532              |
| DRD2                   | rs2283265 | T     | 0.70           | 1.08  | 0.2802        | 0.93             | 1.32  | 0.1883              | -1.40            | -0.53 | 0.5932              |
| DRD4                   | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -             | 0.80             | 1.07  | 0.2849 <sup>a</sup> | 0.09             | 0.06  | 0.9550 <sup>a</sup> |
| Colesterol (mg/dL)     |           |       |                |       |               |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                  | rs1800497 | T     | 0.65           | 0.22  | 0.8228        | 1.94             | 0.59  | 0.5527              | -9.83            | -1.02 | 0.3098              |
| DRD2                   | rs2283265 | T     | 4.20           | 1.32  | 0.1866        | 4.71             | 1.37  | 0.1713              | 3.05             | 0.24  | 0.8117              |
| DRD4                   | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -             | 0.74             | 0.21  | 0.8370 <sup>a</sup> | 5.52             | 0.74  | 0.4589 <sup>a</sup> |
| HDL (mg/dL)            |           |       |                |       |               |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                  | rs1800497 | T     | 1.13           | 0.95  | 0.3411        | 1.76             | 1.33  | 0.1845              | -3.01            | -0.76 | 0.4449              |
| DRD2                   | rs2283265 | T     | 3.06           | 2.38  | <b>0.0174</b> | 3.47             | 2.50  | <b>0.0129</b>       | 1.75             | 0.34  | 0.7355              |
| DRD4                   | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -             | -0.15            | -0.10 | 0.9219              | 0.50             | 0.16  | 0.8710              |
| LDL (mg/dL)            |           |       |                |       |               |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                  | rs1800497 | T     | -0.81          | -0.34 | 0.7316        | -0.39            | -0.15 | 0.8829              | -5.56            | -0.71 | 0.4807              |
| DRD2                   | rs2283265 | T     | 0.93           | 0.36  | 0.7196        | 0.85             | 0.30  | 0.7615              | 3.32             | 0.32  | 0.7504              |
| DRD4                   | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -             | 0.96             | 0.32  | 0.7471 <sup>a</sup> | 6.18             | 1.01  | 0.3131 <sup>a</sup> |
| Triglicerídeos (mg/dL) |           |       |                |       |               |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                  | rs1800497 | T     | 1.01           | 0.27  | 0.7844        | 2.11             | 0.51  | 0.6127              | -7.29            | -0.59 | 0.5549              |
| DRD2                   | rs2283265 | T     | 0.31           | 0.08  | 0.9398        | 1.19             | 0.27  | 0.7887              | -11.32           | -0.69 | 0.4902              |
| DRD4                   | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -             | -0.24            | -0.05 | 0.9573 <sup>a</sup> | -6.38            | -0.69 | 0.4890 <sup>a</sup> |

STAT = Estatísticas.

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

<sup>a</sup>Ajustado para idade (Tabela Suplementar 1).

Fonte: Da autora (2016).

Na tabela 9 apresenta-se a análise de associação entre consumo de macronutrientes e os SNPs selecionados. Quanto ao padrão de ingestão de macronutrientes, observa-se que homozigotos para o alelo T do polimorfismo rs1800497, do gene *ANKK1*, apresentam um maior consumo diário de carboidratos, em gramas por dia. Além disso, portadores do alelo T do polimorfismo investigado no gene *DRD2* também têm um maior consumo diário deste mesmo macronutriente.

Tabela 9. Análise de regressão linear de SNPs e consumo de macronutrientes

| Gene                            | SNP       | Alelo | Modelo aditivo |       |         | Modelo dominante |       |                     | Modelo recessivo |       |                     |
|---------------------------------|-----------|-------|----------------|-------|---------|------------------|-------|---------------------|------------------|-------|---------------------|
|                                 |           |       | b              | STAT  | P-value | b                | STAT  | P-value             | b                | STAT  | P-value             |
| Carboidratos (g)                |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | 6.72           | 1.02  | 0.3101  | 2.71             | 0.36  | 0.7191              | 47.16            | 2.24  | 0.0255              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | 18.39          | 2.54  | 0.0115  | 16.54            | 2.06  | 0.0395              | 65.60            | 2.45  | 0.0146              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | 9.19             | 1.10  | 0.2700              | 15.67            | 0.89  | 0.3721              |
| Proteínas (g)                   |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | -9.66          | -1.10 | 0.2719  | -13.20           | -1.32 | 0.1861              | 5.81             | 0.21  | 0.8361              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | -9.01          | -0.93 | 0.3538  | -11.55           | -1.08 | 0.2811              | 6.53             | 0.18  | 0.8557              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | -2.49            | -0.65 | 0.5179              | 2.14             | 0.26  | 0.7936              |
| Lipídeos (g)                    |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | -2.25          | -0.88 | 0.3795  | -2.77            | -0.95 | 0.3413              | -1.08            | -0.13 | 0.8950              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | -0.63          | -0.22 | 0.8235  | -0.18            | -0.06 | 0.9538              | -6.58            | -0.63 | 0.5286              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | 2.39             | 0.72  | 0.4704              | 1.57             | 0.23  | 0.8222              |
| Colesterol (mg)                 |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | -11.01         | -0.76 | 0.4458  | -18.80           | -1.15 | 0.2519              | 36.24            | 0.79  | 0.4323              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | -20.06         | -1.26 | 0.2082  | -25.92           | -1.48 | 0.1406              | 16.61            | 0.28  | 0.7781              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | 9.21             | 0.49  | 0.6224              | 4.00             | 0.10  | 0.9191              |
| Fibras totais (g)               |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | 0.80           | 1.03  | 0.3048  | 0.52             | 0.59  | 0.5537              | 4.00             | 1.62  | 0.1067              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | 0.59           | 0.69  | 0.4913  | 0.42             | 0.45  | 0.6528              | 3.28             | 1.04  | 0.2997              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | 0.86             | 0.91  | 0.3644 <sup>a</sup> | 1.60             | 0.80  | 0.4246 <sup>a</sup> |
| Ingestão calórica diária (Kcal) |           |       |                |       |         |                  |       |                     |                  |       |                     |
| ANKK1                           | rs1800497 | T     | 8.72           | 0.17  | 0.8629  | -21.0            | -0.40 | 0.7145              | 254.60           | 1.58  | 0.1138              |
| DRD2                            | rs2283265 | T     | 75.02          | 1.35  | 0.1767  | 65.2             | 1.10  | 0.2879              | 293.90           | 1.43  | 0.1520              |
| DRD4                            | VNTR 48bp | 7R    | -              | -     | -       | 50.87            | 0.80  | 0.4256              | 85.66            | 0.64  | 0.5241              |

STAT = Estatísticas.

<sup>a</sup>Ajustado para idade (Tabela Suplementar 1).

Fonte: Da autora (2016).



Na tabela 10 a seguir estão apresentados os efeitos haplotípicos dos genes *DRD2* e *ANKK1*. Percebe-se que o haplótipo TT, dos polimorfismos rs1800497 (*ANKK1*) e rs2283265 (*DRD2*) está estatisticamente relacionado com valores de HDL séricos e com a ingestão de carboidratos, em gramas.

**Tabela 10.** Efeitos haplotípicos dos SNPs nos genes *DRD2* e *ANKK1*

| rs1800497 | rs2283265 | HDL (mg/dL) |       |      |               | Carboidratos (g) |        |      |               |
|-----------|-----------|-------------|-------|------|---------------|------------------|--------|------|---------------|
|           |           | Freq        | b     | STAT | P-value       | Freq             | b      | STAT | P-value       |
| T         | T         | 0.14        | 2.71  | 4.02 | <b>0.0454</b> | 0.14             | 16.30  | 4.59 | <b>0.0326</b> |
| T         | G         | 0.06        | -1.89 | 0.98 | 0.3220        | 0.06             | -12.70 | 1.39 | 0.2390        |
| C         | G         | 0.78        | -1.76 | 2.29 | 0.1310        | 0.78             | -10.10 | 2.37 | 0.1240        |

STAT = Estatísticas.

Freq = Frequência.

O limiar de frequência de 5% foi determinado usando o comando '--mhf 0.05'.

Desequilíbrio de ligação ( $r^2 = 0.533$ ,  $D' = 0.845$ ).

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade.

Para as interações gene-gene realizou-se uma análise exploratória no programa MDR. Porém, não foram evidenciadas interações significativas (dados não apresentados).

## 5 DISCUSSÃO

Diversos estudos têm relacionando polimorfismos genéticos a um comprometimento da função dopaminérgica, o que pode resultar em um aumento significativo do apetite e uma diminuição considerável da saciedade, além de estimular a procura por carboidratos ou alimentos ricos em açúcar e/ou gordura (LEIBOWITZ, 1990; GEIGER et al., 2009; FEIJÓ et al., 2011; MEULE e GEARHARDT, 2014; NARAYANASWAMI et al., 2005).

Apesar de não estar de acordo com o EHW, foi possível observar que indivíduos que possuem o alelo de risco 7R, do polimorfismo no gene *DRD4*, apresentam significativamente maior porcentagem de gordura corporal. De forma semelhante, outros estudos também descrevem que portadores do alelo de 7R apresentam uma porcentagem superior de gordura corporal (EISENBERG et al., 2008; HEBER; CARPENTER, 2011; STICE et al., 2010). Esse alelo vem sendo associado a uma hipofunção dopaminérgica e menor liberação de DA no núcleo caudado e NAc (STICE et al., 2008; VAL-LAILLET et al., 2015) e também a índices maiores de IMC e fissura por determinados tipos de alimentos (DAVIS et al., 2006; GUO et al., 2014), o que contribui para o aumento do tecido adiposo (CHOE et al., 2016; DROLET et al., 2008; JO et al., 2009; PELLEGRINELLI; CAROBBIO; VIDAL-PUIG, 2016).

Todavia, dentre os polimorfismos encontrados em genes do sistema dopaminérgico, o rs1800497, localizado no gene *ANKK1*, continua sendo o SNP mais investigado e associado a comportamentos impulsivos, como o de comer em excesso. De fato, no presente estudo foi possível observar que indivíduos que possuem o genótipo de risco TT apresentam um consumo maior de carboidratos. Alguns autores corroboram com os achados deste estudo, uma vez que também relatam que

indivíduos portadores do alelo de menor frequência para o referido polimorfismo tendem a consumir uma quantidade significativamente maior de carboidratos (AGURS-COLLINS; FUEMMELER, 2011; BLUM et al., 2011; BLUM; THANOS; GOLD, 2014; NOBLE et al., 1994).

Esse mesmo efeito foi percebido para o gene *DRD2* e alguns estudos descrevem a associação entre o polimorfismo rs2283265 e abuso de substâncias (EISENBERG et al., 2008; LEVITAN et al., 2010; LEVRAN et al., 2015; MOYER et al., 2011; NEMODA; SZEKELY; SASVARI-SZEKELY, 2011). Entretanto, apenas um estudo investigou a associação entre o alelo de risco T e o aumento de peso. Em uma amostra de 230 indivíduos obesos, com e sem distúrbio compulsivo direcionado a alimentação, Davis et al. (2012) encontraram associação entre a ingestão de alimentos altamente palatáveis e calóricos e o polimorfismo rs1800497, mas não para o rs2283265. Apesar disso, cabe ressaltar que a amostra utilizada na referida pesquisa foi muito reduzida e que não foram identificados outros estudos que corroborem com estes achados, para descartar o papel que esse alelo de risco pode exercer e predispor a obesidade. Ou seja, até onde se sabe, este foi o primeiro estudo a relatar a associação entre o polimorfismo rs2283265 e o aumento na ingestão de carboidratos.

Sabe-se que a presença desse polimorfismo implica na diminuição de receptores *DRD2* e, portanto, pode desencadear a *Reward Deficiency Syndrome* (RDS) (BAIK, 2013; LEKNES et al., 2011; VOLKOW et al., 2011; WISE, 2006). A RDS refere-se a uma insuficiência de sentimentos habituais de satisfação, causados por uma disfunção na "cascata de recompensa do cérebro", envolvendo principalmente neurotransmissores dopaminérgicos e opioides que leva os indivíduos geneticamente predispostos a adotarem comportamentos compensatórios. Assim como algumas drogas, alimentos ricos em carboidratos possuem uma grande capacidade de liberar DA, o que pode levar a uma hiperíngesta desse macronutriente e, posteriormente, um aumento de peso (BLUM et al., 2015; BOWIRRAT et al., 2012; CAMPBELL et al., 2013; KELLEY; BERRIDGE, 2002; LEICHT et al., 2013).

Outro resultado que merece destaque consiste nas maiores concentrações plasmáticas de HDL em portadores do alelo de risco T do polimorfismo rs2283265, localizado no gene *DRD2*, e portadores do haplótipo TT, para os SNPs rs2283265 e

rs1800497, nos genes *DRD2* e *ANKK1*, respectivamente. Uma vez que a literatura referente ao polimorfismo rs2283265 restringe-se quase que exclusivamente a desfechos psiquiátricos, os autores tendem a relatar alterações no perfil psicossomático e costumam não abordar aspectos metabólicos que poderiam estar associados. Nesse sentido, não foram constatados estudos que abordem a relação entre o polimorfismo rs2283265 e níveis séricos aumentados de HDL. Ainda, apesar de algumas pesquisas relatarem resultados conflitantes com os aqui apresentados ao associar o alelo T do polimorfismo rs1800497 a níveis mais baixos de HDL (KROKSTAD et al., 2013; KVALØY et al., 2015; NOBLE et al., 1994), cabe ressaltar que as amostras utilizadas nesses estudos consistem em indivíduos obesos que, muitas vezes apresentam dislipidemias. Ou seja, não é possível estabelecer uma relação fidedigna uma vez que os níveis baixos de HDL tendem a ser uma consequência e não a causa da obesidade.

Ainda, é necessário destacar que a amostra investigada é composta por indivíduos jovens e eutróficos que apresentam independentemente do genótipo níveis considerados normais de HDL ( $> 40\text{mg/dL}$ ) e costumam praticar exercícios físicos, o que propicia uma redução do colesterol total e LDL e aumento de HDL. Além disso, sabe-se que a amostra possui um expressivo número de mulheres, podendo gerar resultados tendenciosos. Fisiologicamente, indivíduos do sexo feminino apresentam níveis mais elevados de HDL, em comparação com indivíduos do sexo masculino, em decorrência da maior secreção de hormônios estrógenos. Além disso, cabe ressaltar que, somado ao fato de se trabalhar com uma amostra majoritariamente feminina, uma grande parte desse público faz uso de contraceptivos hormonais orais compostos por estrógenos e progestágenos, que promovem um aumento nos níveis de HDL.

Nesse sentido, uma vez que a obesidade é uma doença complexa e multifatorial, é aceitável que os estudos apresentem resultados conflitantes. Ou seja, Gluskin e Mickey (GLUSKIN; MICKEY, 2016) em sua meta-análise identificaram 19 variantes em 11 genes distintos que poderiam exercer influência sobre a capacidade de ligação da DA com seu receptor *DRD2* em estudos *in vivo* e que, devido a esse fenômeno, a disponibilidade de receptores *DRD2* pode variar entre 20 e 60% dentre os indivíduos. Destes, quatro SNPs no gene *DRD2* (rs1079597, rs1076560, rs6277 and rs1799732) e um VNTR no gene *PER2* (*Period 2 gene*), envolvido na regulação do ciclo circadiano (ARCHER et al., 2003; SHUMAY et al., 2012) foram

significativamente associados aos níveis basais de DA, o que poderia justificar os achados conflitantes. Além disso, outro fator que possui influência direta sobre os efeitos da DA é a formação de heterodímeros entre os receptores D2 e D4. Ou seja, o fato de não identificarmos uma relação entre o peso e os alelos de risco nos polimorfismos investigados, não se pode descartar a participação do sistema dopaminérgico no desenvolvimento da obesidade.

## 6 CONCLUSÃO

Apesar de estudos relacionarem variantes em alguns genes da via dopaminérgica a obesidade/sobrepeso, nesta amostra, não foi possível replicar tais resultados, com os polimorfismos investigados nos genes *DRD2*, *DRD4* e *ANKK1*. Entretanto, evidenciou-se uma associação significativa entre índices de gordura corporal e o alelo de risco 7R, do polimorfismo localizado no gene *DRD4*, bem como entre consumo diário de carboidratos e os alelos de risco dos polimorfismos rs2283265 e rs1800497, localizados nos genes *DRD2* e *ANKK1*, respectivamente, corroborando com a literatura existente.

Além disso, nossos achados indicam uma possível associação entre os níveis elevados de HDL e polimorfismos e haplótipos de risco no sistema dopaminérgico. Uma vez que não há uma hipótese biológica clara que justifique tais resultados, são necessários mais estudos para comprovar o efeito desses polimorfismos.

## 6 REFERÊNCIAS

AGUIRRE-SAMIDIO, AJ; CRUZ-FUENTES, CS; GONZALEZ-SOBRINO, BZ; GUTIERREZ-PEREZ, V; MEDRANO-GONZALEZ, L. Haplotype and nucleotide variation in the exon 3-VNTR of the *DRD4* gene from indigenous and urban populations of Mexico. **Am. J. Hum. Biol.**, 26: 682–689. 2014. doi: 10.1002/ajhb.22581

AL-EITAN, LN, et al; Custom genotyping for substance addiction susceptibility genes in Jordanians of Arab descent. **BMC Research Notes**. December 2012, 5:497. DOI: 10.1186/1756-0500-5-497.

ANANTHAPAVAN, J; SACKS, G; MOODIE, M, CARTER, R. Economics of Obesity — Learning from the Past to Contribute to a Better Future. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 2014;11(4):4007-4025. doi:10.3390/ijerph110404007

ANDERSEN, MK; SANDHOLT, CH. Recent Progress in the Understanding of Obesity: Contributions of Genome-Wide Association Studies. **Current Obesity Reports**. December 2015, Volume 4, Issue 4, pp 401-410.

AGURS-COLLINS, T.; FUEMMELER, B. F. Dopamine polymorphisms and depressive symptoms predict foods intake. Results from a nationally representative sample. **Appetite**, v. 57, n. 2, p. 339–348, 2011.

ALONSO, R. et al. The Genetics of Obesity. **Translational Cardiometabolic Genomic Medicine**, n. October, p. 161–177, 2015.

ARCHER, S. N. et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. **Sleep**, v. 26, n. 4, p. 413–415, 2003.

ARIAS-CARRIÓN, O; STAMELOU, M; MURILLO-RODRIGUEZ, E; MANENDEZ-GONZALES, M; PÖPPEL, E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. **Int Arch Med**. 2010 Oct 6;3:24. doi: 10.1186/1755-7682-3-24.

BAIK, J-H. Dopamine Signaling in Food Addiction: Role of Dopamine D2 Receptors. **BMB Reports** 46.11 (2013): 519–526. PMC. Web. 28 July 2015.(a)

BAIK, J.-H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Frontiers in neural**

**circuits**, v. 7, n. October, p. 152, 2013.

BARNARD, ND; NOBLE, EP; RITCHIE, T. et al. D2 Dopamine receptor Taq1A polymorphism, body weight, and dietary intake in type 2 diabetes. **Nutrition**. 2009;25(1):58-65. doi:10.1016/j.nut.2008.07.012.

BAUER, U; BRISS, P; GOODMAN, R; BOWMAN, B. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. **The Lancet**. Volume 384, Issue 9937, 5–11 July 2014, Pages 45–52.

BEAULIEU, JM; GAINETDINOV, RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacol Rev**. 2011 Mar;63(1):182-217. doi: 10.1124/pr.110.002642. Epub 2011 Feb 8.

BELL, Christopher G; WALLEY, Andrew J.; FROGUEL, Philippe. The genetics of human obesity. **Nature Reviews Genetics** 6, 221-234 (March 2005) | doi:10.1038/nrg1556.

BERRIDGE, KC. “Liking” and “wanting” food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. **Physiology & behavior**. 2009;97(5):537-550. doi:10.1016/j.physbeh.2009.02.044.

BERTHOUD, HR. (2006), Homeostatic and Non-homeostatic Pathways Involved in the Control of Food Intake and Energy Balance. **Obesity**, 14: 197S–200S. doi:10.1038/oby.2006.308

BLUM, K et al. Molecular Genetic Testing in Reward Deficiency Syndrome (RDS): Facts and Fiction. **Journal of reward deficiency syndrome** (2015): 65–68. *PMC*. Web. 29 July 2015.

BLUM, K; BRAVERMAN, ER; WOOD, RC; GILL, J; LI, C; CHEN, TJ; TAUB, M; MONTGOMERY, AR; SHERIDAN, PJ; CULL. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. **JG.Pharmacogenetics**. 1996 Aug;6(4):297-305.

BLUM, K; OSCAR-BERMAN, M; BARH, D; GIORDANO, J; GOLD, M. Dopamine Genetics and Function in Food and Substance Abuse. **Journal of genetic syndrome & gene therapy**. 2013;4(121):1000121. doi:10.4172/2157-7412.1000121.

BLUM, K. et al. Generational association studies of dopaminergic genes in reward deficiency syndrome (RDS) subjects: Selecting appropriate phenotypes for reward dependence behaviors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, n. 12, p. 4425–4459, 2011.

BLUM, K. et al. Molecular Genetic Testing in Reward Deficiency Syndrome (RDS): Facts and Fiction. **Journal of reward deficiency syndrome**, v. 1, n. 1, p. 65–68, 2015.

BLUM, K.; THANOS, P. K.; GOLD, M. S. Dopamine and glucose, obesity and reward deficiency syndrome. **Frontiers in Psychology**, v. 5, n. AUG, p. 1–11, 2014.



BORROTO-ESCUELA, DO et al. Dopamine D2 receptor signaling dynamics of dopamine D2-neurotensin 1 receptor heteromers. **Biochem Biophys Res Commun**. 2013 May 24;435(1):140-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.04.058.

BORROTO-ESCUELA, DO, et al. Dopamine D2 and D4 receptor heteromerization and its allosteric receptor–receptor interactions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Volume 404, Issue 4, 28 January 2011, Pages 928–934.

BOWIRRAT, A. et al. Neuropsychopharmacology and neurogenetic aspects of executive functioning: should reward gene polymorphisms constitute a diagnostic tool to identify individuals at risk for impaired judgment? **Molecular neurobiology**, v. 45, n. 2, p. 298–313, abr. 2012.

BUENO, Aline Lopes; CZEPIELEWSKI, Mauro Antônio. O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio, fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 23, n. 1, p. 65-73, Feb. 2010 .

CAI, M; SU, Z. ZOU, H; et al. Association between the traditional Chinese medicine pathological factors of opioid addiction and DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphisms. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. 2015;15:209. doi:10.1186/s12906-015-0727-z.

CAMPBELL, H. et al. Common Phenotype in Patients with Both Food and Substance Dependence: Case Reports. **Journal of genetic syndrome & gene therapy**, v. 4, n. 122, 2013.

CARLIER, N; MARSHE, VS; CMOREJOVA, J; DAVIS, C; MÜLLER, DJ. Genetic Similarities between Compulsive Overeating and Addiction Phenotypes: A Case for “Food Addiction”? **Current Psychiatry Reports**. December 2015, 17:96. First online: 19 October 2015. DOI: 10.1007/s11920-015-0634-5.

CARPENTER, CL; WONG, AM; LI, Z; NOBLE, EP; HEBNER, D.(2013), Association of dopamine D<sub>2</sub>receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. **Obesity**, 21: E467–E473. doi: 10.1002/oby.20202.

CARR, KA; LIN, H; FLATCHER, KD, et al. Two functional serotonin polymorphisms moderate the effect of food reinforcement on BMI. **Behavioral neuroscience**. 2013;127(3):387-399. doi:10.1037/a0032026.

CENTONZE, P, et al.; Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum. **Neuroscience**. Volume 129, Issue 1, 2004, Pages 157–166.

CHEMIN, Beatris F. **Manual da Univates para trabalhos acadêmicos: planejamento, elaboração e apresentação**. 3. ed. Lajeado: Univates, 2015. E-book.

CHEN, AL; BLUM, K; CHEN, TJ; GIORDANO, J; DOWNS, BW; HAN, D; BARH, D; BRAVERMAN, ER. Correlation of the Taq1 dopamine D2 receptor gene and percent

body fat in obese and screened control subjects: a preliminary report. **Food Funct.** 2012 Jan;3(1):40-8. doi: 10.1039/c1fo10089k.

CHOE, S. S. et al. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, n. APR, p. 1–16, 2016.

COHEN, J. Dopamine and serotonin signals for reward across time scales. **Science**. Vol. 350 no. 6256 pp. 47-48 DOI: 10.1126/science.aad3003. 2 October 2015.

COLL, A; FAROOQI, S; O'RAHILLY. The Hormonal Control of Food Intake. **Cell**. Volume 129, Issue 2, 20 April 2007, Pages 251–262.

CORNELIS, MC; AGRAWAL, A; COLE, JW; et al. The Gene, Environment Association Studies Consortium (GENEVA): Maximizing the Knowledge Obtained from GWAS by Collaboration Across Studies of Multiple Conditions. **Genetic epidemiology**. 2010;34(4):364-372. doi:10.1002/gepi.20492.

CRANE, J; PALANIVEL, R; MOTTILLO, E et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. **Nature Medicine** 21, 166–172 (2015) doi:10.1038/nm.3766.

DAL-TORSO, R, et al; The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. **EMBO J**. 1989 Dec 20; 8(13): 4025–4034.

DANI, C.; POGGI, C. The role of genetic polymorphisms in antioxidant enzymes and potential antioxidant therapies in neonatal lung disease. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 21, n. 13, p. 1863–1880, 2014.

D'ANGELO, CS; KOIFFMANN,CP. Copy Number Variants in Obesity-Related Syndromes: Review and Perspectives on Novel Molecular Approaches. **Journal of Obesity**. 2012;2012:845480. doi:10.1155/2012/845480.

DAVIS, C; LEVITAN, RD, et al. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: Genotypes and sub-phenotypes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. Volume 38, Issue 2, 7 August 2012, Pages 328–335.

DAVIS, C. et al. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: A structural equation modelling approach. **Eating Behaviors**, v. 7, n. 3, p. 266–274, 2006.

DENG, X-D; JIANGB, H; MAC, Y; GAOD, Q; ZHANGA, B; MUE, B; ZHANGA, W; ERA, Z; XIEA, Y; LIUA, Y. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: Evidence from a meta-analysis. **Hum Immunol.** Volume 76, Issue 1, January 2015, Pages 42–51.

DICK, DM; AGRAWAL, A; KELLER, MC; ADKINS, A; ALIEV, F; MONROE, S; HEWITT, JK; KENDLER, KS; SHER, KJ. Candidate gene-environment interaction research: reflections and recommendations. **Perspect Psychol Sci**. 2015.Jan;10(1):37-59. doi: 10.1177/1745691614556682.

DRAGO, A; SERRETTI, A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. 2009 Jul 5;150B(5):601-37. doi: 10.1002/ajmg.b.30864.

DROLET, R. et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 2, p. 283–291, 2008.

DURAN-GONZALES,J; ORTIZ, I; GONZALES, E; RUIZ, N; ORTIZ, M; GONZALES, A; SANCHEZ, EK; CURET, E; FISHER-HOCH, S; RENTFRO, A; QU, H; NAIRA; S. Association Study of Candidate Gene Polymorphisms and Obesity in a Young Mexican-American Population from South Texas. **Arch Med Res**. 2011 Aug;42(6):523-31. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.10.010.

EISENBERG, D. T. A. et al. Dopamine receptor genetic polymorphisms and body composition in undernourished pastoralists: an exploration of nutrition indices among nomadic and recently settled Ariaal men of northern Kenya. **BMC evolutionary biology**, v. 8, p. 173, 2008.

ELBEIN, S. C. Obesity : Common Symptom of Diverse Gene-Based Metabolic Dysregulations The Genetics of Human Noninsulin-Dependent ( Type 2 ) Diabetes Mellitus 1. **Society**, n. Type 2, p. 1891–1896, 1997.

EGECIOGLU, E; SKIBICKA, KP; HANSSON, C, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**. 2011;12(3):141-151. doi:10.1007/s11154-011-9166-4.

EPSTEIN, LH; WRIGHT, SM; PALUCH, RA; LEDDY, JJ; HAWK, LW; JARONI, JL; SAAD, FG; CRYSTAL-MANSOUR, S; SCHIELDS, PG; LERMAN, C. Relation between food reinforcement and dopamine genotypes and its effect on food intake in smokers. **Am J Clin Nutr**. 2004 Jul;80(1):82-8.

FALL, T; INGELSSON, E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Volume 382, Issue 1, 25 January 2014, Pages 740–757.

FAN, H., et al; An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population. **Neuroscience Letters**. Volume 477, Issue 2, 21 June 2010, Pages 53–56

FARHUD, D; ZARIF YEHAHEH, M. Nutrigenomics and Nutrigenetics. **Iranian Journal of Public Health**. 2010;39(4):1-14.

FAULKNER, P; DEAKIN, JFW. The role of serotonin in reward, punishment and behavioural inhibition in humans: Insights from studies with acute tryptophan depletion. **Neuroscience & Biobehavioral**. Volume 46, Part 3, October 2014, Pages 365–378.

FEIJO, Fernanda de Matos; BERTOLUCI, Marcello Casaccia; REIS, Cíntia. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 57, n. 1, p. 74-77, Feb. 2011.

FENECH, M; EL-SOHEMY, A; CAHILL, L, et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**. 2011;4(2):69-89. doi:10.1159/000327772.

FERNANDES-CASTILLO, N; RIBASÉS, M, et al. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. **Psychiatric Genetics**. December 2010 - Volume 20 - Issue 6 - pp 317-320. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833b6320.

FERRANTI, S; MOZAFFARIAN, D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. **Clinical Chemistry**. June 2008 vol. 54 no. 6 945-955. Published April 24, 2008. doi: 10.1373/clinchem.2007.100156

FERRE, S; BALER, R. BOUVIER, M. et al. Building a new conceptual framework for receptor heteromers. **Nature chemical biology**. 2009;5(3):131-134. doi:10.1038/nchembio0309-131.

FINLAYSON, G; KING, N; BLUNDELL, JE. Liking vs. wanting food: Importance for human appetite control and weight regulation. **Neuroscience & Biobehavioral**. Volume 31, Issue 7, 2007, Pages 987–1002.

FOLLING, IS; KULSENG, B; HELVIK, A. Overweight, obesity and related conditions: a cross-sectional study of adult inpatients at a Norwegian Hospital. **BMC Research Notes**. 2014;7:115. doi:10.1186/1756-0500-7-115.

FONTANA, C; VOTOLO, MR; CAMPAGNOLO, PD; MATTEVI, VS; GENRO, JP; ALMEIDA, S. DRD4 and SLC6A3 gene polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children in early stages of development. **J Nutr Biochem**. 2015 Aug 13. pii: S0955-2863(15)00197-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.030.

FORD, CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**. Vol. 282, 12 December 2014, Pages 13–22

FREGAL, K; KIT, B; ORPANA, H; GRAUBARD, B; GORTMAKER, SL; SWINBURN, B; LEVY, C, et al. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. **Lancet**. 2011;378(9793):838-847. doi:10.1016/S0140-6736(11)60815-5.

FUEMMELER, BF, et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study. **International Journal of Obesity** (2011) 35, 852–862; doi:10.1038/ijo.2010.214.

FUEMMELER, BF, et al. (2008), Genes Implicated in Serotonergic and Dopaminergic Functioning Predict BMI Categories. **Obesity**, 16: 348–355. doi: 10.1038/oby.2007.65

GANTZ, SC, et al; Distinct regulation of dopamine D2S and D2L autoreceptor signaling by calcium. **Elife**. 2015 Aug 26;4. doi: 10.7554/eLife.09358.

GARFIELD, AS; HEISLER, LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. **The Journal of Physiology**. 2009;587(Pt 1):49-60. doi:10.1113/jphysiol.2008.164152.

GAZI, L, NICKOLLS, SA, STRANGE, PG. Functional coupling of the human dopamine D<sub>2</sub> receptor with G $\alpha_{i1}$ , G $\alpha_{i2}$ , G $\alpha_{i3}$  and G $\alpha_o$  G proteins: evidence for agonist regulation of G protein selectivity. **British Journal of Pharmacology**. 2003;138(5):775-786. doi:10.1038/sj.bjp.0705116.

GEIGER, BM; HABURCAK, M; AVENA, NM; MOYER, MC; HOEBEL, BG; POTHOS, EN. DEFICITS OF MESOLIMBIC DOPAMINE NEUROTRANSMISSION IN RAT DIETARY OBESITY. **Neuroscience**. 2009;159(4):1193-1199. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.02.007.

GELERNTER, J. SLC6A4 Polymorphism, Population Genetics, and Psychiatric Traits. **Human genetics**. 2014;133(4):459-461. doi:10.1007/s00439-013-1412-2.

GIESSEN, E; HESSE, S; MATTHAN, WA; CAAND, F; DISCKSON, JC; TOSSICI-BOLT, L; SERAG, T; ASENBAUM, S, et al. No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: A multi-center European study in healthy volunteers. **NeuroImage**. Volume 64, 1 January 2013, Pages 61–67.

GIROS, B; SOKOLOFF, P; MARTRES, M-P; RIOU, J-F; EMORINE, L; SCHWARTZ, J-C. Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. **Nature** 342, 923-926 (28 December 1989) | doi:10.1038/342923a0; Accepted 24 October 1989.

GLUSKIN, B. S.; MICKEY, B. J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. e747, 2016

GOLD, MS, et al. A Shared Molecular and Genetic Basis for Food and Drug Addiction : Overcoming Hypodopaminergic Trait/State by Incorporating Dopamine Agonistic Therapy in Psychiatry. **Psychiatric Clinics of North America**. Volume 38, Issue 3, September 2015, Pages 419–462.

GONZÁLES, S; RANGEL-BARAJAS, C; PEPER, M; et al. Dopamine D4 receptor, but not the ADHD-associated D4.7 variant, forms functional heteromers with the dopamine D2S receptor in the brain. **Molecular Psychiatry**. 2012;17(6):650-662. doi:10.1038/mp.2011.93.

GUGUSHEFF, J; ONG, Z; MUHLHAUSER, B. The early origins of food preferences: targeting the critical windows of development. **FASEB J**. 2015 Feb;29(2):365-73. doi: 10.1096/fj.14-255976.

GUNTHER, K; CONNER, T; STEPHEN, A; TENNEN, H; COVAULT, J; HENRY, K. Serotonin Transporter Gene Polymorphism (5-HTTLPR) and Anxiety Reactivity in Daily Life: A Daily Process Approach to Gene-Environment Interaction.

**Psychosomatic Medicine.** Issue: Volume 69(8), October 2007, pp 762-768. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318157ad42 ISSN: 0033-3174.

GUO, J. et al. Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 10, p. 1078–1084, 9 out. 2014.

GUO, G; NORTH, KE; GORDEN-LARSEN, P; BULIK, CM; CHOI, S. (2007), Body Mass, *DRD4*, Physical Activity, Sedentary Behavior, and Family Socioeconomic Status: The Add Health Study. **Obesity**, 15: 1199–1206. doi: 10.1038/oby.2007.640

GUYENET, S; SCHWARTZ, M. Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Body Fat Mass: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Obesity. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012 Mar;97(3):745-55. doi: 10.1210/jc.2011-2525.

HÄGG, S, et al. Gene-based meta-analysis of genome-wide association studies implicates new loci involved in obesity. **Hum. Mol. Genet.** (2015) 24 (23): 6849-6860. doi: 10.1093/hmg/ddv379.

HASSELBALCH, AL. Genetics of dietary habits and obesity - a twin study. **Dan Med Bull.** 2010 Sep;57(9):B4182.

HE M, YAN H, DUAN Z-X, et al. Genetic distribution and association analysis of *DRD2* gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology.** 2013;6(6):1142-1149.

HEBER, D.; CARPENTER, C. L. Addictive genes and the relationship to obesity and inflammation. **Molecular Neurobiology**, v. 44, n. 3, p. 160–165, 2011.

HERMAN, AI, et al. Pharmacogenetics of nicotine addiction: role of dopamine. **Pharmacogenomics** (2014) 15(2), 221–234

HESSE, S; GIESSEN, E; ZIENTEKA, F; PETROFF, D; WINTER, K; DICKSON, JC; TOSSICI-BOLT, L; DAR COURT, J. et al. Association of central serotonin transporter availability and body mass index in healthy Europeans. **European Neuropsychopharmacology.** Volume 24, Issue 8, August 2014, Pages 1240–1247.

HIAO, T-J; LIN, E. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPARG*) gene in relation to obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. **Endocrine.** 2015 Apr;48(3):786-93. doi: 10.1007/s12020-014-0407-7.

HILL, M; REYNOLDS, GP. Functional consequences of two *HTR2C* polymorphisms associated with antipsychotic-induced weight gain. **Pharmacogenomics.** Vol. 12, No. 5, Pages 727-734 , DOI 10.2217/pgs.11.16. (doi:10.2217/pgs.11.16).

HINNEY, A.; VOGEL, C. I. G.; HEBEBRAND, J. From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 297–310, 2010.

HIRSCHHORN, JN; LOHMUELLER, K; BYRNE, E; HIRSCHHORN, K. A comprehensive review of genetic association studies. **Genetics in Medicine** (2002) 4, 45–61; doi:10.1097/00125817-200203000-00002.

HOARE, E., Fuller-Tyszkiewicz, M., Skouteris, H., Millar, L., Nichols, M., & Allender, S. (2015). Systematic review of mental health and well-being outcomes following community-based obesity prevention interventions among adolescents. **BMJ Open**, 5(1), e006586. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006586>.

HOMBERG, J; LESCH, K-P. Looking on the Bright Side of Serotonin Transporter Gene Variation. **Biological Psychiatry** Volume 69, Issue 6, 15 March 2011, Pages 513–519.

HOU, QF; LI, SB. Potential association of DRD2 and DAT1 genetic variation with heroin dependence. **Neuroscience Letters**. Volume 464, Issue 2, 23 October 2009, Pages 127–130.

HUANG, T.; HU, F. B. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. **BMC medical genomics**, v. 8 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S2, 2015.

ICHIHARA, S; YAMADA, Y. Genetic factors for human obesity. **Cell Mol Life Sci**. 2008 Apr;65(7-8):1086-98.

IORDANIDOU, M; TAVRIDOU, A; PETRIDIS, I; ARVANITIDIS, KI; CHRISTAKIDIS, D; VARGEMEZIS, V; MANOLOPOULOS, VG. The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) is associated with type 2 diabetes. **Clin Chim Acta**. 2010 Feb;411(3-4):167-71. doi: 10.1016/j.cca.2009.10.022. Epub 2009 Nov 2.

IORDANIDOU, M; TAVRIDOU, A; VASILADIS, MV; ARVANITIDIS, KI; PETRIDIS, J; CHRISTAKIDIS, D; VARGEMEZIS, V; BOUGIOUKAS, G; MANOPOULOS, VG. The -759C/T polymorphism of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians. **Pharmacogenet Genomics**. 2008 Feb;18(2):153-9. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f4ae93.

IURESCIA, S; SERIPA, D; RINALDI, M. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: a Closer Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. **Mol Neurobiol**. 2015 Oct 13.

JABLONSKI, M; JASIEWICZ, A, et al. The effect of selected polymorphisms of the dopamine receptor gene DRD2 and the ANKK-1 on the preference of concentrations of sucrose solutions in men with alcohol dependence. **Psychiatria Danubina**, 2013; Vol. 25, No. 4, pp 371-378

JO, J. et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: Dynamics of adipose tissue growth. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 3, 2009.

KALBITZER, J; FROKJAER, VG; ERRITZOE, D; SVARER, C; CUMMING, P; NIELSEN, FA; HASHEMI, SH; BAARÉ, WF; MADSEN, J; HASSELBALCH, SG; KRINGELBACH, ML; MORTENSEN, EL; KNUDSEN, GM. The personality trait

openness is related to cerebral 5-HTT levels. **Neuroimage**. 2009 Apr 1;45(2):280-5. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.001. Epub 2008 Dec 14.

KAZANTSEVA, A; GAYSINAA, D; MALYKHC, S; KHUSNUTDINOVA, E. The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. Volume 35, Issue 4, 1 June 2011, Pages 1033–1040.

KEARNS, K; DEE, A; FITZGERALD, AP; DOHERTY, E; PERRY, IJ. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. **BMC Public Health**. 2014, 14:143 doi:10.1186/1471-2458-14-143

KEIFLIN, R; JANAK, PH. Dopamine Prediction Errors in Reward Learning and Addiction: From Theory to Neural Circuitry. **Neuron**. Volume 88, Issue 2, 21 October 2015, Pages 247–263.

KELLEY, AE; WILL, MJ; STEININGER, TL; ZHANG, M; HABER, SN. (2003), Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure®) alters striatal enkephalin gene expression. **European Journal of Neuroscience**, 18: 2592–2598. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02991.x

KELLEY, A. E.; BERRIDGE, K. C. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 3306–3311, 2002.

KENNEDY, B; SHELLEY, L; BRUNET, A.; CAMPISI, J; CUERVO, AM; EPEL, E; FRANCESCHI, C; LITHGOW, G; MORIMOTO, R; PESSIN, J; RANDO, T; RICHARDSON, A; SCHADT, E; WYSS-CORAY, T; SIERRA, F. Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease. **Cell**. Volume 159, Issue 4, 6 November 2014, Pages 709–713.

KROKSTAD, S. et al. Cohort profile: The HUNT study, Norway. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, n. 4, p. 968–977, 2013.

KRYSZTOSZEK, J; WIERZEJSKA, E; ZIELINSKA, A. Obesity. An analysis of epidemiological and prognostic research. **Archives of Medical Science : AMS**. 2015;11(1):24-33. doi:10.5114/aoms.2013.37343.

KUCHARSKA, J; GRZYWACZ, A, et al. Haplotype analysis of DRD2 and ANKK1 gene polymorphisms in alcohol dependence. **Archives of Psychiatry and Psychotherapy**, 2012; 2 : 5–10 .

KVALØY, K. et al. Genetic effects on longitudinal changes from healthy to adverse weight and metabolic status - The HUNT study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–16, 2015.

LAFUENTE, A., et al; Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. **Psychiatry Res**. 2008 Nov 30;161(2):131-41. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.002.



LARUELLE, M, et al; D2 receptors binding potential is not affected by Taq1 polymorphism at the D2 receptor gene. **Mol Psychiatry**. May;3(3):261-5., 1998.

LEKNES, S. et al. Relief as a reward: Hedonic and neural responses to safety from pain. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, 2011.

LEICHT, G. et al. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–8, 2013.

LEIBOWITZ, S; ALEXANDER, J. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. **Biol Psychiatry**. 1998 Nov 1;44(9):851-64.

LEIBOWITZ, S. The role of serotonin in eating disorders. **Drugs**. 1990;39 Suppl 3:33-48.

LEVIAN, C.; RUIZ, E.; YANG, X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 87, n. 2, p. 113–126, 2014.

LEVITAN, RD; MASELLIS, M; BASILE, VS; LAME, RW; KAPLAN, AS; DAVIS, C; MUGLIA, P; MACKENZIE, B; THARMALINGAM, S; KENNEDY, SH; MACCIARDI, F; KENNEDY, JL. The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: An evolutionary perspective. **Biological Psychiatry**. Volume 56, Issue 9, 1 November 2004, Pages 665–669.

LEVITAN, R. D. et al. A season-of-birth/DRD4 interaction predicts maximal body mass index in women with bulimia nervosa. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 8, p. 1729–1733, 2010.

LEVRAN, O; PELES, E, et al. Dopaminergic pathway polymorphisms and heroin addiction: further support for association of CSNK1E variants. **Pharmacogenomics**. Vol. 15, No. 16, Pages 2001-2009 , DOI 10.2217/pgs.14.145. (doi:10.2217/pgs.14.145)

LEVRAN, O. et al. Overlapping dopaminergic pathway genetic susceptibility to heroin and cocaine addictions in African Americans. **Annals of human genetics**, v. 79, n. 3, p. 188–198, 2015.

L'HIRONDEL, M, et al. Lack of autoreceptor-mediated inhibitory control of dopamine release in striatal synaptosomes of D2 receptor-deficient mice. **Brain Research**. Volume 792, Issue 2, 11 May 1998, Pages 253–262.

LI, P; TIWARI, HK; LIN, W-Y, et al. Genetic Association Analysis of 30 Genes Related to Obesity in a European American Population. **International journal of obesity (2005)**. 2014;38(5):724-729. doi:10.1038/ijo.2013.140.

LIU, Y. F., CIVELLI, O., GRANDY, D. K. and ALBERT, P. R. Differential Sensitivity of the Short and Long Human Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Subtypes to Protein Kinase C. **Journal of Neurochemistry**, 59: 2311–2317; (1992) doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10125.x.

LICHTER, JB, et al. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. **Hum. Mol. Genet.** 2:767–773. (1993)

LIMA, J; FENG, H; DUCKWORTH, L; WANG, J; SYLVESTER, J; KISSOON, N; GARG, H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. **Metabolism** Volume 56, Issue 6, June 2007, Pages 757–765 .

LLEWELLYN, C; WARDLE, J. Behavioral susceptibility to obesity: Gene–Environment interplay in the development of weight. **Physiology & Behavior**. Volume 152, Part B, 1 December 2015, Pages 494–501

LLEWELLYN, C; RZASKOWSKI, M; PLOMIN, R; WARDLE, J. Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. **International Journal of Obesity** (2013) 37, 1506–1509; Doi:10.1038/ijo.2013.30; published online 26 March 2013.

LOBO, DSS; ZAWERTAILO, L; SELBY, P; KENNEDY, JL. The role of ANKK1 and TTC12 genes on drinking behaviour in tobacco dependent subjects. **The World Journal of Biological Psychiatry**. Volume 13, Issue 3, 2012.

LOCKE, AE; KAHALI, B; BERNDT, SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.

LOCHNER, Christine et al . Symmetry symptoms in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1619>.

LOOS, R. J. F. Recent progress in the genetics of common obesity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 6, p. 811–829, 2009.

LOWE, M; BUTRYN, L. Hedonic hunger: A new dimension of appetite? **Physiol Behav**. 2007 Jul 24;91(4):432-9. Epub 2007 Apr 12.

LUPERINI, B; ALMEIDA, D; PORTO, M; MARCONDES, J; PRADO, R; RASERA, I; OLIVEIRA, M; SALVADORI, D. Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**. Volume 776, June 2015, Pages 111–117.

LUTZ, TA; WOODS, SC. Overview of Animal Models of Obesity. **Current protocols in pharmacology**. (2012 )doi:10.1002/0471141755.ph0561s58.

MA, Y; YUAN, W; JIANG, X; CUI, W-Y; MING, D. Updated Findings of the Association and Functional Studies of DRD2/ANKK1 Variants with Addictions. **Molecular Neurobiology**. February 2015, Volume 51, Issue 1, pp 281-299. DOI: 10.1007/s12035-014-8826-2.

MARKETT, SA; MONTAG, C; REUTER, M. The Association between Dopamine DRD2 Polymorphisms and Working Memory Capacity Is Modulated by a Functional Polymorphism on the Nicotinic Receptor Gene CHRNA4. **Journal of Cognitive Science**. September 2010, Vol. 22, No. 9, Pages 1944-1954.

MARTINEZ, JA, et al. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. **Adv Nutr** vol. 5: 71-81, 2014.

MATIZ, TXC, et al.; Determination of Genetic Polymorphism Taqia (Ankk1) Taqib (Drd2), -141c Ins/Del (Drd2) And 40 Bp Vntr (Slc6a3) in the Colombian Population and Evaluation of their Associations with Alcoholism. **J Subst Abuse Alcohol** 3(4): 1039. 2015.

McALLISTER, TW, et al. Effect of the Dopamine D2 Receptor T Allele on Response Latency After Mild Traumatic Brain Injury. **The American Journal of Psychiatry**. Volume 162 Issue 9, September 2005, pp. 1749-1751.

McGEARY J. The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: a review. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**. 2009;93(3):222-229. doi:10.1016/j.pbb.2009.03.010.

MEDIC, N; ZIAUDDEEN, H; VESTERGAARD, MD, et al. Dopamine Modulates the Neural Representation of Subjective Value of Food in Hungry Subjects. **The Journal of Neuroscience**. 2014;34(50):16856-16864. doi:10.1523/JNEUROSCI.2051-14.2014.

MEGUID, M; FETISSOV, S; VARMA, M; SATO, T; ZHANG, L; LAVIANO, A; ROSSI-FANELLI, F. Ingestive behavior and obesity Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. **Nutrition**. Volume 16, Issue 10, October 2000, Pages 843–857.

MÉQUINION, M; CHAUVEAU, C; VILTART, O. The Use of Animal Models to Decipher Physiological and Neurobiological Alterations of Anorexia Nervosa Patients. **Frontiers in Endocrinology**. 2015;6:68. doi:10.3389/fendo.2015.00068.

MEULE, A; GEARHARDT, AN. Food Addiction in the Light of DSM-5. **Nutrients**. 2014;6(9):3653-3671. doi:10.3390/nu6093653.

MICHAELIDES, M; THANOS, PK; KIM, R, et al. PET Imaging Predicts Future Body Weight and Cocaine Preference. **NeuroImage**. 2012;59(2):1508-1513. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.028.

MIN, J.; CHIU, D. T.; WANG, Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: a systematic review. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 14, n. 11, p. 871–82, 2013.

MIRANDA, R; VETTERA, S; GENRO, J; CAMPAGNOLOC, P; MATTEVIA, V; VITOLO, M; AMLEIDA, S. SLC6A14 and 5-HTR2C polymorphisms are associated with food intake and nutritional status in children. **Clinical Biochemistry**. Available online 6 July 2015.

MISSALE, C; NASH, SR; ROBINSON, SW; JABER, M; CARON, MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. **Physiological Reviews**. Published 1 January 1998 Vol. 78 no. 1, 189-225.

MIZUTA, E; KOKUBO, Y; YAMANAKA, Y; MIYAMOTO, Y; OKAYAMA, A; YOSHIMASA, Y; TOMOIKE, H; MORISAKI, H; MORISAKI, T. Leptin Gene and Leptin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Sweet Preference and Obesity. **Hypertens Res**. 2008 Jun;31(6):1069-77. doi: 10.1291/hypres.31.1069.

MONTMAYEUR, JP, et al. Differential expression of the mouse D2 dopamine receptor isoforms. **FEBS Lett**. 1991 Jan 28;278(2):239-43.

MORTON, GJ; CUMMINGS, DE; BASKIN, DG; BARSH, GS; SCHWARTZ, MW. . Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature** 443, 289-295 (21 September 2006) | doi:10.1038/nature05026.

MOUSTAFA, ES; FROGUEL, P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. **Nat Rev Endocrinol**. 2013 Jul;9(7):402-13. doi: 10.1038/nrendo.2013.57. Epub 2013 Mar 26.

MOYER, R. A. et al. Intronic polymorphisms affecting alternative splicing of human dopamine D2 receptor are associated with cocaine abuse.

**Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 4, p. 753–62, 2011.

MULDER, H; FRANKE, B; VAN DER-BEEK; ARENDS, J; WILMINK, FW; EGBERTS,AC; SCHEFFER, H. The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study. **Pharmacogenomics**. 2007 Oct;7(5):318-24. Epub 2006 Oct 3.

MUNAFO, MR; YALCIN, B; WILLIS-OWEN, SA; FLINT, J. Addiction: Stress and Relapse Vulnerability. Association of the Dopamine D4 Receptor (DRD4) Gene and Approach-Related Personality Traits: Meta-Analysis and New Data. **Biological Psychiatry**. Volume 63, Issue 2, 15 January 2008, Pages 197–206.

MURCRAY, CE; LEWINGER, JP; GAUDERMAN, WJ. Gene-Environment Interaction in Genome-Wide Association Studies. **American Journal of Epidemiology**. 2009;169(2):219-226. doi:10.1093/aje/kwn353.

MUST, A; SPADANO, J; COAKLEY, EH; FIELD, AE; COLDITZ, G; DIETZ, WH. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. **JAMA**. 1999;282(16):1523-1529. doi:10.1001/jama.282.16.1523.

MUTCH, D; WAHLI, W; WILLIAMSON, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **The FASEB Journal**. vol. 19 no. 12 1602-1616 Oct 2005

NARAYANASWAMI, V; Thompson A, Cassis L, Bardo M, Dwoskin L. Diet-induced obesity: dopamine transporter function, impulsivity and motivation. **International journal of obesity (2005)**. 2013;37(8):10.1038/ijo.2012.178. doi:10.1038/ijo.2012.178.

NEMODA, Z.; SZEKELY, A.; SASVARI-SZEKELY, M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 8, p. 1665–1686, 2011.

NEVE, KA, et al.; Normalizing dopamine D2 receptor-mediated responses in D2 null mutant mice by virus-mediated receptor restoration: comparing D2L and D2S. **Neuroscience**. 2013 Sep 17;248:479-87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.035.

NICKOLLS, SA, STRANGE, PG, Interaction of the D<sub>2short</sub> dopamine receptor with G proteins: analysis of receptor/G protein selectivity. **Biochemical Pharmacology**. Volume 65, Issue 7, 1 April 2003, Pages 1139–1150

NOBLE, E. P. et al. D2 dopamine receptor gene and obesity. **International Journal of Eating Disorders**, v. 15, n. 3, p. 205–217, 1994.

NOBLE, EP; OZKARAGOZ, TZ; RITCHIE, TL; ZHANG, X; BELIN, TR; SPARKES, RS. D2 and D4 Dopamine Receptor Polymorphisms and Personality. **American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)**. 81:257–267 (1998).

NOGUEIRAS, R; ROMERO-PICÓ, A; VAZQUEZ, MJ; NOVELLE, MG; LÓPEZ, M; DIÉGUEZ, C. The Opioid System and Food Intake: Homeostatic and Hedonic Mechanisms. **Obesity Facts** 2012;5:196–207. DOI:10.1159/000338163.

OAK, JN; OLDENHOF, J; VAN TOD, HHM. The dopamine D4 receptor: one decade of research. **European Journal of Pharmacology**. Volume 405, Issues 1–3, 29 September 2000, Pages 303–327.

ODGEREL, Z. TALATI, A; HAMILTON, DF; LEVINSON, M; WEISSMAN, MM. Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health's Collaborative Center for Genomic Studies. **Translational Psychiatry** (2013) 3, e307; doi:10.1038/tp.2013.80. Published online 24 September 2013.

O'RAHILLY, S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. **Nature**. 2009 Nov 19;462(7271):307-14. doi: 10.1038/nature08532.

O'RAHILLY, S; FAROOQI, IS. Genetics of obesity. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**. 2006;361(1471):1095-1105. doi:10.1098/rstb.2006.1850.

PAN, YQ, et al. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. **Neuroscience Letters**. Volume 590, 17 March 2015, Pages 101–105.

**PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION**. (2015) Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=234&Itemid=40888&lang=pt](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=234&Itemid=40888&lang=pt)>. Acesso em: 02 jun. 2015.

PELLEGRINELLI, V.; CAROBBIO, S.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. **Diabetologia**, v. 59, n. 6,

p. 1075–1088, 2016.

PINTO, R. M.; COMINETTI, C.; DA CRUZ, A. D. Basic and Genetic Aspects of Food Intake Control and Obesity: Role of Dopamin Receptor D2 TaqIA Polymorphism. **Obesity Research - Open Journal**, v. 2, n. 4, p. 119–127, 2016.

PHANI, N; VOHRA, M; RAJESH, S; ADHIKARI, P; NAGRI, A; D'SOUZA, S; SATYAMOORTHY, K; RAI, P. Implications of critical PPAR $\gamma$ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. **Mol Genet Genomics**. 2015 Aug 5.

PHILLIPS, CM. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. **Nutrients**. 2013;5(1):32-57. doi:10.3390/nu5010032.

POMP, D.; NEHRENBURG, D.; ESTRADA-SMITH, D. Complex Genetics of Obesity in Mouse Models. **Annual Review of Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 331–345, 2008.

PONCE, G; PEREZ-GONZALES, R; ARAGUES, M; PALOMO, T; RODRIGUES-JIMENEZ, R; HOENICKA, J. The ANKK1 Kinase Gene and Psychiatric Disorders. **Neurotoxicity Research** July 2009, Volume 16, Issue 1, pp 50-59. 10.1007/s12640-009-9046-9.

POPP, J; LEUCHT, S; HERES, S; STEIMER, W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT 2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain. **Pharmacogenomics J**. 2009;9(1):71–77. doi: 10.1038/tbj.2008.5.

POSTON, WS; LINDER, EM; HADDOCK,CK; NILSSON, T; ASTRÖM, M; FOREYT, PJ. D4 dopamine receptor gene exon III polymorphism and obesity risk. **Eat Weight Disord**. 1998 Jun;3(2):71-7.

PRASCHAK-RIEDER, N; KENNEDY, J; WILSON, A; HUSSEY, D; BOOVARIWALA, A; WILLEIT, M; GINOVART, N; THARMALINGAM, S; MASELLIS, M; HOULE, S; MEYER, J. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [ $^{11}$ C] DASB positron emission tomography study. **Biol. Psychiatry**, 62 (2007), pp. 327–331.

QUEIROZ, E.M. et al . *IGF2*, *LEPR*, *POMC*, *PPARG*, and *PPARGC1* gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto , v. 48, n. 7, p. 595-602, July 2015.

RAMACHANDRAPPA, S.; FAROOQI, I. S. Genetic approaches to understanding human obesity. **J Clin Invest**, v. 121, n. 6, p. 2080–2086, 2011.

RAMSEY, R; ISENRING, E; DANIELS, L. Comparing measures of fat-free mass in overweight older adults using three different bioelectrical impedance devices and three prediction equations. **J Nutr Health Aging**. 2012 Jan;16(1):26-30.

RAMSEY, H. Association between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Variations rs6277 and rs1800497 and Cognitive Performance According to Risk Type for Psychosis: A Nested Case Control Study in a Finnish Population Sample. **PLoS One**. 2015 Jun 26;10(6):e0127602. doi: 10.1371/journal.pone.0127602.

RANGEL-BARAJAS, C, et al. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. **Aging and Disease**. 2015;6(5):349-368. doi:10.14336/AD.2015.0330.

RAO, KR, Lal N, Giridharan NV. Genetic & epigenetic approach to human obesity. **The Indian Journal of Medical Research**. 2014;140(5):589-603.

REICHELT, AC; WESTBROOK, RF; MORRIS, MJ (2015) Integration of reward signalling and appetite regulating peptide systems in the control of food-cue responses. **British Journal of Pharmacology**, 172: 5225–5238. doi: 10.1111/bph.13321.

REIMOLD, M; SMOLKA, MN. et al. Midbrain serotonin transporter binding potential measured with [(11)C]DASB is affected by serotonin transporter genotype. **J. Neural Transm.**, 114 (2007), pp. 635–639.

RIBEIRO, Aída Calvão et al . Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 19, n. 5, p. 553-562, Oct. 2006 .

RIBEIRO, G; SANTOS, O. Food Reward: mechanisms involved and implications for obesity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. Volume 8, Issue 2, July–December 2013, Pages 82–88. **Physiology & Behavior**. Volume 91, Issue 4, 24 July 2007, Pages 432–439.

RIPPE, JM; CROSSLEY, S; RINGER, R. Obesity as a Chronic Disease: Modern Medical and Lifestyle Management. **Journal of the American Dietetic Association**. Volume 98, Issue 10, Supplement, October 1998, Pages S9–S15.

RISSELADA, A. **Genetic determinants for metabolic abnormalities**. [s.l: s.n.].

ROLLS, E. **Progress in Neurobiology**. Volumes 127-128, abril de 2015, páginas 64-90. Gosto, olfato, e processamento valor de recompensa alimentar no cérebro. Edmund T. Rolls

ROMINGER, A; CUMMING, P; XIONG, G; KOLLER, G; BONING, G; WULFF, M; ZWERGAL, A; FORSTER, S; REILHAC, A; MUNK, O; SOYKA, M; WANGLER, B; BARTENSTEIN, P; LA FOUGERE, C; POGARELL, O. [18F]Fallypride PET measurement of striatal and extrastriatal dopamine D 2/3 receptor availability in recently abstinent alcoholics. **Addict Biol**. 2012 Mar;17(2):490-503. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00355.x. Epub 2011 Oct 3.

ROSENBAUM, M; LEIBEL, RL. Role of leptin in energy homeostasis in humans. **The Journal of endocrinology**. 2014;223(1):T83-T96. doi:10.1530/JOE-14-0358.

RUI, L. Brain Regulation of energy balance and body weights. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**. 2013;14(4):10.1007/s11154-013-9261-9. doi:10.1007/s11154-013-9261-9.

RYU, S; CHO, EY; PARK, T; OH, S; JANG, WS; KIM, SK; LEE, D; HONG, KS. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated

with antipsychotic drug treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. Volume 31, Issue 3, 13 April 2007, Pages 673–677

SANDHOLTZ, CH. GRARUP, N; PEDERSEN, O; HANSEN, P. Genome-wide association studies of human adiposity: Zooming in on synapses. **Molecular and Cellular Endocrinology** xxx (2015) 1e11

SAVITZ, J. et al. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**. 2013;16(9):2095-2101. doi:10.1017/S146114571300045X.

SCARR, E; GIBBONS, A; NEO, J; UDAWELA, M; DEAN, B. Cholinergic connectivity: it's implications for psychiatric disorders. **Front. Cell. Neurosci.**, 03 May 2013. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2013.00055>

SHELLEKENS, H; CLARKE, G; JEFFERY, IB; DINAN, TG; CRYAN, JF. Dynamic 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Editing in a Mouse Model of Obesity. **PLoS One**. 2012;7(3):e32266. doi: 10.1371/journal.pone.0032266.

SCHUCH, JB, et al. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. *Revista Brasileira de Neurociências*. v. 8, n. 1 (2010).

SCHULTZ, W. Updating dopamine reward signals. **Current Opinion in Neurobiology**. Volume 23, Issue 2, April 2013, Pages 229–238.

SCHURKS, M; FRAHNOW, A; DIENER, H-C; KURTH, T; ROSSKOPF, D; GRABE, H-J. Bi-allelic and tri-allelic 5-HTTLPR polymorphisms and triptan non-response in cluster headache. **The Journal of Headache and Pain**. 2014;15(1):46. doi:10.1186/1129-2377-15-46.

SCHWARTZ, M; WOODS, M; PORTE, D; SEELEY, R; BASKIN, D. Central nervous system control of food intake. **Nature** 404, 661-671 (6 April 2000) | doi:10.1038/35007534.

SHABANA; HASNAIN, S. Obesity, More than a 'Cosmetic' Problem. Current Knowledge and Future Prospects of Human Obesity Genetics. **Biochemical Genetics**. pp 1-28, 2015.

SHAO, P; ZHAO, JP; CHEN, JD; WU, RR, HE, YQ. Association of HTR2C-759C/T and -697G/C polymorphisms with antipsychotic agent-induced weight gain. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. 2008 Apr;33(4):312-5.

SHUMAY, E. et al. Repeat variation in the human PER2 gene as a new genetic marker associated with cocaine addiction and brain dopamine D2 receptor availability. **Transl Psychiatry**, v. 2, n. 3, p. e86, 2012.



SIDHU, A; NIZNIK, HB. Coupling of dopamine receptor subtypes to multiple and diverse G proteins. **International Journal of Developmental Neuroscience**. Volume 18, Issue 7, November 2000, Pages 669–677

SILVEIRA, PP; PORTELLA, AK; KENNEDY, JL; GAUDREAU, H; DAVIS, C; STEINERD, M; SOARES, C; MATTHEWS, SG; SOKOLOWSKI, MB; DUBÉ, L; LOUCKS, EB; HAMILTON, J; MEANEY, MJ; LEVITAN, RD. Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous food intake in pre-school children. **Appetite**. Volume 73, 1 February 2014, Pages 15–22.

SIKORA, M; GESE, A; CZYPICKI, R; GASIOR, M; TRETYN, A; CHOJNOWSKI, J; BIELINSKI, M; JARACZ, M; KAMINSKA, A; JUNIK, R; BORKOWSKA, A. Correlations between polymorphisms in genes coding elements of dopaminergic pathways and body mass index in overweight and obese women. **Endokrynol Pol**. 2013;64(2):101-7.

SIPILA, T, et al. An Association Analysis of Circadian Genes in Anxiety Disorders. **Biological Psychiatry**. Volume 67, Issue 12, 15 June 2010, Pages 1163–1170.

SOOKOIAN, S; GIANOTTI, TF; GEMMA, C; BURGUENO, A; PIROLA, CJ (2008), Contribution of the Functional 5-HTTLPR Variant of the *SLC6A4* Gene to Obesity Risk in Male Adults. **Obesity**, 16: 488–491. doi: 10.1038/oby.2007.64

SPELIOTES, EK; et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nature Genetics** 42, 937–948 (2010) doi:10.1038/ng.686

SPELLICY, C, et al. ANKK1 and DRD2 pharmacogenetics of disulfiram treatment for cocaine abuse. **Pharmacogenetics and Genomics**. July 2013 - Volume 23 - Issue 7 - p 333–340. doi: 10.1097/FPC.0b013e328361c39d.

SRIVASTAVAAB, A; MITTALA, B; PRAKASHBC, J; SRIVASTAVAD, P; SRIVASTAVAD, D. Analysis of MC4R rs17782313, POMC rs1042571, APOE-Hha1 and AGRP rs3412352 genetic variants with susceptibility to obesity risk in North Indians. **Ann Hum Biol**. 2015 Jul 31:1-4. doi:10.3109/03014460.2015.1061597.

STICE, E; BIRGER, KS; YOKUM, S. Reward Region Responsivity Predicts Future Weight Gain and Moderating Effects of the TaqIA Allele. **J Neurosci**. 2015 Jul 15;35(28):10316-24. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3607-14.2015.

STICE, et al. Relation between Obesity and Blunted Striatal Response to Food Is Moderated by TaqIA1 Gene. **Science (New York, N.Y.)** 322.5900 (2008): 449–452. *PMC*. Web. 29 Oct. 2015.

STICE, E. et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 117, n. 4, p. 924–935, 2008.

STICE, E. et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. **NeuroImage**, v. 50, n. 4, p. 1618–1625, 2010.

STUNKARD, AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. **N Engl J Med**. 1990 May 24;322(21):1483-7.

SULLIVAN, D, et al; Dopamine transporter *DAT* and receptor *DRD2* variants affect risk of lethal cocaine abuse: a gene–gene–environment interaction. **Translational Psychiatry** (2013) 3, e222; doi:10.1038/tp.2012.146

SUN, K; KUSMINSKI, CM; SCHERER, PE. Adipose tissue remodeling and obesity. **The Journal of Clinical Investigation**. 2011;121(6):2094-2101. doi:10.1172/JCI45887.

TECOTT, LH; ABDALLAH, L. Mouse genetic approaches to feeding regulation: serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. **CNS Spectr**. 2003 Aug;8(8):584-8.

\_\_\_\_\_.; SUN, LM; AKANA, SF; STRACK, AM; LOWENSTEIN, DH, DALLMAN, MF; JULIUS, D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. **Nature**. 1995 Apr 6;374(6522):542-6.

THOW, Anne Marie et al . The effect of fiscal policy on diet, obesity and chronic disease: a systematic review. **Bull World Health**. Organ, Genebra , v. 88, n. 8, p. 609-614, Aug. 2010.

UPADHYAY, SN. Serotonin Receptors, Agonists and Antagonists. **Indian Journal of Nuclear Medicine**. Vol. 18, No 1&2, March & June, 2003.

USIELLO, A; BAIK, J-H; ROUGE-PONT, F; PICETTI, R; DIERICH, A; LEMEURE, M; PIAZZA, PV; BORRELLI, E. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D<sub>2</sub> receptors. **Nature** 408, 199-203 (9 November 2000) | doi:10.1038/35041572.

VALASSI, E; SCACCHI, M; CAVAGNIN, F. Neuroendocrine control of food intake. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. Volume 18, Issue 2, February 2008, Pages 158–168.

VAL-LAILLET, D. et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. **NeuroImage: Clinical**, v. 8, p. 1–31, 2015.

VERECZKEI, A.; Multivariate Analysis of Dopaminergic Gene Variants as Risk Factors of Heroin Dependence. **PLoS One**. 2013 Jun 28;8(6):e66592. doi: 10.1371/journal.pone.0066592.

VIMALESWARAN, KS; ZHAO, JH; WAINWRIGHT, NW; SURTEES, PG; WAREHAM, NJ; LOOS, RJF. Association between serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene (*HTR2C*) polymorphisms and obesity- and mental health-related phenotypes in a large population-based cohort. **International Journal of Obesity** (2010) 34, 1028–1033; doi:10.1038/ijo.2009.292; published online 12 January 2010.

VOIGT, J; FINK, H. Serotonin controlling feeding and satiety. **Behavioural Brain Research**. Volume 277, 15 January 2015, Pages 14–31.

VOLKOW, ND; WANG, G-J; BALER, RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. **Trends in Cognitive Sciences**. Volume 15, Issue 1, January 2011, Pages 37–46.

VOLKOW, N. D. et al. Food and drug reward: Overlapping circuits in human obesity and addiction. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 11, p. 1–24, 2011.

WALLMEIER, D; WINKLER, JK; FLEMING, T, et al. Genetic modulation of the serotonergic pathway: influence on weight reduction and weight maintenance. **Genes & Nutrition**. 2013;8(6):601-610. doi:10.1007/s12263-013-0350-x.

WANG, GJ; VOLKOW, ND; LOGAN, J; PAPPAS, NR; WONG, CT; ZHU, W; NETUSIL, N; FOWLER, JS. Brain dopamine and obesity. **Lancet**. 2001 Feb 3;357(9253):354-7.

WILLER, CJ; SPELIOTES, EK; LOSS, FJF, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. **Nature genetics**. 2009;41(1):25-34. doi:10.1038/ng.287.

WILLIAMS, DL. Neural integration of satiation and food reward: Role of GLP-1 and orexin pathways. **Physiology & Behavior**. Volume 136, September 2014, Pages 194–199.

WINKLER, JK; WOEHNING, A; SCHULTZ, JH; BRUNE, M; BEATON, N; CHALLA, TD; MINKOVA, S; ROEDER, E; NAWROTH, PP; FRIEDERICH, HC; WOLFRUM, C; RUDOFSKI, G. TaqIA polymorphism in dopamine D2 receptor gene complicates weight maintenance in younger obese patients. **Nutrition**. 2012 Oct;28(10):996-1001. doi: 10.1016/j.nut.2011.12.018. Epub 2012 Apr 25.

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

WONG, AB; BUCKLE, CE; HUBERT, H; VAN TOL, M. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? **Eur J Pharmacol**. 2000 Dec 27;410(2-3):183-203.

**World Health Organization**. Guide to Physical Measurements. 2008. Disponível em: <[http://www.who.int/chp/steps/Part3\\_Section3.pdf](http://www.who.int/chp/steps/Part3_Section3.pdf)>. Acesso em: 02 jun. 2015.

\_\_\_\_\_. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. 1995. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_854.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf?ua=1)>. Acesso em: 03 jun. 2015.

\_\_\_\_\_. Waist circumference and waist-hip ratio. 2008. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491\\_eng.pdf?ua=>](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf?ua=>)>. Acesso em: 02 jun. 2015.

WRIGHT, S; ARONNE, L. Causes of obesity. **Abdominal Imaging**. October 2012, Volume 37, Issue 5, pp 730-732

WU, R; ZHAO, J; SHAO, P; OU, J; CHANG, M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**. 2011 Aug;36(8):720-3. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.08.003.

XIA, Q.; GRANT, S. F. A. The genetics of human obesity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1281, n. 1, p. 178–190, 2013.

XIAO, J; FREE, RB; BARNAEVA, E. et al. Discovery, Optimization, and Characterization of Novel D<sub>2</sub> Dopamine Receptor Selective Antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**. 2014;57(8):3450-3463. doi:10.1021/jm500126s.

XU, R., et al; Dopamine D2S and D2L receptors may differentially contribute to the actions of antipsychotic and psychotic agents in mice. **Mol Psychiatry**. Vol 7(10):1075-82, 2002.

YAMAKAWA, M; FUKUSHIMA, K; YANAGISAWA, Y; KAGAWA, Y. Serotonin transporter polymorphisms affect human blood glucose control. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Volume 334, Issue 4, 9 September 2005, Pages 1165–1171.

YANG, Y; MOGHADAM, AA; CORDNER, ZA; LIANG, N-C; MORAN, TH. Long Term Exendin-4 Treatment Reduces Food Intake and Body Weight and Alters Expression of Brain Homeostatic and Reward Markers. **Endocrinology**. 2014;155(9):3473-3483. doi:10.1210/en.2014-1052.

YAZDI, FT; CLEE, SM; MEYRE, D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. Riesgo-Escovar J, ed. **PeerJ**. 2015;3:e856. doi:10.7717/peerj.856.

YOKUMA, S; MARTIA, CN; SMOLEN, A; STICE, E. Relation of the multilocus genetic composite reflecting high dopamine signaling capacity to future increases in BMI. **Appetite**. Volume 87, 1 April 2015, Pages 38–45.

YUAN, X; YAMADA, S; ISHIYAMA-SHIGEMOTO, S; KOYAMA, W; NONAKA, K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. **Diabetologia**, 43 (2000), pp. 373–376

ZHANG, Y; BERTOLINO, A; FAZIO, L et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 2007;104(51):20552-20557. doi:10.1073/pnas.0707106104.

ZHANG, LS; HU, L; LI, X; ZHANG, J; CHEN, B. The DRD2 rs1800497 polymorphism increase the risk of mood disorder: Evidence from an update meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**. Volume 158, April 2014, Pages 71–77.

ZHANG, C. ZHANG, J; FAN, J; CHENG, W; DU, Y; YU, S; FANG, Y. Identification of ANKK1 rs1800497 Variant in Schizophrenia: New Data and Meta-Analysis. **Am J Med Genet Part B**. 2014. 165B::564–571.

ZHAO, J; GOLDBERG, J; VACCARINO, V. Promoter methylation of serotonin transporter gene is associated with obesity measures: a monozygotic twin study. **International Journal of Obesity** (2013) 37, 140–145; doi:10.1038/ijo.2012.8; published online 31 January 2012.

ZHENG, H; LENARD, N; SCHIN, A; BERTHOUD, H-R. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: Reward-driven brain overrides repletion signals. **International journal of obesity** (2005). 2009;33(Suppl 2):S8-13. doi:10.1038/ijo.2009.65.

## 7 ANEXOS

Anexo A

**PROTOCOLO DE COLETA**

**NOME:**

**PROTOCOLO (número):**

**CHECKIST**

**1º ENCONTRO – DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

| <b>Etapa</b>                | <b>Ok (data e rubrica)</b> | <b>Observações</b> |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| TCLE                        |                            |                    |
| Demográfico                 |                            |                    |
| Anamnese                    |                            |                    |
| Recordatório alimentar 24hr |                            |                    |
| Antropometria               |                            |                    |
| Pressão arterial            |                            |                    |
| Instruções para 2º encontro |                            |                    |
| Entrega dos questionários   |                            |                    |

**2º ENCONTRO – DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

| <b>Etapa</b>                                | <b>Ok (data e rubrica)</b> | <b>Observações</b> |
|---------------------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Coleta de sangue                            |                            |                    |
| 2º Recordatório alimentar 24hr              |                            |                    |
| <b>Questionários (recolher ou realizar)</b> |                            |                    |
| ASRS                                        |                            |                    |
| IPAQ                                        |                            |                    |
| BECK ANSIEDADE                              |                            |                    |

|                |  |  |
|----------------|--|--|
| BECK DEPRESSÃO |  |  |
| QFA            |  |  |

**3º ENCONTRO – DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

| <b>Etapa</b>                                | <b>Ok (data e rubrica)</b> |
|---------------------------------------------|----------------------------|
| Entrega dos laudos bioquímicos              |                            |
| <b>REVISÃO GERAL DAS ESTAPAS ANTERIORES</b> |                            |
|                                             |                            |

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:** (auto relato)

| <b>Critério</b>                        | <b>SIM</b> | <b>NÃO</b> |
|----------------------------------------|------------|------------|
| 1. Presença de nefropatia              |            |            |
| 2. Problemas de coagulação             |            |            |
| 3. Doença infecto-contagiosa conhecida |            |            |
| 4. Problemas de tireoide               |            |            |
| 5. Gravidez                            |            |            |
| 6. Amamentação                         |            |            |
| 6. Câncer                              |            |            |
| 7. Uso de inibidores de apetite        |            |            |



### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa chamada “Aspectos nutrigenéticos de parâmetros bioquímicos e antropométricos: implicações para saúde humana”, que está sendo desenvolvida por um grupo de professores e alunos do Centro Universitário UNIVATES com o objetivo de investigar a interação entre a alimentação e polimorfismos genéticos, ou seja, verificar se as variações genéticas podem influenciar na maneira como o seu metabolismo responde à alimentação.

Como parte da sua consulta no Ambulatório de Nutrição você responderá um questionário sobre seus hábitos de vida e alimentares, e também descreverá tudo o que você comeu nas últimas 24 horas. Você também irá realizar a verificação da Pressão Arterial e Avaliação Antropométrica (verificação de peso, altura, dobras cutâneas), sendo todos os procedimentos realizados por profissionais capacitados e registrados pelo pesquisador.

Em uma segunda data, a ser combinada entre você e o pesquisador, será realizada a coleta de sangue e exame de Bioimpedância, que deverão ocorrer no turno da manhã com o participante em jejum. O aparelho de Bioimpedância determina a quantidade e o percentual de massa magra e massa gorda em seu corpo. Durante o teste você deverá ficar em repouso e deitado em uma maca. Serão colocados quatro eletrodos na superfície da sua pele, sendo dois em sua mão direita e dois em seu pé direito. O teste leva menos de 1 minuto para ser finalizado, e você não deverá sentir desconforto ou dor durante o procedimento. A coleta de sangue será realizada por um profissional treinado e serão coletados 10 ml de sangue de uma veia do braço, e você poderá sentir um desconforto da picada durante a coleta. Através desta coleta serão verificados valores de colesterol total, HDL, glicose, triglicerídeos e extração de DNA para análise genética. O material biológico será devidamente armazenado por 5 anos após o término do projeto, de acordo com as exigências legais.

Caso você necessite de uma dieta para perda de peso, será feita uma nova Avaliação Antropométrica, exame de Bioimpedância e coleta de sangue no prazo de dois meses que será agendada e realizada com o mesmo procedimento da primeira coleta, com a única diferença de ser coletados apenas 5 ml de sangue nesta segunda parte.

Os benefícios deste estudo poderão ser obtidos apenas em longo prazo e voltados para a população, não havendo benefício direto para o participante, apenas os resultados dos exames laboratoriais e de Bioimpedância. Os seus dados pessoais serão sempre tratados confidencialmente e a sua identidade será preservada. Os resultados deste estudo serão publicados com fins científicos, mas não haverá identificação pessoal ou publicação do seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, você pode retirar o seu consentimento e desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem que isso traga qualquer prejuízo para você no trabalho ou ensino. A sua possibilidade de desistência ou não-participação na

pesquisa, não mudará em nada o seu atendimento no Ambulatório de Nutrição ou em qualquer outro serviço prestado.

Este projeto está inteiramente de acordo com as normas vigentes na Resolução CNS196/96.

Esta pesquisa não implicará em nenhum gasto para o participante, bem como não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. A responsável por esta pesquisa é a Professora Dra. Verônica Contini, que poderá ser contatada para qualquer esclarecimento pelos telefones (051) 37147000, Ramal 5534, e (051) 81583210.

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVATES, que aprovou a execução deste projeto, também poderá ser contatado pelo telefone: (51) 3714-7000 Ramal 5339.

Este termo será assinado em duas vias, sendo que uma delas ficará com você e a outra será arquivada pelos pesquisadores durante o período de 5 anos e após serão incinerados.

Declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa e que fui devidamente informado (a), de uma forma clara e detalhada, tendo a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas livre de qualquer tipo de constrangimento.

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

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador que aplica o questionário

**DADOS DEMOGRÁFICOS:****Nome:****PROTOCOLO (número):****Sexo:** ( ) feminino ( ) masculino**Vínculo com a UNIVATES:** ( ) aluno ( ) funcionário ( ) professor**Idade:** **Data de nascimento:****Telefone (cel):** ( ) **Telefone (fixo):** ( ) **Ramal****(Univates):****E-mail:****Naturalidade (cidade nascimento):****Nacionalidade:** ( ) brasileira ( ) estrangeira**Cor (IBGE):** ( ) branca ( ) preta ( ) amarela ( ) parda ( ) indígena**Estado civil:** ( ) solteiro (a) ( ) casado (a) ( ) divorciado (a) ( ) viúvo (a)**Algun parente (irmãos, pais, primos, ...) já participou da pesquisa?**

( ) não ( ) não sei ( ) sim, qual:

**Renda individual (em reais):** ( ) sim: ( ) não (mesada não conta!)**Renda familiar mensal (me reais):****Quantas pessoas vivem da renda familiar (quantas moram na casa):****Gasto familiar mensal com a alimentação:** ( ) Não sei**PARA MULHRES: Está em período menstrual?** ( ) sim ( ) Não ( ) pré-menstrual**Escolaridade:**

( ) ensino fundamental (1º grau) (8 ou 9 séries): ( ) completo ( ) incompleto. Anos:

( ) ensino médio (2º grau) (3 séries): ( ) completo ( ) incompleto. Anos:

( ) ensino técnico: ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

( ) ensino superior: ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

( ) especialização: ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

( ) mestrado: ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

( ) doutorado: ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

( ) pós-doutorado : ( ) completo ( ) incompleto. Curso/Anos:

**Número total de anos de estudo:**

**Observação:** Não computar anos de repetência ou segunda graduação (mesmo que tenha demorado mais, computar os anos curriculares do curso e, em caso de supletivo, computar os anos de equivalência: fundamental = 9, médio = 3).

**NÍVEL SOCIOECONÔMICO (Segundo ABEP 2015)**

Somar pontos obtidos nas tabelas A-C:

| A                                  | Quantidade |   |   |    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|------------|---|---|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | 0          | 1 | 2 | 3  | 4 ou + |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Banheiros <sup>a</sup>             | 0          | 3 | 7 | 10 | 14     | <sup>a</sup> Considerar lavabos como banheiros;<br><sup>b</sup> Entenda-se “Empregados domésticos” como aqueles que trabalham pelo menos 5 dias/semana;<br><sup>c</sup> NÃO considerar automóveis usados para atividades profissionais;<br><sup>d</sup> Incluir computadores de mesa, notebooks e netbooks, mas NÃO incluir tablets, smartphones, etc;<br><sup>e</sup> Incluir pontuação correspondente caso a geladeira tenha um freezer incorporado ou exista freezer independente na casa;<br><sup>f</sup> Considere também videogames, microcomputadores e outros aparelhos capazes de reproduzir mídias em DVDs ou formatos mais modernos;<br><sup>g</sup> NÃO considerar aquelas exclusivamente para atividades profissionais (pontuar apenas as de uso pessoal ou misto);<br><sup>h</sup> Máquinas com dupla função (lavar e secar) pontuam nas duas variáveis. |
| Empregados domésticos <sup>b</sup> | 0          | 3 | 7 | 10 | 13     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Automóveis <sup>c</sup>            | 0          | 3 | 5 | 8  | 11     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Microcomputador <sup>d</sup>       | 0          | 3 | 6 | 8  | 11     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lava louça                         | 0          | 3 | 6 | 6  | 6      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Geladeira                          | 0          | 2 | 3 | 5  | 5      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Freezer <sup>e</sup>               | 0          | 2 | 4 | 6  | 6      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lava roupa                         | 0          | 2 | 4 | 6  | 6      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DVD <sup>f</sup>                   | 0          | 1 | 3 | 4  | 6      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Micro-ondas                        | 0          | 2 | 4 | 4  | 4      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Motocicleta <sup>g</sup>           | 0          | 1 | 3 | 3  | 3      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Secadora de roupa <sup>h</sup>     | 0          | 2 | 2 | 2  | 2      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## GRAU DE INSTRUÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA E ACESSO A SERVIÇOS PÚBLICOS

| <b>B- Escolaridade da pessoa de referência</b>    |   |
|---------------------------------------------------|---|
| Analfabeto/ fundamental I incompleto              | 0 |
| Fundamental I completo/ Fundamental II incompleto | 1 |
| Fundamental II completo/ Médio incompleto         | 2 |
| Médio completo/ superior incompleto               | 4 |
| Superior completo                                 | 7 |

(Fundamental I= 1ª a 4ª séries; Fundamental II= antiga 5ª a 8ª séries)

| <b>C- Serviços públicos</b> | <b>Não</b> | <b>Sim</b> |
|-----------------------------|------------|------------|
| Água encanada               | 0          | 4          |
| Rua pavimentada             | 0          | 2          |

### **Pontos de corte:**

**A:** 45-100

**B:** 38-44

**B1:** 29-37

**C1:** 23-28

**C2:** 17-22

**D-E:** 0-16

### **ANAMENESE:**

#### **Tabagismo (fumar ao menos 1 cigarro/dia por no mínimo 30 dias seguidos):**

( ) não      ( ) nunca experimentou      ( ) uso eventual (festas, por exemplo) Onde?

( ) ex-fumante      Quantidade?

Durante quanto tempo fumou?:      Há quanto tempo parou?:      Número de cigarros/dia:

( ) sim      Idade da primeira experimentação:      Idade de início do uso contínuo:

Número de cigarros/dia:      Há quanto tempo?:

#### **Uso de álcool:**

( ) sim      ( ) não      ( ) raramente

Tipo de bebida:

( ) vinho      Frequência de ingestão (quantas vezes/semana):

Quantidade (ml/dia):

( ) cerveja      Frequência de ingestão (quantas vezes/semana):

Quantidade (ml/dia):

( ) destilados (especificar qual tipo):

Tipo:      Frequência de ingestão:

Quantidade:

Tipo:      Frequência de ingestão:

Quantidade:

**Ingestão de líquidos:**

- ( ) água                      Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) chá                      Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) chimarrão              Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) refrigerantes          Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) sucos                    Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) café                    Quantidade (ml) por dia:  
 ( ) outro (especificar):                      Quantidade (ml) por dia:

Quantidade de líquido total do dia:

**Hábitos alimentares:**

- Utiliza para adoçar: ( ) açúcar      ( ) adoçante              Qual tipo/ quantidade:  
 Consome leite: ( ) sim      ( ) não              Quantidade (copos/dia)  
 Tipo de leite: ( ) desnatado              ( ) semidesnatado              ( ) integral  
 Ingestão de doces: ( ) não              ( ) sim, especificar abaixo:  
 Tipo:                      Quantidade:                      Quantas vezes na semana:  
 Tipo:                      Quantidade:                      Quantas vezes na semana:  
 Tipo:                      Quantidade:                      Quantas vezes na semana:

Consumo de frituras: ( ) 1x/ semana ( ) 2x na semana ( ) 3x na semana ( ) 4 ou + x na semana  
 ( ) não

Consumo de carnes: ( ) não              ( ) sim, especificar abaixo o tipo, frequência e modo de preparo:

- ( ) Gado. Frequência na semana:                      Modo de preparo:  
 ( ) Porco. Frequência na semana:                      Modo de preparo:  
 ( ) Peixe. Frequência na semana:                      Modo de preparo:  
 ( ) Ave. Frequência na semana:                      Modo de preparo:

Utilização de sal adicional na comida: ( ) sim              ( ) não

Utilização de condimentos:

- ( ) Caldo de carnes. Frequência:  
 ( ) Catchup. Frequência:  
 ( ) Mostarda. Frequência:  
 ( ) Maionese. Frequência:  
 ( ) Pimenta. Frequência:

Intolerâncias alimentares: ( ) não      ( ) sim, quais:

Alergias alimentares: ( ) não ( ) sim, quais:

Utilização de suplementos alimentares: ( ) não ( ) sim, listar quais tipos abaixo:

Tipos:

Utilização de vitaminas suplementares: ( ) não ( ) sim, listar quais tipos abaixo:

Tipos:

Nº

## CONSUMO DE CAFEÍNA E ESTIMULANTES

Anote todos os itens que você consome em um dia. Atente para as quantidades (em xícaras ou em latinhas ou copo) de cada um dos produtos nas listas abaixo.

| CAFÉ                                    | Manhã               | Tarde                               | Noite            | Madrugada        | Total |
|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Em Xícaras pequenas (30ml)              | (06:00 às 12:00)    | (12:00 às 18:00)                    | (18:00 às 02:00) | (02:00 às 06:00) | /dia  |
| Café Passado                            |                     |                                     |                  |                  |       |
| Expresso                                |                     |                                     |                  |                  |       |
| Café Instantâneo (ex: Nescafé)          |                     |                                     |                  |                  |       |
| Café Descafeinado                       |                     |                                     |                  |                  |       |
| <b>Outras Bebidas que contém</b>        |                     |                                     |                  |                  |       |
| <b>Cafeína:</b>                         |                     |                                     |                  |                  |       |
| Chá (xícara grande - 60ml)              |                     |                                     |                  |                  |       |
| Achocolatado (Nescau, Toddy) (Copo)     |                     |                                     |                  |                  |       |
| Coca-Cola, Pepsi (350ml = Lata)         |                     |                                     |                  |                  |       |
| Coca-Cola Zero, Diet ou Pepsi Diet      |                     |                                     |                  |                  |       |
| (350ml = Lata)                          |                     |                                     |                  |                  |       |
| Guaraná ou Diet (350ml = Lata)          |                     |                                     |                  |                  |       |
| Energético (RedBull, Burn, etc) (Lata)  |                     |                                     |                  |                  |       |
| Chimarrão                               |                     |                                     |                  |                  |       |
| <b>Outros Alimentos que contém</b>      |                     |                                     |                  |                  |       |
| <b>Cafeína:</b>                         |                     |                                     |                  |                  |       |
| Chocolate (Barra pequena)               |                     |                                     |                  |                  |       |
| <b>Bebida (ml)</b>                      | <b>Cafeína (mg)</b> |                                     |                  |                  |       |
| Café xícara pequena (30ml)              | 20mg                | <b>Consumo Total de Cafeína/dia</b> |                  |                  |       |
| Café Descafeinado xícara pequena (30ml) | Menos de 1mg        |                                     |                  |                  |       |



|                                        |         |         |           |  |
|----------------------------------------|---------|---------|-----------|--|
| Expresso (30ml)                        | 35mg    |         |           |  |
| Chá xícara grande (60ml)               | 17mg    |         |           |  |
| Chá verde xícara grande (60ml)         | 7mg     |         |           |  |
| Energéticos (RedBull) Lata (350ml)     | 250mg   |         |           |  |
| Chocolate Quente (350ml)               | 15mg    |         |           |  |
| Refrigerantes com cafeína (350ml)      | 40-60mg |         |           |  |
| Barra de chocolate pequena             | 20mg    |         |           |  |
|                                        |         |         |           |  |
| Usa algum fitoterápico estimulante?    | NÃO (0) | SIM (1) | mg/semana |  |
| Usa para estudar?                      | NÃO (0) | SIM (1) | Qual?     |  |
| Usa Ritalina ou Venvanse para estudar? | NÃO (0) | SIM (1) |           |  |
| Usa Ritalina ou Venvanse por diversão? | NÃO (0) | SIM (1) |           |  |

|    |
|----|
| Nº |
|----|

**História clínica:**

Diabetes mellitus: ( ) não ( ) sim, qual, tipo (I ou II):

Hipertensão arterial: ( ) não ( ) sim

Cardiopatía: ( ) não ( ) sim, qual:

Colesterol elevado: ( ) não ( ) sim

Triglicerídeos elevados: ( ) não ( ) sim

Trato gastrointestinal: ( ) úlcera ( ) gastrite

Alguma doença conhecida? ( ) não ( ) sim, qual:

Funcionamento do intestino: ( ) regular ( ) preso Frequência de evacuação na semana:

Utilização de medicamentos: ( ) não ( ) sim, listar os tipos de medicamentos e a finalidade:

Tipo:

Finalidade:

Tempo uso:

**História familiar:**Diabetes mellitus: ( ) não ( ) sim, qual tipo (I ou II):

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Hipertensão arterial: ( ) não ( ) sim

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Cardiopatía: ( ) não ( ) sim, qual:

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Colesterol elevado: ( ) não ( ) sim

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Triglicerídeos elevados: ( ) não ( ) sim

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Obesidade: ( ) não ( ) sim

( ) Parentesco primário (pais, irmãos e filhos). Quem:

( ) Parentesco secundário (avós, tios e primos). Quem:

Alguma doença conhecida (câncer)? ( ) não ( ) sim, qual, quem:

Nº

**RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24 HORAS:**

Listar, com o máximo de detalhamento, todos os alimentos e líquidos ingeridos nas últimas 24 horas. Anotar o dia da semana e os horários das refeições, modo de preparo, marcas dos produtos industrializados, quantidades e medidas utilizadas. Se necessário, utilize o verso da folha.



## INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BASAL

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante **a última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

|                                          | <b>Absolutamente<br/>não</b> | <b>Levemente<br/>Não me<br/>incomodou muito</b> | <b>Moderadamente<br/>Foi muito<br/>desagradável mas<br/>pude suportar</b> | <b>Gravemente<br/>Difícilmente pude<br/>suportar</b> |
|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1. Dormência ou formigamento             |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 2. Sensação de calor                     |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 3. Tremores nas pernas                   |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 4. Incapaz de relaxar                    |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 5. Medo que aconteça o pior              |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 6. Atordoado ou tonto                    |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 7. Palpitação ou aceleração do coração   |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 8. Sem equilíbrio                        |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 9. Aterrorizado                          |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 10. Nervoso                              |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 11. Sensação de sufocação                |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 12. Tremores nas mãos                    |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 13. Trêmulo                              |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 14. Medo de perder o controle            |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 15. Dificuldade de respirar              |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 16. Medo de morrer                       |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 17. Assustado                            |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 18. Indigestão ou desconforto no abdômen |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 19. Sensação de desmaio                  |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 20. Rosto afogueado                      |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |
| 21. Suor (não devido ao calor)           |                              |                                                 |                                                                           |                                                      |

**INVENTÁRIO DE BECK PARA DEPRESSÃO - BASAL**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem **se sentido nesta semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

**1. 0 Não me sinto triste.**

- 1 Eu me sinto triste.
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

**2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.**

- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- 2 Acho que nada tenho a esperar.
- 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

**3. 0 Não me sinto um fracasso.**

- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

**4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.**

- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

**5. 0 Não me sinto especialmente culpado.**

- 1 Eu me sinto culpado às vezes.
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- 3 Eu me sinto sempre culpado.

**6. 0 Não acho que esteja sendo punido.**

- 1 Acho que posso ser punido.
- 2 Creio que vou ser punido.
- 3 Acho que estou sendo punido.

**7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.**

- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.

**2 Estou enojado de mim.**

- 3 Eu me odeio.

**8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.**

- 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

**9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.**

- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

**10. 0 Não choro mais que o habitual.**

- 1 Choro mais agora do que costumava.
- 2 Agora, choro o tempo todo.
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

**11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.**

- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

**12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.**

- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

**13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.**

- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

3 Não consigo mais tomar decisões.

**14. 0** Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.

1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.

2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.

3 Considero-me feio.

**15. 0** Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.

1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

**16. 0** Durmo tão bem quanto de hábito.

1 Não durmo tão bem quanto costumava.

2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

**17. 0** Não fico mais cansado que de hábito.

1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.

2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.

3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

**18. 0** Meu apetite não está pior do que de hábito.

1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.

2 Meu apetite está muito pior agora.

3 Não tenho mais nenhum apetite.

**19. 0** Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Perdi mais de 2,5 Kg.

2 Perdi mais de 5,0 Kg.

3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

**20. 0** Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

**21. 0** Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

## ADHD SELF-REPORT SCALE (ASRS) V1.1 SYMPTOM CHECKLIST - EXPANDED

Para cada item, marque com um X a opção que melhor descreve como você se sentiu e comportou-se ao longo do último mês.

| ASRS                                                                                                                                                                        | Nunca | Raramente | Às vezes | Frequen-<br>temente | Muito<br>frequente-<br>mente |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|---------------------|------------------------------|
| 1. Com que frequência você tem dificuldade para terminar os detalhes finais de um projeto, depois que as partes mais difíceis já foram feitas?                              |       |           |          |                     |                              |
| 2. Com que frequência você tem dificuldade para colocar as coisas em ordem quando precisa fazer uma tarefa que necessite organização?                                       |       |           |          |                     |                              |
| 3. Com que frequência você tem problemas para lembrar de compromissos ou obrigações?                                                                                        |       |           |          |                     |                              |
| 4. Quando você tem uma tarefa que exige muito raciocínio, com que frequência você a evita, ou adia seu início?                                                              |       |           |          |                     |                              |
| 5. Com que frequência você se remexe ou fica contorcendo as mãos ou os pés quando tem que ficar sentado(a) por muito tempo?                                                 |       |           |          |                     |                              |
| 6. Com que frequência você se sente excessivamente ativo(a) e necessitando fazer as coisas como se estivesse movido(a) por um motor?                                        |       |           |          |                     |                              |
| 7. Com que frequência você comete erros por descuido quando tem que trabalhar com algo chato ou difícil?                                                                    |       |           |          |                     |                              |
| 8. Com que frequência você tem dificuldade em manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?                                                         |       |           |          |                     |                              |
| 9. Com que frequência você tem dificuldade em se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?                                  |       |           |          |                     |                              |
| 10. Com que frequência você extravia ou tem dificuldade em encontrar as coisas em casa ou no trabalho?                                                                      |       |           |          |                     |                              |
| 11. Com que frequência você se distrai com movimento ou barulho ao redor de você?                                                                                           |       |           |          |                     |                              |
| 12. Com que frequência você levanta de seu assento em reuniões ou outras situações em que se espera que você permaneça sentado(a)?                                          |       |           |          |                     |                              |
| 13. Com que frequência você se sente agitado(a) ou inquieto(a)?                                                                                                             |       |           |          |                     |                              |
| 14. Com que frequência você tem dificuldade para descontrair e relaxar quando tem tempo para si mesmo(a)?                                                                   |       |           |          |                     |                              |
| 15. Com que frequência você se pega falando demais quando está em situações sociais?                                                                                        |       |           |          |                     |                              |
| 16. Quando você está em uma conversa, com que frequência você se percebe completando as frases das pessoas com quem está falando, antes que elas tenham terminado de falar? |       |           |          |                     |                              |



|                                                                                                                                              | Nunca | Raramente | Às vezes | Frequen-<br>temente | Muito<br>frequente-<br>mente |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|---------------------|------------------------------|
| 17. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?                                                                 |       |           |          |                     |                              |
| 18. Com que frequência você tem dificuldade de esperar em situações em que cada um tem sua vez?                                              |       |           |          |                     |                              |
| 19. Com que frequência você desperdiça ou administra mal o seu tempo?                                                                        |       |           |          |                     |                              |
| 20. Com que frequência você tem problemas para fazer um plano e cumpri-lo quando você está em uma situação em que é necessário planejamento? |       |           |          |                     |                              |
| 21. Com que frequência você tem dificuldade em priorizar tarefas quando você está em uma situação onde estabelecer prioridades é necessário? |       |           |          |                     |                              |
| 22. Com que frequência você depende dos outros para manter sua vida em ordem e prestar atenção a detalhes?                                   |       |           |          |                     |                              |
| 23. Com que frequência você fica adiando as coisas até o último minuto?                                                                      |       |           |          |                     |                              |
| 24. Com que frequência é difícil para você completar as tarefas no tempo previsto?                                                           |       |           |          |                     |                              |
| 25. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar a ideia principal em coisas que você leu?                                           |       |           |          |                     |                              |
| 26. Com que frequência você acha que o seu humor muda com facilidade?                                                                        |       |           |          |                     |                              |
| 27. Com que frequência você se sente mais facilmente incomodado(a) ou sobrecarregado(a) do que outras pessoas na mesma situação?             |       |           |          |                     |                              |
| 28. Com que frequência você tem dificuldade para controlar o seu temperamento?                                                               |       |           |          |                     |                              |
| 29. Com que frequência os seus sentimentos são facilmente feridos quando você é criticado?                                                   |       |           |          |                     |                              |
| 30. Com que frequência você sente que lhe falta autodisciplina?                                                                              |       |           |          |                     |                              |
| 31. Com que frequência você tem dificuldade em manter o controle de várias coisas ao mesmo tempo?                                            |       |           |          |                     |                              |
| 32. Com que frequência você se entedia com facilidade?                                                                                       |       |           |          |                     |                              |
| 33. Com que frequência você age sem pensar nas possíveis consequências?                                                                      |       |           |          |                     |                              |
| 34. Com que frequência você é impaciente em conversas ou ao dirigir?                                                                         |       |           |          |                     |                              |

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

De forma geral sua saúde está:

|               |               |         |             |          |
|---------------|---------------|---------|-------------|----------|
| ( ) Excelente | ( ) Muito boa | ( ) Boa | ( ) Regular | ( ) Ruim |
|---------------|---------------|---------|-------------|----------|

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL, USUAL ou HABITUAL. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre-se que:

- Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.
- Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

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

**1a.** Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

|             |  |                   |            |
|-------------|--|-------------------|------------|
| <b>Dias</b> |  | <b>Por SEMANA</b> | ( ) Nenhum |
|-------------|--|-------------------|------------|

**1b.** Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

|               |  |                 |  |
|---------------|--|-----------------|--|
| <b>Horas:</b> |  | <b>Minutos:</b> |  |
|---------------|--|-----------------|--|

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

|             |  |                   |            |
|-------------|--|-------------------|------------|
| <b>Dias</b> |  | <b>Por SEMANA</b> | ( ) Nenhum |
|-------------|--|-------------------|------------|

**2b.** Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo

|                                                               |                      |                 |                      |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| no total você gasta fazendo essas atividades <b>por dia</b> ? |                      |                 |                      |
| <b>Horas:</b>                                                 | <input type="text"/> | <b>Minutos:</b> | <input type="text"/> |

**3a.** Em quantos dias de uma semana normal você CAMINHA por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

|             |                      |                   |                      |                   |                      |
|-------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Dias</b> | <input type="text"/> | <b>Por SEMANA</b> | <input type="text"/> | <b>( ) Nenhum</b> | <input type="text"/> |
|-------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|

**3b.** Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta caminhando **por dia**?

|               |                      |                 |                      |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| <b>Horas:</b> | <input type="text"/> | <b>Minutos:</b> | <input type="text"/> |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|

**4a.** Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia de semana?

|               |                      |                 |                      |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| <b>Horas:</b> | <input type="text"/> | <b>Minutos:</b> | <input type="text"/> |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|

**4b.** Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

|               |                      |                 |                      |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| <b>Horas:</b> | <input type="text"/> | <b>Minutos:</b> | <input type="text"/> |
|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|

## Anexo B

Tabela Suplementar 1 – Seleção de possíveis confundidores

|                          |                       | Genes |       |       | Possíveis confundidores |      |                  |                 |               |
|--------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------------------------|------|------------------|-----------------|---------------|
|                          |                       | ANKK1 | DRD2  | DRD4  | Idade                   | Sexo | Atividade física | Consumo álcool. | Uso medicação |
| Desfechos                | IMC                   |       |       |       | <0.001                  | -    | -                | -               | 0.233         |
|                          | CC                    |       |       |       | <0.001                  | -    | -                | -               | 0.574         |
|                          | %GC                   |       |       |       | 0.006                   | -    | -                | -               | 0.008         |
|                          | Glicemia              |       |       |       | 0.161                   | -    | -                | -               | 0.896         |
|                          | Colesterol total      |       |       |       | <0.001                  | -    | -                | -               | 0.360         |
|                          | HDL                   |       |       |       | 0.724                   | -    | -                | -               | 0.210         |
|                          | LDL                   |       |       |       | <0.001                  | -    | -                | -               | 0.737         |
|                          | Triglicerídeos        |       |       |       | 0.137                   | -    | -                | -               | 0.228         |
|                          | Carboidratos R24H     |       |       |       | 0.794                   | -    | -                | -               | 0.622         |
|                          | Proteínas R24H        |       |       |       | 0.318                   | -    | -                | -               | 0.529         |
|                          | Lipídeos R24H         |       |       |       | 0.488                   | -    | -                | -               | 0.835         |
|                          | Colesterol R24H       |       |       |       | 0.482                   | -    | -                | -               | 0.507         |
|                          | Fibras totais R24H    |       |       |       | 0.055                   | -    | -                | -               | 0.781         |
|                          | Valor energético R24H |       |       |       | 0.513                   | -    | -                | -               | 0.697         |
| Possíveis Confundi-dores | Idade                 | 0.221 | 0.334 | 0.177 |                         |      |                  |                 |               |
|                          | Sexo                  | 0.500 | 0.538 | 0.231 |                         |      |                  |                 |               |
|                          | Atividade física      | 0.602 | 0.927 | 0.206 |                         |      |                  |                 |               |
|                          | Cons. álcool          | 0.288 | 0.637 | 0.323 |                         |      |                  |                 |               |
|                          | Uso medicação         | 0.368 | 0.682 | 0.034 |                         |      |                  |                 |               |

A idade e o uso de medicação foram considerados potenciais confundidores em alguns modelos explorando os efeitos de DRD4 VNTR 48bp.