MARINA BROSSO PIOLTINE

Influência de polimorfismos nos genes dos receptores de sabor gorduroso, doce e amargo no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientador: Dr. Marcio Corrêa Mancini

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

®reprodução autorizada pelo autor

Pioltine, Marina Brosso
Influência de polimorfismo nos genes dos receptores de sabor gorduroso, doce e amargo no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos / Marina Brosso Pioltine. -- São Paulo, 2015.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Endocrinologia.
Orientador: Marcio Corrêa Mancini.

Descritores: 1.Obesidade pediátrica/genética 2.Consumo de alimentos 3.Comportamento alimentar 4.Polimorfismo de nucleotídeo único 5.Genótipo 6.Paladar 7.Receptores de sabor 8.Percepção gustatória 9.Hábitos alimentares 10.Sabor gorduroso 11.Doces 12.Amargo 13.Proteína CD36 14.Proteína humana TAS1R2 15.Proteína humana TAS2R38 16.Obesidade/metabolismo 17.Nutrientes/metabolismo 18.Criança 19.Adolescente

USP/FM/DBD-415/15

Este trabalho foi desenvolvido com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2013/08255-8).

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Refletindo sobre essa jornada, os últimos anos não seriam tão maravilhosos sem o encorajamento e orientação de minha família, amigos, colegas e mentores.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Marcio Corrêa Mancini, pelo acolhimento ao seu grupo de pesquisa e pelos valiosos ensinamentos no desafiador campo de estudo da obesidade. Agradeço a confiança, atenção, apoio e ensinamentos que tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional, e que permitiu que este sonho se tornasse realidade.

À Dra. Maria Edna de Melo, agradeço pela imensa contribuição para a minha formação acadêmica e por minha introdução à área da Genética. Agradeço por acreditar em mim e por ser um grande exemplo de profissional, pela qual tenho profunda admiração e respeito. Obrigada pela minuciosa dedicação a esse trabalho, pelas análises estatísticas e por todos os ensinamentos que levarei por toda a vida.

Sou profundamente grata por ter tido a oportunidade de realizar este trabalho na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, um ambiente de apoio e estímulo científico. Gostaria de agradecer a todos os funcionários, médicos, pesquisadores e docentes da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, que tornaram essa experiência incrivelmente enriquecida.

À Prof. Dra. Mônica Spinelli, Prof. Dra. Marcia Nacif, Prof. Dra. Ana Carolina Colucci e Prof. Dra. Juliana Morimoto, agradeço pela inspiração e por terem despertado em mim o fascínio pela área acadêmica ao serem minhas primeiras orientadoras em iniciações científicas. Agradeço ao corpo docente e discente da Universidade Presbiteriana Mackenzie, pela base de minha formação em Nutrição, e pelas amizades que perduram além dos tempos de graduação.

Às nutricionistas e companheiras desta jornada Ariana Fernandes, Clarissa Fujiwara e Mara Mendes, pela valiosa amizade, pelas risadas, pelas conquistas e por compartilharem comigo o zelo pela ciência da nutrição. Agradeço também à Nídia Horie, Nivea Marra e Alisson Machado por todo apoio e amizade.

Aos funcionários do Ambulatório de Endocrinologia, em especial à Eliana Vergilio, bem como aos membros do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do

Hospital das Clínicas, especialmente ao Prof. Dr. Alfredo Halpern e à Dra. Cíntia Cercato, agradeço por todas as contribuições científicas.

À Prof. Dra. Ana Maria Pitta Lottenberg, Prof. Dra. Dirce Marchioni e Dra. Rosa Ferreira dos Santos, membros da Comissão Avaliadora de minha Qualificação, agradeço pelas contribuições ao trabalho que permitiram seu andamento e conclusão.

A todos os pesquisadores, pós-graduandos e colaboradores do LIM-18, em especial à Aritânia Santos e Rodolfo Batista, pela amizade, ensinamentos, acurácia e precisão técnica que possibilitou a execução deste trabalho.

Aos membros que fizeram e fazem parte da Liga Acadêmica de Obesidade Infantil, a qual ingressei em 2011, pelo inestimável aprendizado e experiência profissional. Agradeço à Melissa Galasso, Amanda Solimani, Mariana Baldini Prudêncio e Jacqueline Wahrhaftig pela amizade, valiosa disposição e responsabilidade com nossos pacientes.

Agradeço aos colegas, docentes e nutricionistas do Instituto da Criança pelos ensinamentos em nutrição clínica em pediatria que enriqueceram e fortaleceram a minha base profissional, contribuindo para o mestrado. Agradeço o aprendizado e amizades mantidos além dos tempos de minha especialização.

Ao meu pai, Paulo Cezar, minha mãe, Maria Inês, e aos meus irmãos, Mariana e Marcos, por serem meus maiores exemplos de dedicação aos estudos, de determinação, de disciplina e de esforço. À vocês dedico esse trabalho, que não teria sido possível sem a formação, motivação e cuidado sempre recebidos.

Obrigada a todos que ajudaram a aprimorar minhas habilidades de pensamento crítico e a expandir meus conhecimentos, e a todos aqueles que direta ou indiretamente estiveram presentes ao longo desta trajetória. Expresso aqui o meu sentimento de gratidão que se estenderá por toda a vida.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), que tornou possível o desenvolvimento desta pesquisa por meio de apoio financeiro (Processo nº 2013/08255-8).

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2013.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas i
Lista de Tabelas iii
Lista de Figuras v
Lista de Quadros vi
Resumo vii
Abstract viii
1. INTRODUÇÃO 1
1.1 Obesidade 2
1.1.1 Epidemiologia da obesidade infantil no Brasil 2
1.1.2 Etiopatogênese e consequências da obesidade 3
1.1.3 Diagnóstico da obesidade em crianças e adolescentes 4
1.2 Consumo alimentar 6
1.2.1 Recomendações nutricionais 6
1.3 Gustação 8
1.3.1 Visão geral sobre o paladar 8
1.3.1.1 Formação e regeneração das papilas gustativas 10
1.3.2 Interação com sistema córtico-límbico 11
1.3.3 Receptores de sabor 12
1.3.4 Variações nos genes de receptores de sabor e consumo alimentar 14
1.4 Justificativa do estudo 16
2. OBJETIVOS 17
2.1 Objetivo geral 18
2.2 Objetivos específicos 18
3. MATERIAL E MÉTODOS 19
3.1 Delineamento do estudo 20
3.2 Perfil dietético 20
3.3 Avaliação clínica 22
3.3.1 Exames físicos 22
3.3.2 Exames bioquímicos 23
3.4 Estudo molecular 24
3.5 Análise estatística 25
3.6 Aspectos éticos 26

4. RESULTADOS 27
4.1 População do estudo e risco de obesidade 28
4.2 *CD36* e genótipos do rs1761667 29
4.3 *CD36* e genótipos do rs1527483 33
4.4 *TAS1R2* e genótipos do rs9701796 37
4.5 *TAS1R2* e genótipos do rs35874116 41
4.6 *TAS2R38* e genótipos do rs1726866 44
4.7 *TAS2R38* e genótipos do rs713598 47
5. DISCUSSÃO 52
5.1 Parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos 53
5.2 *CD36*, sabor da gordura e consumo alimentar 56
5.3 *TAS1R2*, sabor doce e consumo alimentar 57
5.4 *TAS2R38*, sabor amargo e consumo alimentar 60
5.5 Papel da preferência alimentar na evolução humana 61
5.6 Pontos fortes e limitações do estudo 64
5.7 Plano prospectivo futuro 65
6. CONCLUSÕES 66
7. ANEXOS 68
7.1 Anexo 1 - Modelo de recordatório de 24 horas 69
7.2 Anexo 2 - Escala de compulsão alimentar periódica 70
7.3 Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido 72
7.4 Anexo 4 - Lista dos alimentos mais consumidos 75
7.5 Anexo 5 - Figura de discriminação alélica segundo PCR em tempo real 77
7.6 Anexo 6 - Informativo Kit Oragene® de coleta de saliva 78
7.7 Anexo 7 - *CD36* e consumo alimentar, na amostra total 79
7.8 Anexo 8 - *TAS1R2* e consumo alimentar, na amostra total 80
7.9 Anexo 9 - *TAS2R38* e consumo alimentar, na amostra total 81
7.10 Anexo 10 - Consumo alimentar e diplótipos do *TAS2R38* 82
8. REFERÊNCIAS 83

LISTA DE ABREVIATURAS

Ala262Val	Substituição de alanina por valina no códon 262
ALT	Alanina aminotransferase
AMDR	*Acceptable Macronutrient Distribution Range*
AST	Aspartato aminostransferase
CD36	*CD36 molecule thrombospondin receptor*, gene
CD36	*Cluster determinant 36*, proteína
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRIs	*Dietary Reference Intakes*
ECAP	Escala de compulsão alimentar periódica
ENDEF	Estudo Nacional da Despesa Familiar
FLV	Frutas, legumes e verduras
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	Gramas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da FMUSP
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IC	Intervalo de confiança
Ile191Val	Substituição de isoleucina por valina no códon 191
IMC	Índice de massa corporal
IMC/I	Índice de massa corporal para a idade
IOM	*Institute of Medicine*
Kcal	Quilocaloria
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	*Odds ratio*
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PKD1L3	*Polycystic kidney disease*, 1-3

PKD2L1	*Polycystic kidney disease*, 2-1
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
Pro49Ala	Substituição de prolina por alanina no códon 49
PROP	Propiltiouracil
PTC	Feniltiocarbamida
R24h	Recordatório de 24 horas
RCE	Razão circunferência da cintura-estatura
rs#	*Reference Snp (ID number)*
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
Ser9Cys	Substituição de Serina por Cisteína no códon 9
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único (*Single nucleotide polymorphisms*)
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
T1R2	Receptor do sabor, tipo 1, membro 2, proteína
T1R3	Receptor do sabor, tipo 1, membro 3
TAS1R2	*Taste receptor, type 1, member 2,* gene
TAS2R38	*Taste receptor, type 2, member 38*
TRPV1	*Transient receptor potential vanilloid*-1
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos
VET	Valor energético total
z-IMC	z-Escore do índice de massa corporal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores críticos de diagnóstico nutricional para indivíduos de 5 a 19 anos de idade..... 5

Tabela 2. Descrição dos polimorfismos, segundo o gene estudado..... 25

Tabela 3. Frequência dos genótipos e risco de obesidade..... 28

Tabela 4. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1761667..... 29

Tabela 5. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1761667 do gene *CD36*..... 30

Tabela 6. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1761667 do gene *CD36*..... 31

Tabela 7. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1527483..... 34

Tabela 8. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1527483 do gene *CD36*..... 35

Tabela 9. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1527483 do gene *CD36*..... 36

Tabela 10. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs9701796..... 37

Tabela 11. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs9701796 do gene *TAS1R2*..... 38

Tabela 12. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs9701796 do gene *TAS1R2*..... 39

Tabela 13. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs35874116..... 41

Tabela 14. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs35874116 do gene *TAS1R2*..... 42

Tabela 15. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs35874116 do gene *TAS1R2*..... 43

Tabela 16. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1726866..... 44

Tabela 17. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1726866 do gene *TAS2R38*..... 45

Tabela 18. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1726866 do gene *TAS2R38*..... 46

Tabela 19. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs713598..... 47

Tabela 20. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs713598 do gene *TAS2R38*..... 48

Tabela 21. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs713598 do gene *TAS2R38*..... 49

Tabela 22. Recomendação de consumo alimentar segundo IOM, OMS e SBC..... 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curva de z-IMC para meninas de 5 a 19 anos de idade..... 5

Figura 2. Curva de z-IMC para meninos de 5 a 19 anos de idade..... 6

Figura 3. Fluxo da informação gustativa pelo sistema nervoso central..... 10

Figura 4. Os três tipos de receptores de sabor - *cluster*, canais de íons e acoplados à proteína G - localizados nas papilas gustativas..... 12

Figura 5. Consumo de alimentos de sabor gorduroso entre obesos de diferentes genótipos do rs1761667..... 32

Figura 6. Consumo de óleos vegetais entre obesos de diferentes genótipos do rs1761667..... 32

Figura 7. Consumo de achocolatado em pó entre obesos de diferentes genótipos do rs9701796..... 40

Figura 8. Consumo de alimentos de sabor doce entre crianças eutróficas de diferentes genótipos do rs713598..... 50

Figura 9. Consumo de refrigerante entre crianças eutróficas de diferentes genótipos do rs713598..... 50

Figura 10. Variações em genes de receptores de sabor e seus efeitos na saúde..... 56

Figura 11. Ação da leptina em receptores de sabor doce..... 59

Figura 12. Expressão facial de recém-nascido com 2 semanas de vida em reação ao sabor doce (A) e ao sabor do suco de limão (B)..... 62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para caracterização de alimentos de sabor doce e gorduroso.. 22

Quadro 2. Influência da variante rs1761667 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 33

Quadro 3. Influência da variante rs1527483 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 36

Quadro 4. Influência da variante rs9701796 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 40

Quadro 5. Influência da variante rs35874116 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 43

Quadro 6. Influência da variante rs1726866 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 46

Quadro 7. Influência da variante rs713598 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados..... 51

RESUMO

Pioltine MB. *Influência de polimorfismos nos genes dos receptores de sabor gorduroso, doce e amargo no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: A obesidade infantil é um importante problema de saúde pública e apresenta impacto direto na qualidade de vida das crianças e adolescentes, bem como no desenvolvimento futuro de doenças crônicas. O padrão alimentar rico em gordura e açúcar, e com baixo aporte de fibra dietética, vitaminas e minerais é reconhecido como fator de risco para o surgimento da obesidade, no entanto os fatores que contribuem para a preferência por alimentos ricos nestes nutrientes não são bem estabelecidos. O sabor dos alimentos é reconhecido como um importante preditor das escolhas alimentares, e os polimorfismos nos genes que codificam os receptores do sabor podem explicar a variabilidade da preferência e consumo alimentar na população. OBJETIVO: Avaliar a influência de polimorfismos de genes de receptores de sabor gorduroso (*CD36*), doce (*TAS1R2*) e amargo (*TAS2R38*) no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos. MÉTODOS: Estudo transversal com 668 crianças e adolescentes obesos e um grupo controle de 135 crianças eutróficas, de ambos os gêneros. Foi realizado o estudo molecular dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs1761667 e rs1527483 do *CD36*, rs9701796 e rs35874116 do *TAS1R2,* e rs1726866 e rs713598 do *TAS2R38*, bem como análise do consumo alimentar e perfil metabólico. RESULTADOS: Em relação ao *CD36*, o alelo A do rs1761667 relacionou-se com menor consumo de lipídios totais, gorduras poli e monoinsaturadas, consumo de alimentos de sabor gorduroso, ingestão de óleos vegetais e açúcares totais em obesos. O alelo A do rs1527483 associou-se com menor percentil de pressão arterial diastólica, menor massa gorda e maior massa livre de gordura em obesos. Quanto ao gene *TAS1R2*, a variante rs9701796 teve maior risco metabólico segundo a razão circunferência da cintura-estatura (RCE), bem como relação com maior consumo de achocolatado em pó em obesos. Já a variante rs35874116 mostrou relação com a menor ingestão de fibras dietéticas em obesos. No *TAS2R38*, o alelo G do rs1726866 foi associado com menor consumo de gorduras monoinsaturadas e maior consumo de açúcares totais, em obesos. O alelo G do rs713598 mostrou relação com maior consumo de carboidratos, consumo de alimentos de sabor doce, refrigerantes e menor ingestão de fibras pelos indivíduos eutróficos. CONCLUSÃO: Não houve relação entre genótipos e risco de obesidade. Os achados mostram a associação entre polimorfismos dos genes de receptores de sabor com o consumo alimentar, indicando diferenças entre obesos e magros, e alelos de proteção e de risco cardiometabólico, respectivamente dos genes *CD36* e *TAS1R2*.

Descritores: Obesidade pediátrica/genética; Consumo de alimentos; Comportamento alimentar; Polimorfismo de nucleotídeo único; Genótipo; Paladar; Receptores de sabor; Percepção gustatória; Hábitos alimentares; Sabor gorduroso, Doces; Amargo; proteína CD36; proteína humana TAS1R2; proteína humana TAS2R38; Obesidade/metabolismo; Nutrientes/metabolismo; Criança; Adolescente.

ABSTRACT

Pioltine MB. *Influence of polymorphisms in fat, sweet and bitter taste receptors genes in food intake and metabolic profile in obese children and adolescents* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

BACKGROUND: Childhood obesity is a major public health problem and it has a direct impact on the quality of life of children and adolescents, as well as the future risk for development of chronic diseases. The dietary pattern rich in fats and sugars associated to the low intake of dietary fibers, vitamins and minerals is widespread for the rise of obesity. However the factors that contribute to the preference for foods rich in these nutrients are not well established. Taste is recognized as an important predictor of food choices, and polymorphisms in genes encoding its receptors may explain the variability of taste preference and food intake on population. OBJECTIVE: To evaluate the influence of polymorphisms of fat (*CD36*), sweet (*TAS1R2*) and bitter (*TAS2R38*) taste receptor genes in diet and metabolic profile in obese children and adolescents. METHODS: Cross-sectional study with 668 obese children and adolescents and a control group of 135 normal-weight children. The molecular study was made for single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs1761667 and rs1527483 of *CD36*, rs9701796 and rs35874116 of *TAS1R2*, rs1726866 and rs713598 of *TAS2R38*, and the analysis of food intake and metabolic profile. RESULTS: In relation to *CD36*, the A allele of rs1761667 was associated with lower intake of total fat, poly and monounsaturated fats, consumption of fatty flavor food, intake of vegetable oils and total sugars in obese. The A allele of rs1527483 was associated with lower percentile of diastolic blood pressure, lower fat mass and increased fat-free mass in obese. Regarding *TAS1R2* gene, the variant rs9701796 was associated to increased metabolic risk according to waist-height ratio, as well as with higher consumption of chocolate powder in obese. The variant rs35874116 showed a lower intake of dietary fiber. In *TAS2R38*, the G allele of rs1726866 was associated with a lower intake of monounsaturated fat and a higher intake of total sugars in obese. The G allele of rs713598 was related to the higher carbohydrate intake, consumption of sweet tasting food, soda drinks and less fiber intake by normal weight children. CONCLUSION: There was no relationship between genotypes and risk of obesity. The findings show the association between polymorphisms of taste receptor genes with dietary intake, indicating differences between obese and lean children, as well as the protective and risk alleles for cardiometabolic risk in *CD36* and *TAS1R2*, respectively.

Descriptors: Pediatric obesity/genetics; Food consumption; Feeding behavior; Polymorphism, Single Nucleotide; Genotype; Taste; Taste receptor; Taste perception; Food habits; Fat taste; Sweet; Bitter; CD36 protein; TAS1R2 protein, human; TAS2R38 protein, human; Obesity/metabolism; Nutrients/metabolism; Child; Adolescent.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

1.1.1 Epidemiologia da obesidade infantil no Brasil

O Brasil encontra-se em uma grande transição demográfica, epidemiológica e nutricional desde a década de 1970, marcada pelo crescimento econômico, urbanização e diminuição da morbidade por doenças infecciosas e mortalidade infantil[1,2]. Este desenvolvimento acarretou modificações na estrutura etária da população brasileira, com aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento populacional, apresentando impacto direto na mudança do perfil de enfermidades, com aumento de doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, ao mesmo tempo em que ainda ocorrem endemicamente doenças infecciosas[3].

Atualmente a obesidade constitui um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, apesar dos avanços ocorridos em relação à sua fisiopatologia e ao seu tratamento[4,5]. Em crianças e adolescentes, a incidência de obesidade e doenças crônicas é menor quando comparada a indivíduos com idades mais avançadas, no entanto sua prevalência tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas e impactam no aumento de doenças crônicas na idade adulta e diminuição da expectativa de vida[6].

No Brasil, houve o aumento de mais de 10% na prevalência de excesso de peso em adultos entre os anos 2003 e 2013. Atualmente, 56,9% das pessoas com mais de 18 anos estão com excesso de peso, ou seja, têm um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 Kg/m^2. Além disso, 20,8% dos adultos são classificados como obesos por terem IMC maior ou igual que 30 Kg/m^2[7]. Em crianças e adolescentes de 10 a 19 anos, identificou-se o aumento da prevalência de sobrepeso de 7,6% para 19,4% nas meninas, e de 3,7% para 21,7% nos meninos, por meio do Estudo Nacional da Despesa Familiar (ENDEF)[8] realizado nos anos 1974 e 1975, comparado à Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF)[9] realizada nos anos 2008 e 2009. A obesidade teve aumento de 0,7% para 4,0% nas meninas, bem como de 0,4% para 5,9% nos meninos, o que confirma que a obesidade está em franco crescimento também entre crianças e adolescentes[9].

1.1.2 Etiopatogênese e consequências da obesidade

Os aspectos etiológicos da obesidade são complexos e multifatoriais e envolvem o desequilíbrio no balanço energético, caracterizado pelo elevado consumo calórico e sedentarismo, causando, por sua vez, o acúmulo excessivo de gordura corporal[10]. O estilo de vida e algumas condições endócrino-metabólicas, também se relacionam com a predisposição para o excesso de peso. Trata-se de uma doença geneticamente determinada, de herança múltipla, e modificada pelo meio ambiente[11,12]. O risco para desenvolvimento da obesidade quando nenhum dos pais é obeso é de 9%. Por outro lado, quando um dos genitores é obeso, o risco eleva-se a 50%, atingindo 80% quando ambos apresentam obesidade[4,10].

Outros fatores determinantes para o estabelecimento da obesidade na infância são ganho de peso gestacional excessivo, desmame precoce, introdução inadequada de alimentos complementares, emprego de fórmulas lácteas com preparação incorreta, distúrbios do comportamento alimentar e relação familiar conturbada[10]. Na adolescência, somam-se a isto todas as alterações do período de transição para a fase adulta, como baixa autoestima, sedentarismo, consumo excessivo de lanches industrializados e suscetibilidade às propagandas consumistas[5,10].

As consequências da obesidade apresentam impacto direto na qualidade de vida de um indivíduo[12-15]. Dados do *Harvard Growth Study*[6] indicam o excesso de peso desde a infância e adolescência como risco para permanência neste estado nutricional na fase adulta, e destacam que quanto maior a adiposidade corporal, maior o risco de desenvolver doenças crônicas[4,6]. Dessa forma, as principais consequências clínicas da obesidade são dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, diabetes tipo 2, lesões osteomusculares, alterações respiratórias, doenças dermatológicas, esteatose hepática, algumas neoplasias e aumento das taxas de mortalidade[3,4,6,10]. Também pode haver redução significativa da qualidade de vida, distúrbios psicológicos, deficiências nutricionais e maior risco de perseguições e humilhação levando a isolamento social[10].

Torna-se importante considerar que uma variedade de mediadores pró-inflamatórios associados à disfunção cardiometabólica são influenciados pela obesidade[3,15]. Sabe-se também que o desenvolvimento da aterosclerose pode ter início desde a infância e adolescência, de acordo com o grau de exposição aos diversos fatores

de risco, como bem documentado no clássico *Bogalusa Heart Study*[16]. Destaca-se assim o maior risco para doenças cardiovasculares, as quais representam, atualmente, a principal causa de óbito no Brasil e no mundo[3]. O estabelecimento precoce da obesidade e sua perpetuação na vida adulta, como anteriormente aludido, pode acarretar perda de anos de vida, sendo essa perda proporcional ao grau de obesidade e à precocidade do seu desenvolvimento[17].

Ressalta-se que o manejo para tratamento da obesidade na infância e adolescência pode ser mais complexo do que no adulto, pois se relaciona com mudanças de hábitos alimentares e comportamentais, comprometimento dos pais e cuidadores e menor percepção tanto da presença do excesso ponderal, como dos danos causados pela obesidade nessa faixa etária[10].

1.1.3 Diagnóstico da obesidade em crianças e adolescentes

A referência global para avaliar e classificar a obesidade é o IMC, calculado por meio do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da estatura em metros. Trata-se de uma medida eficiente na avaliação da adiposidade corporal[18]. No entanto, para o diagnóstico apropriado e seguimento, bem como para prevenção e acompanhamento do IMC eutrófico e da adiposidade infantil, tornou-se importante o desenvolvimento de uma referência específica para a avaliação de crianças e adolescentes[19].

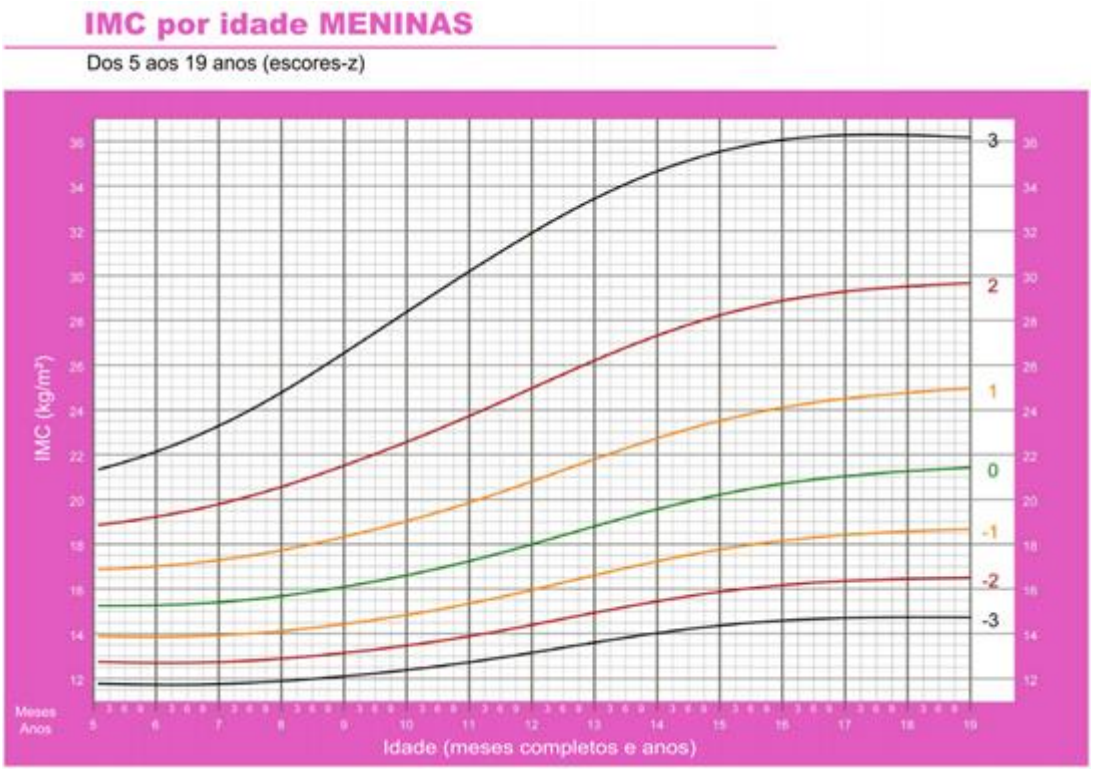
Por conseguinte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) optou por reconstruir a referência recomendada anteriormente pelo *National Center for Health Statistics*[19] para indivíduos de 5 a 19 anos. As novas curvas de crescimento segundo o IMC para a idade, específicas para cada gênero, foram publicadas em 2007 pela OMS[20] e são adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Para estabelecer as novas curvas, foram examinadas seis populações distintas, compreendendo cidades dos Estados Unidos, da Índia e do Brasil, além de países da Europa, Oriente Médio e África. Os gráficos da OMS são padrões que descrevem como as crianças saudáveis devem desenvolver-se em condições ambientais e de saúde ideais. Alguns fatores levados em consideração foram o nascimento a termo, o aleitamento materno exclusivo até 4 meses e o contínuo até pelo menos 12 meses de vida[20]. O uso das curvas é um método não invasivo, com boa reprodutibilidade e fácil mensuração[20]. Os pontos de corte para o diagnóstico populacional do estado nutricional são definidos em percentis ou z-escores, como demonstra a Tabela 1 e as Figuras 1 e 2.

Tabela 1. Valores críticos de diagnóstico nutricional para indivíduos de 5 a 19 anos de idade

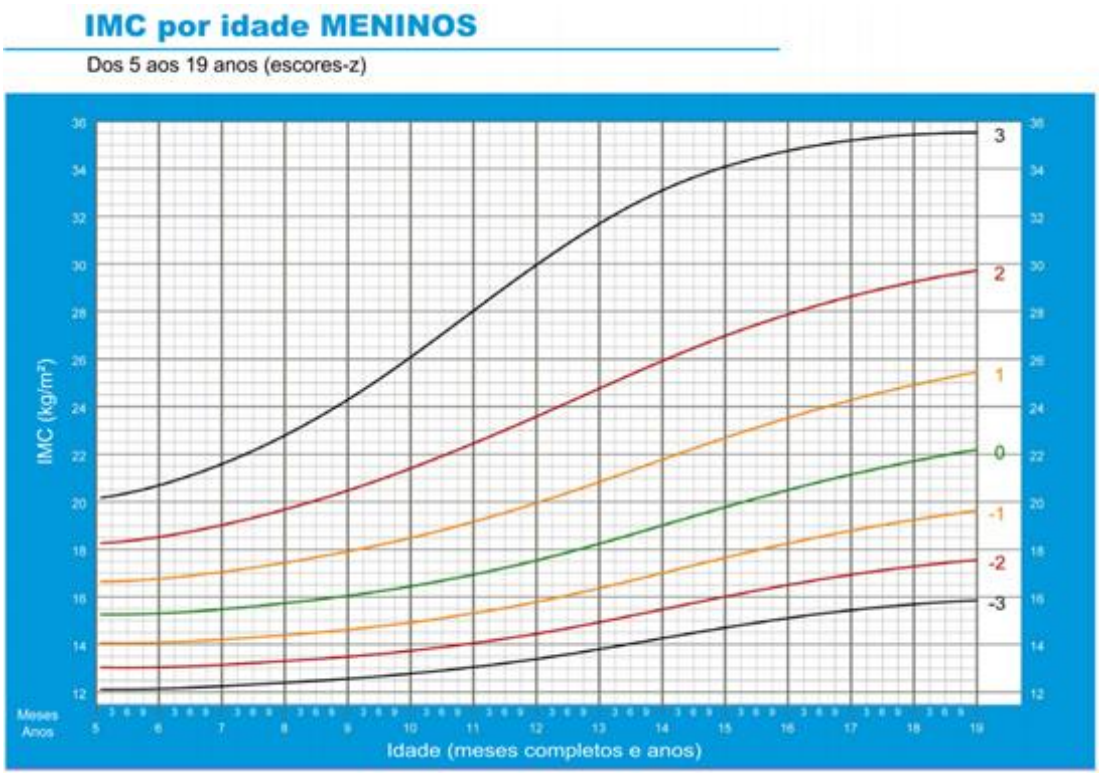
Estado nutricional	Percentil	z-Escore
Magreza acentuada	< 0,1	< -3
Magreza	≥ 0,1 e < 3	≥ -3 e < -2
Eutrofia	≥ 3 e ≤ 85	≥ -2 e ≤ +1
Sobrepeso	> 85 e ≤ 97	> +1 e ≤ +2
Obesidade	> 95 e ≤ 99,9	> +2 e ≤ +3
Obesidade grave	> 99,9	> +3

Fonte: Organização Mundial da Saúde[20].



Fonte: Organização Mundial da Saúde[20].

Figura 1. Curva de z-IMC para meninas de 5 a 19 anos de idade



Fonte: Organização Mundial da Saúde[20].

Figura 2. Curva de z-IMC para meninos de 5 a 19 anos de idade

Destaca-se que as técnicas indiretas para quantificar e classificar os diferentes graus de adiposidade, como a ressonância magnética, tomografia computadorizada, bioimpedância elétrica e densitometria também merecem destaque devido às suas elevadas precisões, porém são métodos que demandam equipamentos e técnicas especializadas com elevado custo financeiro, ou uso de radiação, o que dificulta sua aplicabilidade a nível populacional[21].

1.2 Consumo alimentar

1.2.1 Recomendações nutricionais

As recomendações nutricionais para a prevenção da obesidade possuem enfoque populacional e se associam com o menor risco de doenças crônicas e carenciais em decorrência de déficits nutricionais[22]. As recomendações qualitativas e semiquantitativas do consumo alimentar para a população brasileira se baseiam nas porções de grupos alimentares preconizados pelo Ministério da Saúde[23]. O guia alimentar para a população

brasileira, em sua edição publicada em 2014, embora não estabeleça de forma quantitativa o porcionamento por grupo alimentar, mantém qualitativamente as mesmas recomendações[24].

Desde que utilizados com moderação, os óleos, as gorduras, o sal e o açúcar contribuem para diversificar e tornar a alimentação mais saborosa, sem torná-la nutricionalmente desbalanceada. Contudo, o Ministério da Saúde enfatiza que se prefira sempre alimentos *in natura* ou minimamente processados e preparações culinárias a alimentos ultraprocessados[24]. A recomendação no consumo de açúcares de adição, que inclui aqueles adicionados no processamento de alimentos e bebidas, em sua forma de xarope ou em sua forma refinada, é de até 10% do valor energético total da dieta, tendo sido recentemente proposta uma redução para 5%[25].

As recomendações quantitativas do consumo alimentar para indivíduos de 4 a 18 anos, das *Dietary Reference Intakes* (DRIs)[26], é de 45-65% de carboidratos, 10-30% de proteínas e 25-35% de gorduras totais do valor energético total (VET). Quanto ao consumo dos diferentes lipídios dietéticos, a OMS[27] e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)[28] recomendam, para a população geral, a ingestão de até 10% do VET de gorduras saturadas. No entanto, na presença de perfil lipídico alterado, a ingestão de ácidos graxos saturados deve ser limitada a até 7% do VET[28]. A OMS também recomenda a ingestão de até 10% de gorduras poli-insaturadas, e de 10-15% de gorduras monoinsaturadas para a prevenção de doenças crônicas[27].

No que diz respeito à ingestão de fibras dietéticas, sabe-se que, em adultos, há significativa relação com o menor risco de obesidade, diabetes e constipação intestinal quando se consome, pelo menos, 25 gramas de fibras totais por dia[23]. Entretanto, as recomendações para crianças e adolescentes são conflitivas e o consumo de fibras deve ser encorajado por meio da ingestão habitual de frutas, legumes e verduras, fontes deste nutriente, uma vez que não existem estudos clínicos realizados nesta faixa etária, para apoiar tais associações[29].

A OMS[22] aponta que os hábitos alimentares inadequados são considerados os principais fatores ambientais modificáveis para o desenvolvimento da obesidade, principalmente o elevado consumo calórico, advindo do consumo excessivo de, por exemplo, alimentos ricos em açúcares, gorduras totais e gorduras saturadas, que aumentam o aporte energético da dieta. Este padrão alimentar tem sido consistentemente associado ao excesso de peso e doenças crônicas[4,10], no entanto os

fatores que contribuem à preferência por alimentos ricos nestes nutrientes não são bem estabelecidos.

1.3 Gustação

1.3.1 Visão geral sobre o paladar

O paladar é o sentido do corpo humano que permite o reconhecimento do sabor. As cinco modalidades básicas de sabor que o ser humano tem a capacidade de reconhecer são: doce, salgado, amargo, azedo e umami[30]. Recentemente, no entanto, a percepção oral da gordura dietética foi nomeada *oleogustus* como a sexta modalidade básica de sabor[31].

Os humanos se desenvolveram como onívoros (do latim, *omnis*, "tudo", e *vorare*, "comer"), comendo, conforme as circunstâncias, plantas que podiam colher e animais que conseguiam encontrar ou caçar. Um sensível e versátil sistema de gustação foi necessário para distinguir entre novas fontes de alimentos e possíveis toxinas[32].

Uma vez que a função primária do sistema gustatório é de ordem nutricional, algumas preferências gustativas são inatas, como o doce e umami, presentes no primeiro alimento ao qual o ser humano é exposto - o leite materno[33]. E desde uma perspectiva evolucionária, a percepção do sabor das gorduras se relaciona com a detecção de alimentos de elevado teor energético e que contenham vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais, importantes para a sobrevivência do homem[32,34].

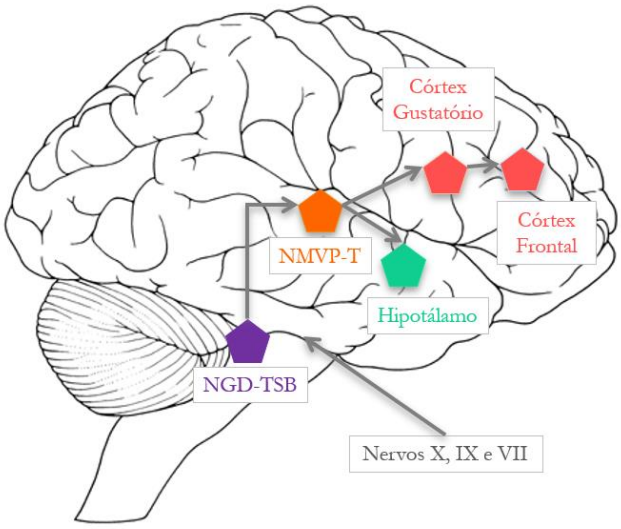
Por outro lado, as substâncias amargas são instintivamente rejeitadas por estarem relacionadas no passado a substâncias tóxicas ou nocivas, ou a alimentos estragados[32]. Entretanto, a experiência pode modificar fortemente este instinto de aversão, e é possível aprender a gostar ou tolerar o amargor de substâncias como o café, o quinino da água tônica e diversos vegetais, como agrião, jiló, toranja e endívia, ou ao azedo do limão, maracujá e outras frutas cítricas[32].

A percepção do sabor ocorre quando as moléculas químicas do alimento entram em contato com receptores localizados nas papilas gustativas da língua[34,35]. O ser humano possui aproximadamente 5.000 papilas gustativas, as quais são classificadas em quatro tipos: fungiformes, foliáceas, circunvaladas e filiformes. As papilas filiformes se relacionam apenas à percepção da textura dos alimentos, uma vez que não possuem

receptores de sabor[34,35]. As papilas, por sua vez, podem conter de uma unidade a várias centenas de botões gustativos, sendo que cada botão gustativo, está associado com cerca de 50 a 100 células receptoras gustativas, responsáveis pela detecção de nutrientes e compostos diversos[34,35].

As células receptoras gustativas são células neuroepiteliais que também se encontram no palato, faringe e região superior do esôfago. Essas células podem ser do tipo I, II e III, ou podem ser células basais, também denominadas células do tipo IV[32]. As células do tipo I possuem longas microvilosidades, fornecem suporte estrutural para as células adjacentes e possuem canais iônicos para detecção de sabor. Além disso, possuem ações semelhantes às desempenhadas pelas células da glia no sistema nervoso central. As células do tipo II possuem microvilosidades curtas e apresentam receptores de sabor transmembrana (do tipo *cluster*, ou do tipo acoplados à proteína G), relacionados principalmente à percepção dos sabores gorduroso, amargo, doce e umami. As células do tipo III possuem canais de íons para a detecção dos sabores azedo e salgado, e são consideradas também células pré-sinápticas. Em relação à sua morfologia, essas células são finas com um único microvilo. As células basais, ou do tipo IV, possuem forma esférica e se localizam na base do botão gustativo, podendo ser transicionais e se diferenciarem em novas células receptoras[32].

O principal fluxo da informação gustativa segue dos botões gustativos para os axônios gustativos primários, e então para o tronco encefálico, tálamo e córtex cerebral[35,36]. Três nervos cranianos contêm os axônios gustativos primários e levam a informação gustativa ao encéfalo. Os dois terços anteriores da língua e o palato enviam axônios gustativos para um ramo do nervo craniano VII ou nervo facial. O terço posterior da língua é inervado por um ramo do nervo craniano IX ou nervo glossofaríngeo. As regiões em volta da orofaringe enviam axônios gustativos para um ramo do nervo craniano X ou nervo vago[35]. Esses nervos estão envolvidos em uma variedade de outras funções motoras e sensoriais, mas todos os seus axônios gustativos entram no tronco encefálico, reunidos em um feixe, e estabelecem sinapses dentro do núcleo gustativo delgado, que é parte do núcleo do trato solitário no bulbo[35].



NOTA: NGD-TSB - Núcleo gustativo delgado do trato solitário no bulbo. NMVP-T - Núcleo medial ventroposterior do tálamo.

Figura 3. Fluxo da informação gustativa pelo sistema nervoso central

1.3.1.1 Formação e regeneração das papilas gustativas

As papilas gustativas iniciam sua formação na fase embrionária e são mantidas através de renovação celular que ocorre continuamente, de modo que estas células nascem, amadurecem, realizam suas funções, entram em senescência e eventualmente morrem, em um tempo de vida de 10 dias a 2 semanas[32]. O rompimento da homeostase do tecido do paladar pode ser prejudicial para todo o sistema gustatório, já que determinadas doenças ou fases da vida, como a gestação ou o envelhecimento, podem estar associadas com alterações do paladar[30,32]. A regeneração das células presentes nas papilas gustativas pode ser um dos fatores pelos quais as crianças não gostam de determinados alimentos, mas os aceitam quando adultos, independentemente do aprendizado[37].

Nos seres humanos, o funcionamento do paladar é evidente no desenvolvimento intrauterino, uma vez que ao longo da gestação, o líquido amniótico é continuamente ingerido pelo feto[32-34]. Após o nascimento, o primeiro estímulo orossensorial ocorre quando o recém-nascido é exposto ao leite materno, que pode ter influências da alimentação materna[33,34,38]. Um exemplo clássico da influência da alimentação materna foi retratado no estudo de Mennella et al., onde durante o último

trimestre da gestação e primeiros dois meses de lactação mães consumiram suco de cenoura periodicamente, e observou-se que as crianças de 6 meses de vida tiveram menor expressão facial negativa, quando alimentados pela primeira vez com bebida ou papinhas a base de cenoura, quando comparadas ao grupo controle onde as mães ingeriram água ao invés deste suco[38].

A gustação também é importante para comportamentos básicos, como o controle da digestão, que ocorre por meio da fase cefálica antes do bolo alimentar chegar ao estômago[35]. Outrossim, a informação gustativa é distribuída ao hipotálamo e a regiões relacionadas na base do telencéfalo, como as estruturas do sistema límbico, e que parecem estar envolvidas na palatabilidade dos alimentos e na motivação para comer[35].

1.3.2 Interação com sistema córtico-límbico

Além da participação de estruturas do sistema nervoso na identificação de sabores dos alimentos, outro fator de grande importância são os processos cognitivos e emocionais envolvidos no consumo alimentar[35,39-41]. As estruturas córtico-límbicas lidam com cognição, recompensa e emoção. O cérebro possui sua função metabólica, que responde a sinais provindos do estômago, do intestino e de nutrientes, e exerce também sua função cognitiva, onde uma complexa rede de integração faz parte do gostar de determinados alimentos, com consequência no querer, na procura e em sua ingestão[41].

Estudos eletrofisiológicos realizados em ratos mostram que neurônios do complexo amigdaloide do núcleo *accumbens* (que faz parte do sistema dopaminérgico mesolímbico) e do córtex orbitofrontal respondem à ingestão de alimentos calóricos, ricos em açúcares e gorduras[42-44].

Destaca-se que a preferência por um alimento envolve circuitos neuronais que passam pelo núcleo *accumbens* e pelo núcleo pálido ventral, na porção límbica e motora do cérebro, respectivamente. Os receptores opioides e canabinoides parecem ser muito importantes nesse processo, visto que a injeção de agonistas desses receptores no núcleo *accumbens* desencadeia uma fome voraz, especialmente por alimentos doces[45] e com alto teor de gordura[46,47].

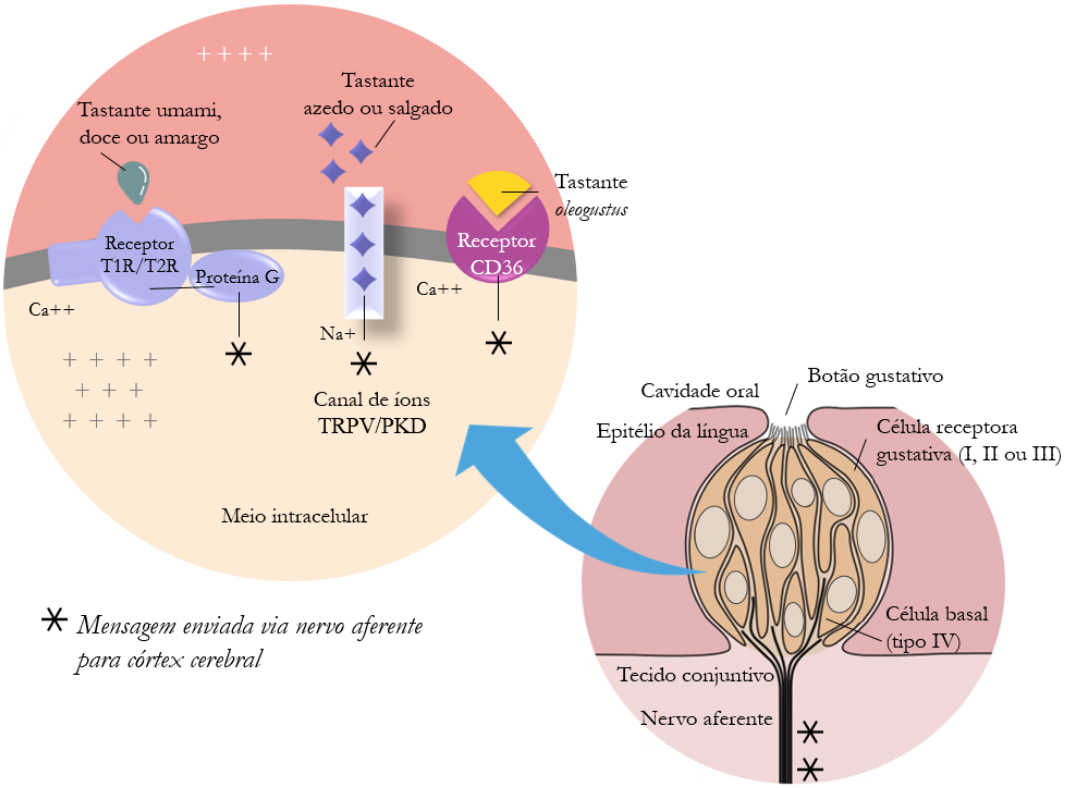
Portanto, de forma oposta ao que sempre se pensou, o sistema dopaminérgico mesolímbico não tem influência no gostar ou na preferência hedônica por determinado

alimento, mas é importante para o comportamento motor para a sua obtenção, de forma que é possível querer comer algo, mas não necessariamente gostar dessa comida[41,48,49].

1.3.3 Receptores de sabor

Em relação ao sabor dos alimentos, sabe-se que quando um tastante interage com seu receptor, as células receptoras gustativas das papilas se despolarizam, e há um influxo de cálcio do meio extra para o intracelular. O cálcio faz com que um sinal seja traduzido em uma mensagem a ser enviada para o córtex gustativo no cérebro[32].

Os receptores do sabor amargo, azedo, salgado, umami, doce e da gordura localizam-se na região apical das papilas gustativas[50]. A Figura 4 ilustra os receptores de sabor, que são acoplados à proteína G no caso dos sabores amargo, umami e doce, enquanto que os receptores do sabor da gordura são do tipo *cluster*. Os sabores azedo e salgado são detectados por meio de canais de íons.



NOTA: CD36 - Receptor do tipo *cluster*. T1R/T2R - Receptores de sabor tipo 1 e tipo 2. TRPV/PKD - Receptores do sabor salgado e azedo.

Figura 4. Os três tipos de receptores de sabor - *cluster*, canais de íons e acoplados à proteína G - localizados nas papilas gustativas

Os receptores do sabor amargo pertencem à família T2R (receptor do sabor, tipo 2)[51], sendo esta a modalidade de sabor mais estudada, já que sua percepção se relacionava no passado com a prevenção do consumo de substâncias tóxicas, venenosas e deterioradas pelo homem primitivo[32,51]. Não obstante, as fontes dietéticas do sabor amargo são comuns e incluem diversos legumes e verduras. O comportamento em relação a esse sabor é de aversão, tolerância ou atração por aprendizado[32,52].

Os canais de íons PKD1L3 (*polycystic kidney disease*, 1-3) e PKD2L1 (*polycystic kidney disease*, 2-1) atuam como receptores do sabor azedo[53]. Fontes dietéticas do sabor azedo incluem moléculas inorgânicas como o ácido clorídrico, bem como compostos orgânicos como os ácidos acético, cítrico, lático e tartárico. Geralmente essas substâncias são produtos da fermentação, ou de vias metabólicas. O sabor azedo é encontrado em frutas cítricas, vinhos, vinagre, soluções carbonatadas e produtos industrializados[32]. O comportamento em relação a esse sabor também é de aversão, tolerância ou atração por aprendizado[32,52].

Os receptores dos canais de sódio, TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid*-1), são responsáveis pela percepção do sabor salgado[54], que por sua vez atenua os sabores amargo e azedo, além de conferir a sensação adstringente. A fonte mais comum desse sabor na alimentação é o cloreto de sódio, presente no sal de cozinha, sendo também presente em alimentos embutidos e processados. O sódio é importante para a manutenção do balanço hidroeletrolítico no organismo, bem como para a regulação dos níveis pressóricos do sangue, homeostase da água e volume sanguíneo[32,54]. O comportamento humano em relação a esse sabor é de atração[32,52].

O sabor umami (receptor do sabor da família T1R) foi descrito pela primeira vez em 1909 e é representado por substâncias fontes do aminoácido L-glutamato, abundantemente encontrado em alimentos como leites, queijos curados, carnes, algas, cogumelos secos, ostras, anchovas, lula, tomates e molhos industrializados à base de glutamato monossódico[32,55,56]. O comportamento humano em relação a esse sabor é de atração inata[32,52].

O receptor do sabor doce é um heterodímero de duas subunidades de proteínas, a T1R2 (receptor do sabor, tipo 1, membro 2) exclusiva do sabor doce e composta por 839 aminoácidos, e a T1R3 (receptor do sabor, tipo 1, membro 3) responsável pela percepção dos sabores doce e umami[56]. As substâncias doces incluem o leite materno, açúcares de adição, açúcares naturalmente presentes em alimentos e bebidas adoçadas.

Estes alimentos apresentam boa palatabilidade e comportamento de atração inata, além de ser bem estabelecido que seu consumo estimula os reflexos da fase cefálica, sendo importante para o início da digestão[52,56].

O receptor do sabor da gordura, CD36 (*cluster determinant 36*), é uma proteína composta por 472 aminoácidos. Trata-se de uma glicoproteína de membrana responsável pela identificação sensorial das gorduras, por meio da captação de ácidos graxos de cadeia longa[57] e que, além da língua, palato, faringe e região superior do esôfago, também é expressa no estômago, intestino, macrófagos, adipócitos, miócitos, células endoteliais e plaquetas[63].

Os receptores de sabor também parecem ter ação em outras partes do sistema digestório, como estômago e intestino, causando respostas aferentes via nervo vago, e que podem modular a sensibilidade ao sabor e participar de novas vias regulatórias de homeostase energética[35,52].

1.3.4 Variações nos genes de receptores de sabor e consumo alimentar

O sabor dos alimentos é reconhecido como um importante preditor da escolha e preferência alimentar, e consequentemente dos hábitos alimentares[34,58]. As escolhas alimentares envolvem fatores fisiológicos, nutricionais, ambientais e socioculturais[58]. No entanto, as qualidades sensoriais dos alimentos são imprescindíveis para a preferência alimentar, sendo importantes para a aderência às mudanças dietéticas, incluindo a redução do consumo excessivo de doces e gorduras, e o aumento do consumo de verduras e hortaliças, ricos em fibras dietéticas, vitaminas e minerais[34,39].

Os polimorfismos nos genes que codificam os receptores do sabor também podem explicar a variabilidade da preferência e consumo alimentar na população[59-61]. O exemplo clássico de um único gene que influencia o sabor é o do receptor do sabor amargo, *TAS2R38*, uma vez que três alelos neste gene contribuem para um haplótipo que determina a capacidade de detectar compostos de feniltiocarbamida (PTC) e propiltiouracil (PROP)[61,62]. As variações neste gene, que se localiza-se no cromossomo 7q34 e possui 1 exon[63], sugerem que os indivíduos *taster*, que percebem estes compostos como fortemente amargos, podem consumir alimentos como vegetais com menor frequência, do que os indivíduos *nontaster*[61,62]. Todavia, as associações entre a variação na percepção do paladar, o consumo alimentar e seu impacto na saúde não são

claras. Dessa forma, levanta-se a hipótese de que variações individuais no paladar são provavelmente determinadas geneticamente[61,62].

Como segundo exemplo, pode-se citar o gene *CD36*, responsável pela codificação da proteína CD36. Este gene localiza-se no cromossomo 7q11.2 e possui 18 exons[63]. Variações no *CD36* têm sido associadas com as diferenças na percepção e ingestão de gordura. O genótipo AA do rs1761667 foi associado à maior percepção de gordura em molhos para salada, ao relato de aceitação de gorduras e óleos adicionados, e à obesidade em adultos afrodescendentes em comparação com portadores do alelo G[60]. Por outro lado, outros estudos com coortes norte-africanas e italianas relataram que os portadores do alelo A têm um limiar de detecção maior para alimentos gordurosos, e como resultado, uma redução à percepção do sabor gorduroso, mas não foi investigado se ocorrem mudanças no consumo alimentar de gordura[64-67].

O gene *TAS1R2*, responsável pela codificação da proteína T1R2 (receptor do sabor doce), localiza-se no cromossomo 1p36.13 e possui 6 exons[63]. Até a presente data, dois estudos avaliaram o efeito da variação no gene *TAS1R2* na percepção do sabor doce. Fushan et al.[68] fizeram sequenciamento de DNA para identificar o efeito de polimorfismos de nucleotídeo único no *TAS1R2* sobre a capacidade dos indivíduos em discriminar soluções de sacarose de diferentes concentrações. Nenhuma das variantes examinadas foi relacionada à percepção do sabor doce[68]. Dias et al. encontraram que outro polimorfismo nesse gene, o rs12033832, é relacionado com o limiar de percepção do sabor doce e com consumo de açúcar, mas seu efeito varia de acordo com o IMC[69].

Eny et al. examinaram o efeito de dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do tipo missense, rs9701796 que leva à substituição de serina por cisteína no códon 9 (Ser9Cys) e rs35874116 que leva à substituição de isoleucina por valina no códon 191 (Ile191Val), no *TAS1R2* na ingestão de açúcar. Houve uma interação SNP-IMC significativa do Ile191Val na ingestão de açúcar[70]. Entre aqueles com excesso de peso, os que carreavam a valina consumiram quantidades significativamente menores de açúcares do que os homozigotos para isoleucina. Variações no *TAS1R2* também têm sido associadas com a percepção do sabor doce e o risco de cárie dentária, que é diretamente relacionada com o consumo de açúcares. No entanto, nenhum destes estudos avaliou o consumo quantitativo de açúcar em crianças de diferentes estados nutricionais[71-74].

Os genes de receptores de sabor são altamente polimórficos[63], mas cabe destacar que a maioria dos polimorfismos não confere mudanças funcionais às proteínas codificadas. No entanto, entender a relação entre variantes não-funcionais no gene e fenótipos relacionados à alimentação torna-se importante a fim de identificar marcadores de risco para as doenças crônicas que se relacionam com a nutrição[51,75,76].

1.4 Justificativa do estudo

São poucos os estudos que relacionam a presença de polimorfismos nos genes *CD36*, *TAS1R2* e *TAS2R38* com o consumo alimentar e doenças crônicas. É importante a identificação precoce de fatores que predispõem os indivíduos a diferentes hábitos alimentares, a fim de estudar estratégias de prevenção e intervenção da obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito de polimorfismos de genes de receptores de sabor sobre o consumo alimentar e perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos.

2.2 Objetivos específicos

Analisar o consumo alimentar e perfil metabólico nos participantes obesos e controles normais, segundo genótipos dos SNPs rs1761667 e rs1527483 no *CD36*.

Verificar o consumo alimentar e perfil metabólico nos participantes obesos e controles normais, segundo genótipos dos SNPs rs9701796 e rs35874116 no *TAS1R2*.

Analisar o consumo alimentar e perfil metabólico nos participantes obesos e controles normais, segundo genótipos dos SNPs rs1726866 e rs713598 no *TAS2R38*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com crianças e adolescentes com idades entre 7 e 18 anos. A coleta de dados ocorreu entre dezembro de 2012 e maio de 2015. Foram avaliados 668 indivíduos obesos e um grupo controle de 135 participantes eutróficos. Os dados dos participantes obesos foram obtidos do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), localizado na cidade de São Paulo (São Paulo, Brasil). Utilizou-se o banco de DNA com 300 integrantes do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica (CAPPesq 0253/10). Os demais participantes são provenientes da Liga de Obesidade Infantil do HC-FMUSP. Os dados do grupo controle foram obtidos de alunos de escolas públicas de São Bernardo do Campo, SP.

Considerou-se como fatores de inclusão no estudo indivíduos alfabetizados, com capacidade de leitura e compreensão, com obesidade de acordo com os critérios de z-escore da OMS[20]. Foram excluídos do estudo aqueles em uso de medicamentos para perda de peso, com síndromes genéticas ou enfermidades endócrinas com demanda de tratamento assistido por uma equipe especializada. A coleta de dados consistiu na análise do consumo alimentar, avaliação clínica, identificação do comportamento alimentar compulsivo e coleta de sangue para análise do perfil metabólico e estudo molecular do DNA. Os participantes do grupo controle foram submetidos a avaliação de variáveis antropométricas, avaliação do consumo alimentar e comportamento alimentar compulsivo, além do estudo molecular.

3.2 Perfil dietético

O consumo alimentar dos participantes foi avaliado por meio de dois recordatórios de 24 horas (R24h) aplicados por 3 nutricionistas e 3 acadêmicos da nutrição, treinados e sob supervisão, em um intervalo aproximado de 30 dias. Nos obesos, a segunda aplicação do R24h foi feita em 50% dos participantes. Já no grupo controle, todos os participantes tiveram dois R24h aplicados. Este método abrange todos os alimentos e preparações consumidas nas 24 horas antecedentes à aplicação do inquérito (Anexo 1). O participante do estudo pôde receber auxílio de seu responsável para a descrição correta das preparações e quantidades consumidas. Trata-se de um

método validado, de baixo custo e boa reprodutibilidade[77]. Para sistematizar as informações necessárias à crítica dos recordatórios, foi utilizado o manual elaborado por Fisberg e Marchioni[78], no qual foram abordadas as bibliografias a serem consultadas, as equivalências de medidas e as adaptações para alimentos ou preparações para os quais não existem padronizações estabelecidas, a fim de garantir o retrato do consumo alimentar o mais próximo do real.

Utilizou-se o *Multiple Pass Method*, desenvolvido em 1999 pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), por meio do qual o entrevistado é orientado por cinco etapas[79]. Esse método contribui para que o indivíduo se recorde dos alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à entrevista e os relate de maneira detalhada, reduzindo os erros na medida dietética. As etapas incluem a listagem rápida dos alimentos, listagem de alimentos comumente esquecidos, definição do horário e refeição, ciclo de detalhamento e revisão, e a revisão final[78,79].

Para a análise do consumo alimentar, as medidas caseiras presentes nos R24h foram transformadas em gramas, utilizando-se a tabela elaborada por Pinheiro et al.[80]. O valor calórico total da dieta, os macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios totais), frações de ácidos graxos dietéticos (gorduras saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas), açúcares totais (representando a somatória de todos os açúcares do alimento/preparação, incluindo os monossacarídeos, dissacarídeos, ou outras formas de açúcares) e fibras dietéticas foram calculadas segundo valores da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO[81] e USDA[82] (quando não presente na TACO), e então computadas de forma padronizada em Planilha Excel®.

Foram excluídos da análise os indivíduos que apresentaram consumo inferior a 500 Kcal ou superior a 5.000 Kcal (n=23), por serem valores de consumo improváveis, que poderiam sub ou superestimar a ingestão de nutrientes[83].

Foram considerados alimentos de sabor doce aqueles com açúcar de adição em alimentos industrializados com objetivo de adoçar, ou alimentos com pelo menos 1 grama de frutose a cada 100 gramas do alimento. Foram considerados alimentos de sabor gorduroso aqueles com teor, em gramas, de gordura predominante ou com percentual calórico superior a de demais macronutrientes (Quadro 1). Os alimentos que não se enquadraram nessas características não foram incluídos em nenhum grupo, mas aqueles mais consumidos foram analisados de forma isolada.

Quadro 1. Critérios para caracterização de alimentos de sabor doce e gorduroso

Sabor	Critérios	Exemplos de alimentos
Doce	Açúcar natural ou de adição em alimentos industrializados com objetivo de adoçar, ou alimentos com pelo menos 1 grama de frutose a cada 100 gramas.	Açúcar refinado, achocolatado em pó, balas, caldo de cana, sucos, refrigerantes, biscoito recheado, maioria das frutas e alguns legumes como a beterraba.
Gorduroso	Aqueles com teor, em gramas, de gordura predominante ou com percentual calórico superior a de demais macronutrientes.	Frituras, carnes gordas, embutidos, leite integral, macarrão instantâneo, sorvete de massa, queijos, óleos, manteigas.

Aplicou-se a Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) proposta por Gormally et al.[84] em sua versão traduzida e adaptada por Freitas et al.[85] (Anexo 2), a fim de conhecer a presença e gravidade do comportamento alimentar compulsivo.

3.3 Avaliação clínica

3.3.1 Exames físicos

Foram coletadas as medidas antropométricas de peso, estatura e circunferência da cintura dos participantes. Os participantes do estudo foram orientados quanto ao uso de vestimentas leves no momento da coleta destes dados. Para análise do peso dos participantes obesos foi utilizada uma balança digital de plataforma da marca Lucastec® (modelo PLE), com capacidade para 300 quilos e precisão de 100 gramas. O grupo controle teve seu peso analisado por balança portátil da marca Tanita® (modelo 1632), com capacidade para 150 quilos e precisão de 100 gramas. Para a aferição da estatura, os participantes foram posicionados no plano horizontal de Frankfurt, utilizando-se um estadiômetro de 2 metros e precisão de 1 milímetro. Todas as medidas foram realizadas em triplicata e utilizou-se o valor médio obtido. Por meio destes dados, o estado nutricional dos participantes foi classificado a partir do índice de massa corporal para a idade (IMC/I), conforme proposto pelas curvas de crescimento da OMS[20]. A classificação do z-escore foi realizada pelo Software AnthroPlus®[86].

A circunferência da cintura foi aferida através de uma fita métrica inextensível de 2 metros e precisão de 1 milímetro, no ponto médio entre a porção inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, ao final de uma expiração normal. Foi analisada a composição corporal (massa gorda e massa livre de gordura) por meio dos dados de resistência e reatância mensurados em bioimpedância elétrica de sistema tetrapolar da marca RJL Systems® (modelo Quantum II, Michigan, Estados Unidos). Para a realização da bioimpedância elétrica, o paciente foi orientado a não realizar atividade física vigorosa e não ingerir bebidas alcoólicas ou bebidas contendo cafeína (café, refrigerante, chá preto, chocolate) nas 12 horas antecedentes ao exame. Não foi realizado o exame em meninas durante o período menstrual. No momento da realização do exame foram removidos os acessórios e adornos que pudessem conter metal a fim de não interferir nos resultados deste. A higienização e a aplicação dos eletrodos foram realizadas de acordo com as orientações do fabricante em hemicorpo direito.

Foi aferido o valor médio da pressão arterial e da frequência cardíaca após três medidas realizadas com esfigmomanômetro digital da marca Microlife® (modelo BPW90, Suíça).

3.3.2 Exames bioquímicos

Os exames bioquímicos para análise do perfil metabólico são referentes à rotina da Liga de Obesidade Infantil do Ambulatório de Endocrinologia do HC-FMUSP, e constam de glicemia de jejum, perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicérides), testes de função hepática (ALT, AST), insulina, ácido úrico, leptina, bem como cálculo de HOMA-IR[87] e leptina ajustada (ng/mL/Kg).

Os participantes receberam orientação detalhada quanto à realização dos exames descritos e seguiram protocolos propostos pelo HC-FMUSP. Os resultados foram avaliados por equipe multidisciplinar com endocrinologista responsável.

3.4 Estudo molecular

O estudo molecular foi realizado no Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaio - LIM/18 da FMUSP. Nos pacientes obesos, as amostras de DNA foram extraídas a partir de leucócitos de 15 mL de sangue periférico, utilizando o método de *salting-out*[88]. Nos indivíduos do grupo controle, a extração de DNA foi realizada a partir de amostra de 2 mL de saliva coletada utilizando-se kit comercial Oragene DNA G-500® (DNA Genotek Inc., Ontario, CA). A obtenção da amostra de saliva foi conduzida seguindo os protocolos padronizados estabelecidos pelo fabricante, mediante a orientação do indivíduo permanecer sem ingerir alimentos, bebidas ou utilizar qualquer substância capaz de remoção das células da mucosa oral pelo período mínimo de 30 minutos previamente à coleta.

A concentração e a pureza de todas as amostras de DNA foram determinadas através da leitura da densidade ótica por espectrofotômetro NanoDrop® (ThermoScientific, Medison, WI, USA). A genotipagem dos polimorfismos foi realizada utilizando ensaios TaqMan, tendo a reação um volume final de 10 µL contendo: TaqMan Genotyping Master Mix® (2x) – 5,0 µL, Assay 20x – 0,5 µL, DNA genômico 1,0 µL, água Milli-Q estéril – 3,5 µL, de acordo com o protocolo do fabricante, Applied Biosystems®. A genotipagem dos SNPs foi realizada por meio dos seguintes ensaios TaqMan: assay ID c_8314999_10, c_8315330_10, c_27269371_20, c_55646_20, c_950682710 e c_8876467_10 (Applied Biosystems, EUA). A fluorescência do ensaio foi visualizada pelo sistema de PCR em tempo real no Step One Plus® (Applied Biosystems, EUA), através da seguinte ciclagem: 60ºC durante 1 minuto Pre-PCR Read (*Holding Stage - Step 1*), 95ºC durante 10 minutos (*Holding Stage - Step 1*), 95ºC durante 15 segundos com 40 repetições (*Cycling Stage - Step 1*) e a 60ºC durante 1 minuto (*Step 2*).

A confiabilidade da genotipagem para cada um dos polimorfismos foi verificada através da repetição das variantes encontradas em três indivíduos com genótipos diferentes (homozigoto sem polimorfismo, homozigoto para o polimorfismo e heterozigoto). A descrição dos genes e polimorfismos estudados pode ser encontrada na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos polimorfismos, segundo o gene estudado

Gene [nome oficial]	SNP	Substituição aa*	Localização	Tipo de SNP	Alelos	Ancestral	Variante
CD36 [CD36 molecule thrombospondin receptor]	rs1761667	Não há	Chr.7: 80244939	Intron	A/G	G	A
	rs1527483	Não há	Chr.7: 80301500	Intron	A/G	G	A
TAS1R2 [taste receptor, type 1, member 2]	rs9701796	Ser9Cys	Chr.1: 19186129	Missense	C/G	C	G
	rs35874116	Ile191Val	Chr.1: 19181393	Missense	C/T	C	T
TAS2R38 [taste receptor, type 2, member 38]	rs1726866	Ala262Val	Chr.7: 141672705	Missense	A/G	G	A
	rs713598	Pro49Ala	Chr.7: 141673345	Missense	C/G	C	G

NOTA: *aa - aminoácido. Fonte: Ensembl Project[63].

3.5 Análise estatística

A amostra de crianças e adolescentes foi caracterizada quanto às variáveis antropométricas, clínicas e metabólicas. Para as variáveis contínuas, a apresentação dos dados foi realizada pelo cálculo da média, desvio-padrão, mediana e intervalos interquartis, enquanto para variáveis nominais, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade.

Para as comparações entre grupos de variáveis contínuas foram utilizados o Teste t de Student ou Teste Mann-Whitney U, respectivamente, para variáveis contínuas com distribuição paramétrica e não paramétrica.

As frequências dos polimorfismos nos genes *CD36*, *TAS1R2* e *TAS2R38* foram testadas utilizando-se o Teste de Qui-Quadrado para o cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). As análises dos polimorfismos foram conduzidas pelo modelo dominante, no qual indivíduos homozigotos para o alelo ancestral e indivíduos portadores do alelo polimórfico são comparados[89]. Adotou-se este modelo com a finalidade de diminuir o número de classes e aumentar o poder estatístico da amostra.

Utilizou-se o Software JMPv.10 para a comparação entre as frequências dos polimorfismos de acordo com o grupo de estudo. Para tanto, procedeu-se com a análise de regressão logística ajustada para variáveis de confusão e a magnitude do risco conferido por cada variável foi estimada pela razão de chances - *Odds Ratio* (OR) - e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Os testes estatísticos foram realizados através do *Software* SPSS® (*Statistical Package for Social Science Inc., Chicago, Illinois, USA*), versão 22.0[90] adotando-se o nível de significância $p<0,05$.

3.6 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), e obedece, em todas as fases de sua execução, aos preceitos da Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde[91] que regulamenta as normas e diretrizes para realização de pesquisas envolvendo seres humanos. Sua aprovação encontra-se sob registro CAAE 12247613.0.0000.0068.

A identificação dos participantes do estudo foi mantida no anonimato, sob força do sigilo profissional, a fim de garantir a confidencialidade dos dados. Os participantes e seus responsáveis legais receberam o Termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3) contendo informações detalhadas sobre a pesquisa, o qual foi assinado voluntariamente para ser dado início à participação da criança e/ou adolescente neste estudo. Os dados e os materiais coletados foram utilizados somente para fins acadêmicos.

4. RESULTADOS

4.1 População do estudo e risco de obesidade

A população do estudo foi composta por 668 indivíduos obesos, sendo 52,7% e 47,3% dos gêneros feminino e masculino, respectivamente. A idade média do grupo obeso foi de 12,2 ± 3,1 anos e o z-IMC médio de 3,2 ± 0,7. O grupo controle foi constituído por 135 indivíduos eutróficos, sendo 55,5% e 44,5% dos gêneros feminino e masculino, respectivamente, com idade média de 10,4 ± 0,9 anos e z-IMC médio de 0,2 ± 0,7. Todos os 668 indivíduos obesos tiveram dados antropométricos clínicos e bioquímicos coletados. Destes, 513 tiveram dados genéticos coletados e 297 tiveram dados de consumo alimentar avaliados. Todos os 135 integrantes do grupo controle tiveram dados antropométricos, genéticos e de consumo alimentar coletados.

Tabela 3. Frequência dos genótipos e risco de obesidade

Gene	SNP	Obesos	Controle	OR* (IC 95%)	*p*
CD36	rs1761667			0,78 (0,47-1,31)	0,344
	GG	26,0%	23,7%		
	GA/AA	74,0%	76,3%		
	rs1527483			1,98 (0,91-4,29)	0,184
	GG	83,9%	91,9%		
	GA/AA	16,1%	8,1%		
TAS1R2	rs9701796			0,77 (0,49-1,22)	0,267
	CC	64,9%	62,3%		
	CG/GG	35,1%	37,7%		
	rs35874116			1,04 (0,49-2,18)	0,921
	CC	7,8%	9,8%		
	CT/TT	92,2%	90,2%		
TAS2R38	rs1726866			0,85 (0,54-1,33)	0,481
	AA	27,5%	34,6%		
	AG/GG	72,5%	65,4%		
	rs713598			0,85 (0,52-1,38)	0,514
	CC	32,4%	30,1%		
	CG/GG	67,6%	69,9%		

NOTA: *Regressão logística ajustada para sexo e idade.

A Tabela 3 apresenta a frequência de cada variante genética e é possível observar que nenhuma delas teve relação com o risco de obesidade.

4.2 *CD36* e genótipos do rs1761667

A presença do SNP rs1761667 no gene *CD36,* que codifica o receptor de sabor gorduroso, não implicou em diferenças nos parâmetros clínicos e bioquímicos avaliados. das crianças e adolescentes com obesidade (Tabela 4).

Tabela 4. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1761667

Parâmetro	**rs1761667**		***p***
	GG	**GA/AA**	
zIMC	3,39 ± 0,74	3,29 ± 0,79	0,101
RCE	0,67 ± 0,08	0,66 ± 0,08	0,301
PAS (percentil)	74 (49-90)	80 (59-93)	0,069
PAD (percentil)	64 (40-77)	66 (48-82)	0,312
Massa livre de gordura (%)	60 ± 7	60 ± 6	0,788
Massa gorda (%)	40 ± 7	39 ± 6	0,788
ECAP (escore)	17 ± 8	17 ± 8	0,404
Glicose (mg/dL)	78 ± 10	80 ± 10	0,093
Insulina (µU/mL)	22 (13-35)	20 (14-31)	0,807
HOMA-IR	3,99 (2,49-7,09)	4,10 (2,78-6,38)	0,766
Colesterol total (mg/dL)	166 (149-186)	165 (147-188)	0,925
LDL-c (mg/dL)	103 ± 28	102 ± 30	0,666
HDL-c (mg/dL)	42 (37-49)	42 (37-49)	0,915
Triglicérides (mg/dL)	104 (76-134)	102 (76-144)	0,748
Leptina (ng/mL)	43 (27-59)	42 (27-56)	0,378
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,35 ± 0,65	1,39 ± 0,75	0,984
ALT (U/L)	19 (15-28)	20 (16-27)	0,775
AST (U/L)	21 (18-26)	22 (18-26)	0,518
Ácido úrico (mg/dL)	5,58 ± 1,48	5,45 ± 1,28	0,231

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

As diferenças quantitativas no consumo alimentar, entre os eutróficos e entre os obesos, segundo a presença do rs1761667, podem ser visualizadas nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1761667 do gene *CD36*

Consumo alimentar	Grupo controle		*p*
	GG	GA/AA	
Energia (Kcal/dia)	1746 ± 718	1713 ± 833	0,834
Carboidratos (%)	54,8 ± 8,9	50,5 ± 9,1	0,315
Carboidratos (g/dia)	203 (160-264)	195 (149-258)	0,402
Proteínas (%)	17,4 ± 7,6	17,7 ± 6,2	0,830
Proteínas (g/dia)	69 (58-91)	71 (40-98)	0,944
Lipídios (%)	26,5 ± 6,8	23,1 ± 6,7	0,186
Lipídios (g/dia)	54 (37-66)	52 (36-74)	0,428
Gordura saturada (%)	11,4 ± 3,5	10,1 ± 3,2	0,085
Gordura saturada (g/dia)	23 (14-29)	21 (15-33)	0,442
Gordura poli-insaturada (%)	4,7 ± 2,2	3,7 ± 1,6	0,464
Gordura poli-insaturada (g/dia)	8 (4-13)	7 (4-11)	0,249
Gordura monoinsaturada (%)	9,7 ± 3,1	8,5 ± 2,7	0,126
Gordura monoinsaturada (g/dia)	19 (13-23)	18 (12-28)	0,435
Fibras (g/dia)	12,7 ± 7,6	11,6 ± 5,8	0,494
Açúcares totais (g/dia)	43 (24-61)	45 (21-65)	0,138

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

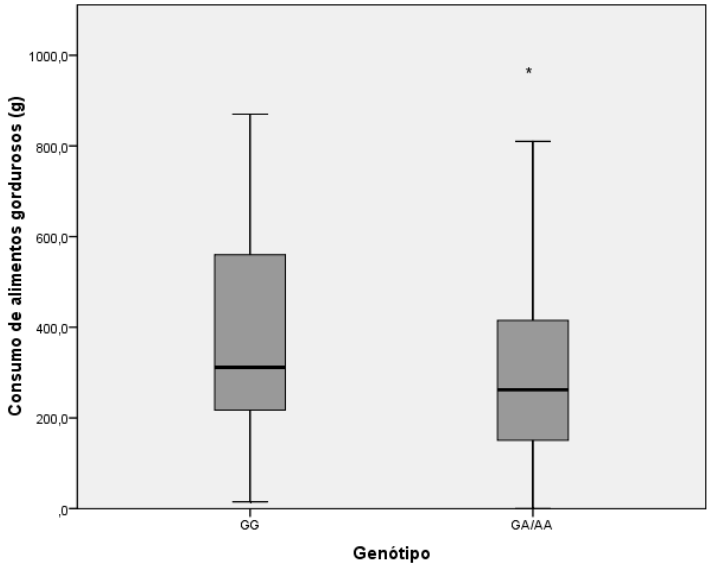
É possível verificar que essa variante teve relação com o menor consumo de lipídios totais (g), gorduras poli e monoinsaturadas (em gramas e em porcentagem) e açúcares totais nas crianças e adolescentes com obesidade, mas não em crianças eutróficas.

Tabela 6. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1761667 do gene *CD36*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	GG	GA/AA	
Energia (Kcal/dia)	2178 ± 951	2011 ± 998	0,195
Carboidratos (%)	53,2 ± 9,6	53,7 ± 8,9	0,460
Carboidratos (g/dia)	246 (201-352)	242 (184-326)	0,222
Proteínas (%)	15,7 ± 5,6	17,2 ± 5,7	0,276
Proteínas (g/dia)	70 (54-106)	76 (54-101)	0,692
Lipídios (%)	25,9 ± 6,1	24,1 ± 6,7	0,167
Lipídios (g/dia)	62 (48-84)	49 (37-74)	**0,012**
Gordura saturada (%)	10,5 ± 3,0	10,1 ± 3,1	0,503
Gordura saturada (g/dia)	25 (17-34)	21 (15-30)	0,295
Gordura poli-insaturada (%)	5,4 ± 2,9	4,8 ± 2,9	**0,031**
Gordura poli-insaturada (g/dia)	11 (8-16)	8 (6-13)	**0,006**
Gordura monoinsaturada (%)	9,6 ± 2,6	8,8 ± 2,8	**0,032**
Gordura monoinsaturada (g/dia)	24 (16-31)	17 (13-28)	**0,011**
Fibras (g/dia)	15,0 ± 8,3	15,4 ± 7,5	0,867
Açúcares totais (g/dia)	60 (38-87)	49 (32-68)	**0,008**

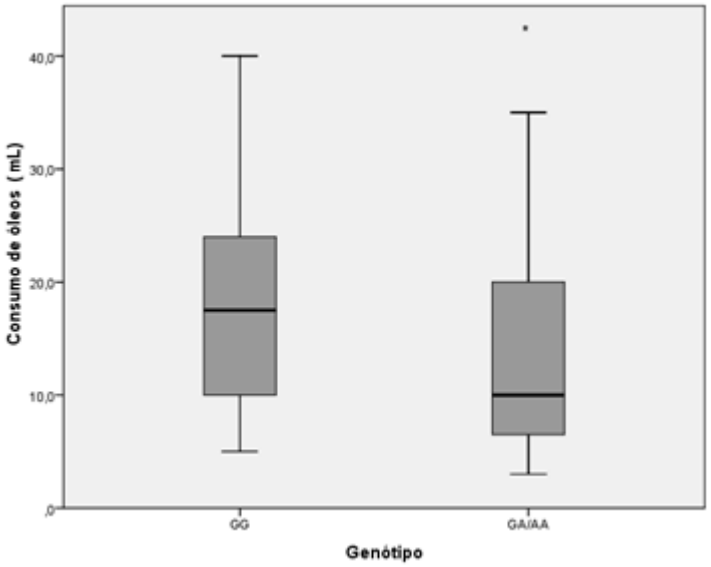
NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Após análise do consumo de alimentos de sabor gorduroso, encontrou-se que a variante polimórfica do rs1761667 também se associou com o menor consumo desses alimentos apenas nos obesos (311 [227-560] vs. 264 [154-425]; p=0,009), como demonstra a Figura 5. Quando avaliados isoladamente os alimentos que mais contribuíram com o sabor gorduroso, foi encontrada uma relação significativa (18 [10-25] vs. 10 [7-20]; p=0,028) para a ingestão de óleos vegetais, sendo essa também menor em obesos com essa variante (Figura 6).



NOTA: *p=0,009.

Figura 5. Consumo de alimentos de sabor gorduroso entre obesos de diferentes genótipos do rs1761667



NOTA: *p=0,028.

Figura 6. Consumo de óleos vegetais entre obesos de diferentes genótipos do rs1761667

Em suma, o efeito dessa variante no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso está descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Influência da variante rs1761667 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Não há	Menor consumo*
Gorduroso	Não há	Menor consumo**

NOTA: *açúcares totais. **lipídios totais, gorduras poli e monoinsaturadas, alimentos de sabor gorduroso e óleos vegetais.

4.3 *CD36* e genótipos do rs1527483

Em relação aos dados clínicos e bioquímicos das crianças e adolescentes com obesidade, segundo a variante rs1527483, a Tabela 7 mostra que a mesma se relacionou com o menor percentil de pressão arterial diastólica, maior teor de massa livre de gordura e menor teor de massa gorda, em crianças e adolescentes obesos.

Tabela 7. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1527483

Parâmetro	rs1527483		*p*
	GG	GA/AA	
zIMC	3,32 ± 0,76	3,28 ± 0,87	0,381
RCE	0,67 ± 0,08	0,64 ± 0,07	0,116
PAS (percentil)	80 (57-91)	73 (55-89)	0,397
PAD (percentil)	66 (48-81)	58 (32-78)	**0,043**
Massa livre de gordura (%)	60 ± 6	63 ± 6	**0,015**
Massa gorda (%)	39 ± 6	36 ± 6	**0,015**
ECAP (escore)	17 ± 8	16 ± 8	0,370
Glicose (mg/dL)	79 ± 10	80 ± 10	0,752
Insulina (µU/mL)	21 (14-33)	20 (11-31)	0,394
HOMA-IR	4,10 (2,76-6,50)	4,45 (2,36-6,34)	0,831
Colesterol total (mg/dL)	165 (148-186)	166 (145-199)	0,354
LDL-c (mg/dL)	102 ± 29	103 ± 34	0,582
HDL-c (mg/dL)	42 (37-49)	43 (37-50)	0,597
Triglicérides (mg/dL)	102 (76-137)	106 (86-142)	0,653
Leptina (ng/mL)	42 (28-58)	40 (23-57)	0,304
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,35 ± 0,70	1,54 ± 0,82	0,201
ALT (U/L)	20 (16-28)	20 (16-27)	0,995
AST (U/L)	22 (19-26)	21 (18-26)	0,538
Ácido úrico (mg/dL)	5,51 ± 1,36	5,37 ± 1,22	0,598

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

Quanto ao consumo alimentar, essa variante não mostrou quaisquer diferenças tanto em obesos como em magros (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1527483 do gene *CD36*

Consumo alimentar	Grupo controle		*p*
	GG	GA/AA	
Energia (Kcal/dia)	1684 ± 819	2012 ± 717	0,205
Carboidratos (%)	51,8 ± 9,6	48,5 ± 6,2	0,152
Carboidratos (g/dia)	198 (159-264)	207 (109-351)	0,395
Proteínas (%)	17,6 ± 6,6	18,2 ± 4,7	0,715
Proteínas (g/dia)	71 (35-93)	71 (42-96)	0,106
Lipídios (%)	25,5 ± 7,4	27,7 ± 3,6	0,124
Lipídios (g/dia)	54 (38-72)	48 (22-73)	0,119
Gordura saturada (%)	10,9 ± 3,7	10,9 ± 2,6	0,947
Gordura saturada (g/dia)	23 (17-33)	20 (10-26)	0,441
Gordura poli-insaturada (%)	4,4 ± 2,1	5,9 ± 1,6	0,895
Gordura poli-insaturada (g/dia)	8 (5-13)	10 (3-14)	0,979
Gordura monoinsaturada (%)	9,3 ± 3,2	10,3 ± 1,8	0,178
Gordura monoinsaturada (g/dia)	15 (13-27)	19 (7-28)	0,072
Fibras (g/dia)	12,0 ± 6,4	11,4 ± 7,3	0,812
Açúcares totais (g/dia)	45 (22-63)	43 (31-77)	0,193

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Tabela 9. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1527483 do gene *CD36*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	GG	GA/AA	
Energia (Kcal/dia)	2102 ± 1024	1831 ± 765	0,626
Carboidratos (%)	53,6 ± 9,4	53,5 ± 7,3	0,700
Carboidratos (g/dia)	248 (191-341)	207 (174-300)	0,128
Proteínas (%)	16,7 ± 5,7	17,2 ± 6,3	0,997
Proteínas (g/dia)	65 (54-102)	78 (53-88)	0,070
Lipídios (%)	24,6 ± 6,8	24,5 ± 5,4	0,903
Lipídios (g/dia)	56 (39-81)	47 (33-66)	0,263
Gordura saturada (%)	10,2 ± 3,3	10,1 ± 2,0	0,756
Gordura saturada (g/dia)	23 (16-31)	22 (14-30)	0,185
Gordura poli-insaturada (%)	4,9 ± 2,9	4,9 ± 3,4	0,918
Gordura poli-insaturada (g/dia)	9 (6-14)	7 (5-11)	0,638
Gordura monoinsaturada (%)	8,9 ± 2,9	8,9 ± 1,8	0,945
Gordura monoinsaturada (g/dia)	19 (13-29)	18 (12-26)	0,216
Fibras (g/dia)	15,6 ± 8,0	13,9 ± 5,9	0,301
Açúcares totais (g/dia)	52 (35-80)	43 (29-59)	0,225

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Essa variante, portanto, não teve efeito no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso (Quadro 3).

Quadro 3. Influência da variante rs1527483 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Não há	Não há
Gorduroso	Não há	Não há

4.4 *TAS1R2* e genótipos do rs9701796

Os indivíduos obesos portadores do alelo G da variante rs9701796 do gene do receptor do sabor doce, *TAS1R2*, apresentaram maior RCE (Tabela 10). Não houve relação entre os demais parâmetros clínicos e bioquímicos analisados.

Tabela 10. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs9701796

Parâmetro	rs9701796		*p*
	CC	CG/GG	
zIMC	3,28 ± 0,73	3,38 ± 0,86	0,543
RCE	0,66 ± 0,08	0,68 ± 0,09	**0,018**
PAS (percentil)	79 (54-91)	82 (59-91)	0,172
PAD (percentil)	66 (48-82)	63 (42-81)	0,684
Massa livre de gordura (%)	60 ± 6	60 ± 7	0,432
Massa gorda (%)	39 ± 6	39 ± 7	0,435
ECAP (escore)	16 ± 8	17 ± 8	0,224
Glicose (mg/dL)	80 ± 10	79 ± 9	0,571
Insulina (µU/mL)	21 (14-33)	22 (14-32)	0,515
HOMA-IR	4,11 (2,67-6,76)	4,11 (2,73-6,32)	0,948
Colesterol total (mg/dL)	164 (147-186)	167 (148-193)	0,261
LDL-c (mg/dL)	101 ± 29	104 ± 31	0,186
HDL-c (mg/dL)	42 (36-49)	43 (38-49)	0,330
Triglicérides (mg/dL)	104 (78-139)	100 (75-144)	0,943
Leptina (ng/mL)	40 (26-53)	44 (28-59)	0,178
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,36 ± 0,73	1,40 ± 0,72	0,534
ALT (U/L)	19 (16-27)	20 (16-28)	0,293
AST (U/L)	22 (19-26)	22 (18-27)	0,981
Ácido úrico (mg/dL)	5,42 ± 1,35	5,56 ± 1,33	0,311

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

Em relação ao consumo alimentar quantitativo, não foram encontradas associações entre os genótipos do rs9701796 (Tabelas 11 e 12). No entanto, quando os alimentos mais consumidos foram avaliados isoladamente (Figura 7), encontrou-se maior consumo de achocolatado em pó por obesos com a variante (15 [10-20] vs. 20 [16-20]; p=0,041).

Tabela 11. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs9701796 do gene *TAS1R2*

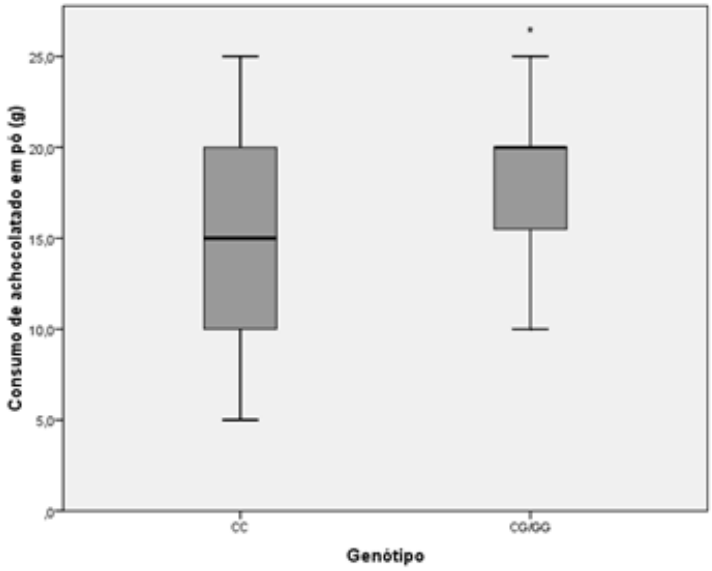
Consumo alimentar	Grupo controle		*p*
	CC	CG/GG	
Energia (Kcal/dia)	1698 ± 807	1756 ± 796	0,691
Carboidratos (%)	51,2 ± 8,7	52,2 ± 10,2	0,585
Carboidratos (g/dia)	206 (148-268)	185 (159-255)	0,575
Proteínas (%)	17,9 ± 6,7	17,4 ± 5,8	0,654
Proteínas (g/dia)	74 (40-96)	71 (50-96)	0,892
Lipídios (%)	25,6 ± 6,7	25,6 ± 7,6	0,966
Lipídios (g/dia)	56 (40-72)	48 (28-65)	0,828
Gordura saturada (%)	11,2 ± 3,3	10,9 ± 3,7	0,809
Gordura saturada (g/dia)	23 (17-33)	21 (14-29)	0,934
Gordura poli-insaturada (%)	4,3 ± 1,9	4,4 ± 1,9	0,615
Gordura poli-insaturada (g/dia)	10 (5-13)	6 (4-11)	0,654
Gordura monoinsaturada (%)	9,4 ± 2,9	9,5 ± 3,4	0,974
Gordura monoinsaturada (g/dia)	18 (13-28)	19 (10-25)	0,527
Fibras (g/dia)	11,3 ± 5,8	12,7 ± 6,7	0,255
Açúcares totais (g/dia)	45 (23-63)	45 (20-66)	0,542

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Tabela 12. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs9701796 do gene *TAS1R2*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	CC	CG/GG	
Energia (Kcal/dia)	1965 ± 819	2113 ± 1068	0,966
Carboidratos (%)	53,9 ± 8,9	53,2 ± 9,5	0,712
Carboidratos (g/dia)	244 (191-341)	248 (182-318)	0,307
Proteínas (%)	16,9 ± 6,1	16,2 ± 4,8	0,316
Proteínas (g/dia)	75 (54-103)	75 (51-90)	0,073
Lipídios (%)	24,2 ± 6,4	25,4 ± 6,9	0,411
Lipídios (g/dia)	52 (40-80)	56 (35-79)	0,377
Gordura saturada (%)	10,0 ± 3,0	10,5 ± 3,3	0,153
Gordura saturada (g/dia)	22 (16-31)	23 (15-30)	0,431
Gordura poli-insaturada (%)	4,9 ± 2,8	5,1 ± 3,1	0,446
Gordura poli-insaturada (g/dia)	9 (6-13)	9 (5-16)	0,682
Gordura monoinsaturada (%)	8,7 ± 2,6	9,4 ± 3,0	0,208
Gordura monoinsaturada (g/dia)	19 (14-28)	20 (12-29)	0,655
Fibras (g/dia)	15,3 ± 7,7	15,3 ± 7,8	0,783
Açúcares totais (g/dia)	50 (34-80)	51 (34-70)	0,422

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.



NOTA: *p=0,041.

Figura 7. Consumo de achocolatado em pó entre obesos de diferentes genótipos do rs9701796

Dessa forma, a ação da variante rs9701796 no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso está descrita no Quadro 4.

Quadro 4. Influência da variante rs9701796 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Não há	Maior consumo*
Gorduroso	Não há	Não há

NOTA: *achocolatado em pó.

4.5 *TAS1R2* e genótipos do rs35874116

Quanto aos dados clínicos e bioquímicos das crianças e adolescentes com obesidade, a Tabela 13 indica que não houve diferença quanto aos genótipos do rs35874116.

Tabela 13. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs35874116

Parâmetro	rs35874116		*p*
	CC	CT/TT	
zIMC	3,41 ± 0,85	3,3 ± 0,77	0,941
RCE	0,65 ± 0,09	0,66 ± 0,08	0,194
PAS (percentil)	87 (68-93)	79 (56-91)	0,177
PAD (percentil)	67 (43-80)	64 (46-81)	0,816
Massa livre de gordura (%)	62 ± 6	60 ± 6	0,084
Massa gorda (%)	37 ± 6	39 ± 6	0,084
ECAP (escore)	18 ± 9	17 ± 8	0,386
Glicose (mg/dL)	80 ± 8	79 ± 10	0,958
Insulina (µU/mL)	18 (10-31)	21 (14-32)	0,277
HOMA-IR	3,39 (2,00-6,02)	4,13 (2,70-6,62)	0,201
Colesterol total (mg/dL)	159 (143-189)	165 (148-188)	0,249
LDL-c (mg/dL)	95 ± 27	103 ± 30	0,172
HDL-c (mg/dL)	44 (35-49)	42 (37-49)	0,964
Triglicérides (mg/dL)	104 (64-133)	103 (77-139)	0,563
Leptina (ng/mL)	45 (25-61)	42 (27-56)	0,713
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,59 ± 0,71	1,35 ± 0,71	0,067
ALT (U/L)	18 (16-28)	20 (16-27)	0,612
AST (U/L)	22 (20-26)	22 (18-26)	0,495
Ácido úrico (mg/dL)	5,36 ± 1,20	5,50 ± 1,35	0,380

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

Em relação ao consumo alimentar quantitativo, observou-se que os obesos carreadores do alelo polimórfico T tiveram o menor consumo de fibras, o que não foi observado nos magros (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs35874116 do gene *TAS1R2*

Consumo alimentar	Grupo controle		*p*
	CC	CT/TT	
Energia (Kcal/dia)	1739 ± 811	1451 ± 680	0,189
Carboidratos (%)	53,1 ± 8,7	51,6 ± 9,4	0,588
Carboidratos (g/dia)	183 (82-267)	203 (159-266)	0,264
Proteínas (%)	15,5 ± 6,2	17,8 ± 6,4	0,225
Proteínas (g/dia)	45 (27-79)	74 (47-96)	0,066
Lipídios (%)	26,3 ± 7,6	25,4 ± 7,0	0,703
Lipídios (g/dia)	49 (37-57)	54 (37-72)	0,311
Gordura saturada (%)	10,8 ± 5,3	11,0 ± 3,3	0,922
Gordura saturada (g/dia)	22 (11-27)	22 (15-31)	0,194
Gordura poli-insaturada (%)	5,1 ± 3,5	4,3 ± 1,8	0,485
Gordura poli-insaturada (g/dia)	11 (5-16)	8 (5-12)	0,779
Gordura monoinsaturada (%)	9,2 ± 2,6	9,4 ± 3,1	0,798
Gordura monoinsaturada (g/dia)	16 (12-22)	19 (13-26)	0,177
Fibras (g/dia)	12,2 ± 6,5	9,1 ± 3,8	0,333
Açúcares totais (g/dia)	49 (10-59)	45 (23-65)	0,644

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Tabela 15. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs35874116 do gene *TAS1R2*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	CC	CT/TT	
Energia (Kcal/dia)	2231 ± 931	2042 ± 994	0,258
Carboidratos (%)	55,8 ± 8,2	53,4 ± 9,1	0,659
Carboidratos (g/dia)	307 (191-349)	241 (185-332)	0,192
Proteínas (%)	16,1 ± 5,3	16,9 ± 5,8	0,592
Proteínas (g/dia)	87 (65-108)	75 (54-101)	0,620
Lipídios (%)	23,7 ± 6,3	24,7 ± 6,7	0,832
Lipídios (g/dia)	53 (44-89)	54 (38-79)	0,421
Gordura saturada (%)	9,8 ± 3,0	10,2 ± 3,1	0,884
Gordura saturada (g/dia)	26 (17-34)	22 (15-31)	0,770
Gordura poli-insaturada (%)	5,0 ± 3,9	4,9 ± 2,9	0,891
Gordura poli-insaturada (g/dia)	10 (6-12)	9 (6-14)	0,957
Gordura monoinsaturada (%)	8,3 ± 2,2	9,1 ± 2,8	0,185
Gordura monoinsaturada (g/dia)	20 (16-34)	19 (13-28)	0,591
Fibras (g/dia)	20,6 ± 11,9	14,8 ± 7,1	**0,024**
Açúcares totais (g/dia)	57 (48-68)	49 (32-73)	0,996

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Assim, a variante rs35874116 não teve efeito no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso (Quadro 5).

Quadro 5. Influência da variante rs35874116 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Não há	Não há
Gorduroso	Não há	Não há

4.6 *TAS2R38* e genótipos do rs1726866

A variante rs1726866 no *TAS2R38*, que codifica o sabor amargo, não se associou com os dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, como demonstra a Tabela 16.

Tabela 16. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs1726866

Parâmetro	rs1726866		*p*
	AA	AG/GG	
zIMC	3,40 ± 0,85	3,27 ± 0,74	0,345
RCE	0,67 ± 0,08	0,66 ± 0,08	0,808
PAS (percentil)	81 (59-93)	79 (56-90)	0,773
PAD (percentil)	66 (46-81)	64 (46-81)	0,894
Massa livre de gordura (%)	61 ± 6	60 ± 7	0,071
Massa gorda (%)	38 ± 6	39 ± 7	0,072
ECAP (escore)	17 ± 8	17 ± 8	0,554
Glicose (mg/dL)	80 ± 10	80 ± 10	0,937
Insulina (µU/mL)	20 (13-33)	21 (14-32)	0,867
HOMA-IR	4,24 (2,76-6,81)	4,01 (2,66-6,33)	0,397
Colesterol total (mg/dL)	169 (149-195)	164 (147-186)	0,555
LDL-c (mg/dL)	106 ± 33	100 ± 28	0,077
HDL-c (mg/dL)	42 (37-50)	42 (37-49)	0,579
Triglicérides (mg/dL)	106 (79-151)	102 (75-137)	0,172
Leptina (ng/mL)	40 (27-55)	43 (27-58)	0,728
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,38 ± 0,78	1,38 ± 0,70	0,647
ALT (U/L)	20 (16-27)	20 (15-28)	0,669
AST (U/L)	21 (19-27)	22 (18-26)	0,918
Ácido úrico (mg/dL)	5,62 ± 1,42	5,42 ± 1,30	0,082

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

Quando avaliado o consumo alimentar, verificou-se que, como as variantes genéticas anteriores, esta variante também teve efeito apenas nos obesos e não nos magros (Tabelas 17 e 18). Encontrou-se o menor consumo percentual de gorduras monoinsaturadas e o maior consumo de açúcares totais, em obesos carreadores do alelo G, como demonstra a Tabela 18.

Tabela 17. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs1726866 do gene *TAS2R38*

Consumo alimentar	Grupo controle		*p*
	AA	AG/GG	
Energia (Kcal/dia)	1723 ± 704	1702 ± 853	0,882
Carboidratos (%)	52,4 ± 8,7	51,4 ± 9,7	0,541
Carboidratos (g/dia)	223 (179-302)	191 (137-257)	0,745
Proteínas (%)	17,0 ± 6,8	17,9 ± 6,2	0,466
Proteínas (g/dia)	71 (50-96)	71 (39-95)	0,553
Lipídios (%)	25,5 ± 7,3	25,5 ± 7,0	0,992
Lipídios (g/dia)	60 (44-72)	49 (34-70)	0,824
Gordura saturada (%)	10,8 ± 3,6	11,1 ± 3,6	0,707
Gordura saturada (g/dia)	24 (17-34)	21 (12-29)	0,998
Gordura poli-insaturada (%)	4,3 ± 1,8	4,4 ± 2,2	0,795
Gordura poli-insaturada (g/dia)	10 (5-13)	8 (4-12)	0,716
Gordura monoinsaturada (%)	9,7 ± 3,3	9,2 ± 2,9	0,469
Gordura monoinsaturada (g/dia)	21 (15-28)	18 (11-25)	0,777
Fibras (g/dia)	12,7 ± 6,2	11,4 ± 6,4	0,265
Açúcares totais (g/dia)	45 (28-66)	44 (21-63)	0,444

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Tabela 18. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs1726866 do gene *TAS2R38*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	AA	AG/GG	
Energia (Kcal/dia)	1968 ± 739	2087 ± 1066	0,629
Carboidratos (%)	51,6 ± 9,2	54,4 ± 8,9	0,358
Carboidratos (g/dia)	242 (185-307)	244 (190-347)	0,142
Proteínas (%)	17,2 ± 6,5	16,6 ± 5,5	0,797
Proteínas (g/dia)	74 (52-93)	77 (54-102)	0,948
Lipídios (%)	26,1 ± 6,5	24,0 ± 6,6	0,064
Lipídios (g/dia)	61 (40-80)	50 (37-79)	0,948
Gordura saturada (%)	10,8 ± 2,7	9,9 ± 3,2	0,057
Gordura saturada (g/dia)	25 (16-31)	21 (15-30)	0,976
Gordura poli-insaturada (%)	5,2 ± 3,0	4,9 ± 2,9	0,457
Gordura poli-insaturada (g/dia)	9 (6-16)	9 (6-13)	0,940
Gordura monoinsaturada (%)	9,6 ± 2,8	8,7 ± 2,7	**0,020**
Gordura monoinsaturada (g/dia)	22 (14-29)	18 (13-28)	0,680
Fibras (g/dia)	15,4 ± 8,0	14,9 ± 6,9	0,740
Açúcares totais (g/dia)	43 (27-66)	53 (35-81)	**0,011**

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Não foram encontradas relações entre essa variante e os alimentos mais consumidos pelas crianças e adolescentes, como o achocolatado em pó, refrigerantes, óleos vegetais, café, frutas e verduras. O efeito dessa variante no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso está descrita no Quadro 6.

Quadro 6. Influência da variante rs1726866 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Não há	Maior consumo*
Gorduroso	Não há	Menor consumo**

NOTA: *açúcares totais. **gorduras monoinsaturadas.

4.7 *TAS2R38* e genótipos do rs713598

No que diz respeito à variante rs713598, não houve relação entre a sua presença e os dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos (Tabela 19).

Tabela 19. Dados clínicos e bioquímicos de crianças e adolescentes obesos, segundo genótipos do rs713598

Parâmetro	rs713598		*p*
	CC	CG/GG	
zIMC	3,22 ± 0,69	3,35 ± 0,81	0,772
RCE	0,67 ± 0,08	0,66 ± 0,08	0,244
PAS (percentil)	79 (53-91)	79 (59-91)	0,831
PAD (percentil)	64 (46-78)	66 (46-82)	0,827
Massa livre de gordura (%)	60 ± 7	60 ± 6	0,573
Massa gorda (%)	39 ± 7	39 ± 6	0,573
ECAP (escore)	17 ± 8	17 ± 8	0,876
Glicose (mg/dL)	79 (73-85)	80 (74-87)	0,232
Insulina (µU/mL)	22 (14-29)	20 (13-33)	0,894
HOMA-IR	4,06 (2,66-6,22)	4,15 (2,68-6,68)	0,753
Colesterol total (mg/dL)	165 (148-186)	165 (147-189)	0,916
LDL-c (mg/dL)	103 ± 30	102 ± 30	0,856
HDL-c (mg/dL)	43 (37-49)	42 (37-49)	0,646
Triglicérides (mg/dL)	99 (73-144)	104 (77-139)	0,665
Leptina (ng/mL)	43 (27-61)	42 (27-54)	0,350
Leptina ajustada (ng/mL/Kg)	1,42 ± 0,77	1,36 ± 0,70	0,610
ALT (U/L)	19 (15-27)	20 (16-28)	0,463
AST (U/L)	21 (18-25)	22 (19-26)	0,520
Ácido úrico (mg/dL)	5,43 ± 1,35	5,50 ± 1,33	0,667

NOTA: zIMC - z-escore do Índice de Massa Corporal para a idade. RCE - Razão cintura-estatura. PAS - Pressão arterial sistólica. PAD - Pressão arterial diastólica. ECAP - Escala de compulsão alimentar periódica. LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade. HDL-c - Lipoproteína de alta densidade. ALT - Alanina aminotransferase. AST - Aspartato aminotransferase.

Por outro lado, foram encontradas relações entre seus genótipos e o consumo alimentar. Na Tabela 20 é possível observar que crianças magras que possuem o alelo T consomem mais carboidratos (g) e menos fibras. Esta é a única variante desse estudo que mostrou relação apenas com crianças magras, mas não em obesas (Tabela 21).

Tabela 20. Dados de consumo alimentar do grupo controle segundo variantes rs713598 do gene *TAS2R38*

Consumo alimentar	**Grupo controle**		***p***
	CC	**CG/GG**	
Energia (Kcal/dia)	1682 ± 512	1855 ± 575	0,723
Carboidratos (%)	53,1 ± 9,0	53,1 ± 7,3	0,947
Carboidratos (g/dia)	172 (122-216)	208 (163-301)	**0,002**
Proteínas (%)	18,6 ± 6,8	17,1 ± 5,0	0,161
Proteínas (g/dia)	75 (36-88)	71 (50-96)	0,408
Lipídios (%)	25,5 ± 6,5	25,7 ± 6,4	0,806
Lipídios (g/dia)	53 (21-69)	52 (41-75)	0,187
Gordura saturada (%)	10,5 ± 3,3	11,3 ± 3,5	0,284
Gordura saturada (g/dia)	20 (8-29)	23 (17-33)	0,110
Gordura poli-insaturada (%)	4,8 ± 2,7	4,3 ± 1,8	0,272
Gordura poli-insaturada (g/dia)	8 (4-13)	8 (5-12)	0,490
Gordura monoinsaturada (%)	8,9 ± 2,6	9,6 ± 3,2	0,289
Gordura monoinsaturada (g/dia)	16 (8-24)	19 (15-28)	0,125
Fibras (g/dia)	12,7 ± 6,6	9,5 ± 4,8	**0,019**
Açúcares totais (g/dia)	46 (20-69)	45 (23-65)	0,630

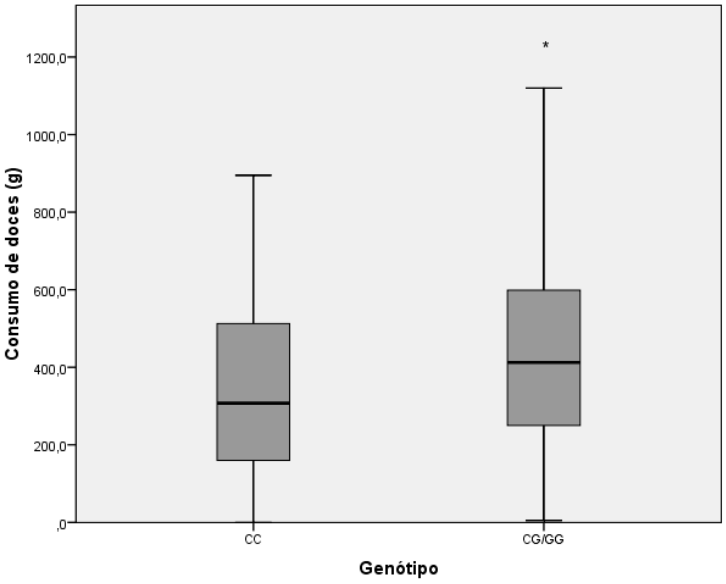
NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

Tabela 21. Dados de consumo alimentar dos obesos segundo variantes rs713598 do gene *TAS2R38*

Consumo alimentar	Obesos		*p*
	CC	CG/GG	
Energia (Kcal/dia)	2161 ± 1281	2004 ± 809	0,716
Carboidratos (%)	53,5 ± 9,6	53,7 ± 8,8	0,159
Carboidratos (g/dia)	227 (187-362)	245 (187-323)	0,530
Proteínas (%)	16,9 ± 6,1	16,7 ± 5,6	0,709
Proteínas (g/dia)	77 (54-113)	75 (53-97)	0,428
Lipídios (%)	24,4 ± 6,9	24,7 ± 6,5	0,529
Lipídios (g/dia)	50 (37-82)	56 (38-79)	0,307
Gordura saturada (%)	10,1 ± 3,1	10,2 ± 3,1	0,871
Gordura saturada (g/dia)	22 (15-36)	23 (16-30)	0,345
Gordura poli-insaturada (%)	5,0 ± 3,2	4,9 ± 2,8	0,591
Gordura poli-insaturada (g/dia)	10 (6-13)	9 (6-14)	0,260
Gordura monoinsaturada (%)	9,0 ± 2,7	8,8 ± 2,7	0,868
Gordura monoinsaturada (g/dia)	19 (13-29)	19 (13-28)	0,458
Fibras (g/dia)	15,4 ± 7,9	15,0 ± 7,4	0,519
Açúcares totais (g/dia)	53 (29-86)	49 (35-68)	0,160

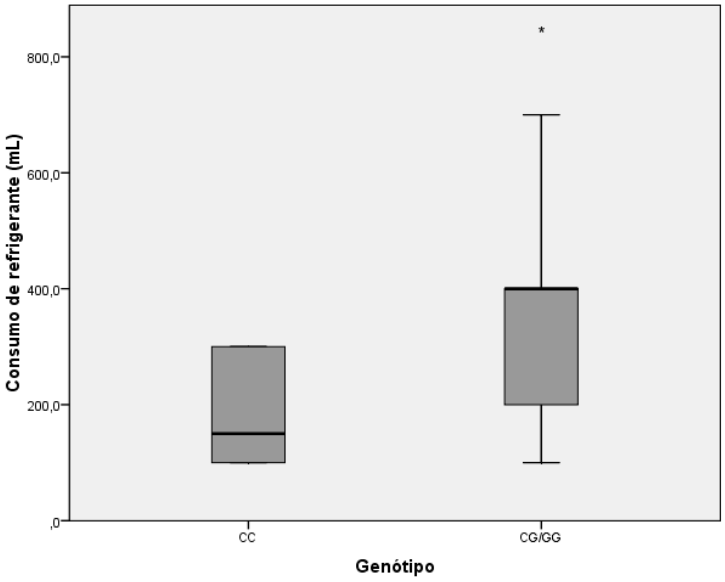
NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

A Figura 8 demonstra que a variante rs713598 esteve associada com o maior consumo de alimentos de sabor doce por crianças magras (307 [160-496] vs. 412 [255-598]; p=0,016). Quando avaliados isoladamente os alimentos mais consumidos, encontrou-se o significativo maior consumo de refrigerante por crianças magras com essa variante (150 [100-300] vs. 400 [200-400]; p=0,001), como demonstra a Figura 9.



NOTA: *p=0,016.

Figura 8. Consumo de alimentos de sabor doce entre crianças eutróficas de diferentes genótipos do rs713598



NOTA: *p=0,001.

Figura 9. Consumo de refrigerante entre crianças eutróficas de diferentes genótipos do rs713598

Portanto, a ação da variante rs713598 no consumo de alimentos relacionados ao sabor doce e gorduroso está descrita no Quadro 7.

Quadro 7. Influência da variante rs713598 no consumo de alimentos de sabor doce e gorduroso, alimentos ou nutrientes relacionados

Sabor	Grupo controle	Obesos
Doce	Maior consumo*	Não há
Gorduroso	Não há	Não há

NOTA: *carboidratos, alimentos de sabor doce e refrigerantes.

5. DISCUSSÃO

5.1 Parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos

O presente estudo teve como finalidade investigar o efeito de polimorfismos de genes de receptores de sabor sobre o perfil dietético e metabólico de crianças e adolescentes obesos. Foi observada a média de z-IMC de 3,2 no grupo de crianças e adolescentes obesos. Esse valor caracteriza a população como obesos graves, e trabalhos anteriores com essa coorte[92-94] demonstram que as alterações bioquímicas mais frequentes ocorrem no perfil lipídico (triglicérides elevados e HDL-c baixo), sendo bem estabelecido que o excesso de peso exerce um efeito de risco para as dislipidemias[4,27], incluindo a presença de partículas de LDL-c pequenas e densas já na infância[95] e com risco de aterogênese precoce[16]. Essas alterações se relacionam aos valores totais da amostra, uma vez que não tiveram relação com os genótipos estudados.

A detecção precoce de peroxidação lipídica em crianças e adolescentes obesos pode auxiliar a conduta clínica pediátrica quanto ao retardo e à prevenção de complicações crônicas, uma vez que propiciam a formação de placas de ateroma[16]. Estudo de caso-controle realizado com adolescentes brasileiros identificou que a peroxidação lipídica é uma alteração marcante da obesidade infantil, onde a hipercolesterolemia parece ser mais frequente no sexo masculino e a hipertrigliceridemia no sexo feminino[96]. Além da alteração do perfil lipídico, incluindo colesterol total, LDL-c, VLDL-c e triglicérides, o excesso de adiposidade também é associado a outros fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica[97,98]. Os mecanismos fisiopatológicos relacionados à síndrome metabólica estão se tornando cada vez mais frequentes na infância e adolescência e seu crescimento é diretamente proporcional ao aumento da prevalência de obesidade nessa faixa etária, sendo os fatores de diagnóstico da síndrome, em adolescentes, a obesidade abdominal, os triglicérides elevados, o HDL-c baixo, a glicemia e a pressão arterial elevadas[98,99].

As alterações no perfil glicídico (glicemia de jejum alterada) são menos frequentes em nossa população[92-94], mas observa-se a média elevada de insulina nesses pacientes conforme observado nas tabelas de dados clínicos e bioquímicos apresentadas no decorrer deste trabalho, o que pode indicar uma condição fisiopatológica onde há sua maior secreção como mecanismo compensatório decorrente da resistência à ação desse hormônio. O índice de resistência à insulina é um forte preditor para a diminuição da tolerância à glicose, fato este que confirma que na infância, a resistência à insulina

associada à hiperinsulinemia são os fatores de risco mais importantes para a diminuição da tolerância à glicose em crianças obesas[100]. Além disso, destaca-se que o processo de desenvolvimento de diabetes tipo 2 na infância parece evoluir de maneira mais rápida que em adultos, uma vez que, no período de crescimento e desenvolvimento já ocorrem aumentos fisiológicos da insulina[4,10,100,101].

No presente estudo tivemos duas variantes que se relacionaram com parâmetros clínicos e antropométricos no grupo obeso. A primeira, rs1527483, localizada no gene *CD36*, exerceu um efeito protetor nos portadores do alelo A. Estes, por sua vez, apresentaram menor percentil de pressão arterial diastólica, menor massa gorda e maior massa livre de gordura. A segunda variante que teve relação com esses parâmetros foi a rs9701796 no *TAS1R2*, onde obesos carreadores do alelo G tiveram maior risco metabólico segundo a razão circunferência da cintura-estatura, bem como maior consumo de achocolatado em pó. É importante salientar que este é o primeiro estudo que encontrou tais relações, sobretudo em uma população tão jovem.

Ainda que as variantes genéticas avaliadas não tenham se relacionado diretamente com a obesidade, estas se associaram fortemente com o consumo alimentar, que por sua vez, pode vir a desenvolver efeitos na saúde, já que é bem estabelecida a relação entre desvios alimentares e doença, principalmente no que diz respeito às doenças metabólicas e cardiovasculares, que são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo[3]. O estudo caso-controle *Interheart*, publicado em 2004, foi desenvolvido para avaliar a importância dos fatores de risco potencialmente modificáveis associados com infarto do miocárdio, realizado em 29.972 participantes de 52 países[102]. Em 2008, foram publicados os resultados de consumo alimentar encontrados no estudo *Interheart*, onde foi possível analisar os padrões alimentares de 16.407 participantes com o risco de infarto do miocárdio[103]. Esse estudo identificou três principais padrões alimentares ao redor do mundo, denominados, respectivamente, dieta oriental (normolipídica, rica em produtos de soja e pobre em frutas), dieta ocidental (hiperlipídica, com alimentos fritos, salgados, proteínas animais e pobre em frutas) e dieta prudente (normolipídica e rica em frutas e hortaliças). Observou-se um aumento de risco para infarto agudo do miocárdio de aproximadamente 30% na população que segue a dieta ocidental[103].

Destaca-se que a população do presente estudo mostrou um padrão alimentar rico em gorduras, quando comparadas as tabelas apresentadas anteriormente, tanto em

obesos como magros, com a Tabela 22, abaixo, que aponta as principais recomendações quantitativas em relação ao valor energético total diário para a alimentação na infância e adolescência.

Tabela 22. Recomendação de consumo alimentar segundo IOM[26], OMS[27] e SBC[28]

Nutriente	Recomendação
Carboidratos	45 a 65%
Proteínas	10 a 30%
Gorduras totais	25 a 35%
Gorduras monoinsaturadas	10 a 15%
Gorduras poli-insaturadas	até 10%
Gorduras saturadas	até 10%
Gorduras saturadas em caso de dislipidemia	até 7%

NOTA: IOM - Institute of Medicine. OMS - Organização Mundial da Saúde; SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A inadequação nutricional ocorreu principalmente em relação às gorduras, sendo que o tipo de gordura que mais contribuiu para os lipídios totais da dieta em crianças magras e obesas, independentemente de seu genótipo, foram as gorduras saturadas. Contudo, ressalta-se que não foram feitas análises da adequação do consumo alimentar e este é um dado comparativo apenas entre as tabelas apresentadas neste estudo. Por mais que o consumo alimentar esteja diretamente relacionado com o risco de doenças crônicas, identificar causas multifatoriais da percepção e preferência alimentar, incluindo aquelas de origem genética, pode nos ajudar a entender a variabilidade no consumo alimentar entre as pessoas e seus efeitos na saúde, conforme mostra a Figura 10.

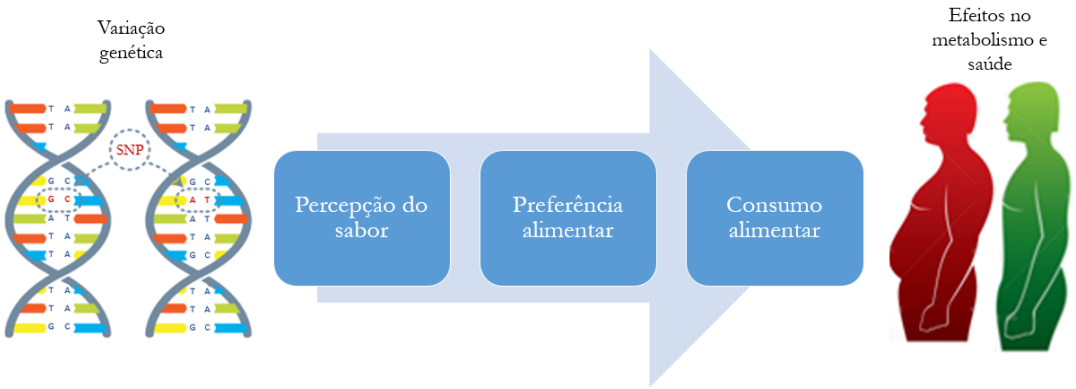


Figura 10. Variações em genes de receptores de sabor e seus efeitos na saúde

5.2 *CD36*, sabor da gordura e consumo alimentar

O presente estudo é o primeiro a mostrar que genótipos do *CD36* estão associados a diferenças na ingestão de gordura em crianças e adolescentes obesos. A ingestão e a percepção orossensorial de gordura da dieta dependem claramente de múltiplos fatores, especialmente em uma população obesa que tem fatores de risco genético-ambientais multifatoriais para doenças crônicas[11,33]. Nossos resultados mostram que os portadores do alelo A do rs1761667 têm uma ingestão notavelmente menor de gordura em pacientes obesos, mas não em crianças com peso normal, indicando um efeito protetor dessa variante nos obesos. Em nosso estudo, não encontramos associações entre o consumo alimentar e o SNP rs1527483, mas este também demonstrou efeito protetor quanto aos dados clínicos de pressão arterial e composição corporal, como mencionado anteriormente.

Sabe-se que o alelo A do rs1761667 está associado com menor ingestão de gordura e diminuição na expressão do gene e na função de seu receptor de sabor, que pode resultar em menor intensidade da percepção de gordura[104]. Uma evidência importante para o papel da proteína CD36 na percepção do sabor da gordura foi demonstrada em modelo animal, quando ratos com ablação gênica do *CD36* tinham ausência da preferência por soluções enriquecidas com ácidos graxos de cadeia longa. Estes ratos tiveram uma capacidade diminuída para selecionar uma dieta contendo ácidos graxos livres através de uma dieta controle de textura similar. A ausência de preferência por gordura entre ratos com anulação do *CD36* não foi devida à perda geral de sabor, uma vez que estes ratos continuaram a preferir estímulos doce e evitar os

estímulos amargos. Isso sugere que o receptor CD36 pode contribuir para a detecção oral de ácidos graxos livres e predileção por gordura[105].

Estudos recentes têm mostrado uma relação entre genótipos do rs1761667 e limiares de gordura gustativa. Indivíduos homozigotos para o alelo A apresentaram uma menor sensibilidade ao ácido oleico do que os indivíduos homozigotos para o alelo G[64]. Além disso, portadores do genótipo AA deste SNP apresentaram um limiar de detecção de gordura maior em mulheres da Tunísia[65] e um limiar mais elevado de sensibilidade ao sabor da gordura em crianças da Argélia[66]. Um resultado oposto realizado com uma pequena amostra (n=21) mostrou que os indivíduos homozigotos para o alelo G do rs1761667 tinham 8 vezes menor limiar de detecção de ácido oleico do que os indivíduos AA, embora não tenha sido observada associação com a ingestão de gordura[106], semelhante ao encontrado por Keller et al. que relatou que a presença do alelo A eleva o risco de consumo de gorduras[60]. Uma possível explicação para esta discrepância pode ser a variabilidade genética das populações estudadas.

Não foram encontradas associações entre os genótipos e o perfil metabólico em indivíduos obesos, o que não está de acordo com o relato anterior, onde o genótipo GG apresentou maior nível de ácidos graxos e triglicérides circulantes[107]. Todavia, em nossa população de estudo, indivíduos GG consumiram mais energia a partir de gordura do que os indivíduos GA/AA, o que, por sua vez, pode se relacionar com o aumento nos níveis de lipídios no sangue[107].

Em épocas ancestrais, quando o consumo de energia poderia estar relacionado com a sobrevivência da espécie humana, a preferência por gordura e carboidrato provavelmente era prioritariamente vital[32]. Todavia, com o aumento da prevalência global de obesidade e com o aumento da disponibilidade de gorduras na alimentação, as variantes GA/AA fornecem um efeito protetor, relacionado com um consumo menor tanto de gordura como de açúcar. No entanto, a ingestão de alimentos e a obesidade são multifatoriais e sua relação deve ser continuamente investigada.

5.3 *TAS1R2*, sabor doce e consumo alimentar

Até o momento, poucos estudos têm examinado o efeito da variação genética em genes de receptores de sabor doce na percepção do sabor ou consumo de açúcar[68-70]. O presente estudo é o primeiro a identificar uma variante em um gene do receptor de

sabor doce, que afeta tanto a ingestão de um alimento doce, como o aumento de risco metabólico. A variante rs9701796 teve relação com o maior risco metabólico segundo a razão circunferência da cintura-estatura, bem como relação com maior consumo de achocolatado em pó em obesos. Apenas um estudo realizado até a presente data avaliou essa variante e sua relação com consumo alimentar e diferentes estados nutricionais, mas nenhuma associação foi encontrada[70], o que poderia ser explicado por esse estudo ter sido composto por uma amostra de adultos, enquanto em nosso estudo a população foi composta por crianças e adolescentes. Nenhum outro estudo encontrou associações com essa variante.

Destaca-se também que a leptina atua nos receptores do sabor e inibe, especificamente, as respostas gustativas ao sabor doce, sem afetar as respostas aos sabores azedo, salgado e amargo, o que não foi observado na deficiência do receptor da leptina, indicando que esse hormônio pode ser um modulador da percepção do sabor doce, com ação direta na regulação do consumo alimentar[108]. O maior consumo de achocolatado em pó em obesos, observado no presente estudo, pode estar relacionado à leptina, que é conhecida por aumentar os limiares de sabor da sacarose e glicose, além de que níveis mais altos de leptina estão associados com maior IMC[4]. No presente estudo, crianças e adolescentes com obesidade, portadoras do alelo G do SNP rs9701796, consumiram mais achocolatado em pó, no entanto não houve diferenças para outros alimentos de sabor doce ou ricos em açúcares ou carboidratos. A leptina interfere na transdução do sinal durante a percepção do sabor doce, fazendo com que as células permaneçam em estado de hiperpolarização e diminuam respostas ao estímulo doce[108], o que poderia sugerir uma menor sensibilidade a esse sabor, e consequentemente explicar o maior consumo de achocolatado em pó (Figura 11).

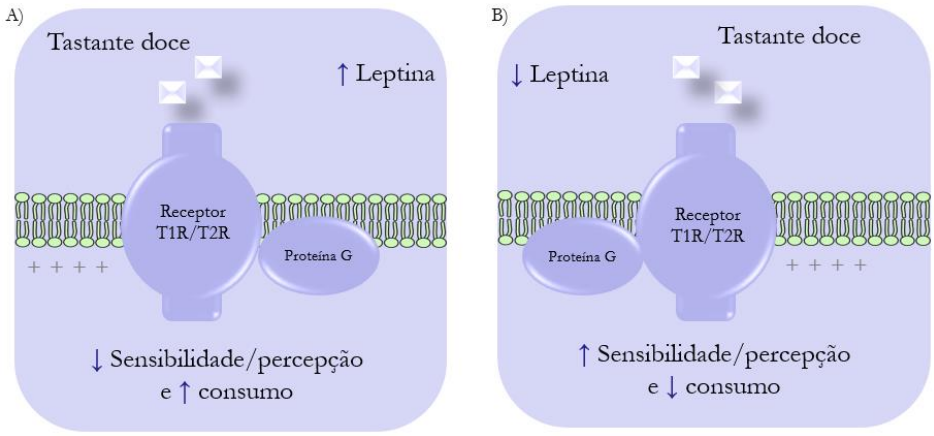


Figura 11. Ação da leptina em receptores de sabor doce

Em nosso estudo observou-se que a variante rs35874116 mostrou relação com a menor ingestão de fibras dietéticas em obesos, sendo considerada portanto uma variante de risco. Devido ao pequeno número de participantes com essas variantes e seus diferentes consumos de açúcares, não foi possível estabelecer uma conclusão quanto ao consumo de alimentos de sabor doce. Essa variante tem sido alvo de estudo para pesquisas sobre risco de cáries, utilizando-se como método de análise a presença de dentes decíduos cariados. Estudos realizados com crianças da República Tcheca[71] e Turquia[72], encontraram que o alelo T (carreadores da valina) tiveram maior incidência de cáries. Ainda que não tenha sido feita análise do consumo alimentar nestes estudos, sabe-se que a presença de cáries é diretamente relacionada com o consumo de açúcares, mesmo podendo envolver múltiplos fatores como menor higiene[109,110]. Por outro lado, estudo com população canadense encontrou que essa mesma variante rs35874116 esteve relacionada com a menor presença de cáries em adultos[73], o que poderia ser explicado tanto por aspectos relacionados à higienização bucal, como pela preferência e consumo alimentar ser diferente durante a infância e a fase adulta.

Outro estudo encontrado até a data, conduzido por Eny et al. encontrou que entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade, o SNP rs35874116 no gene *TAS1R2* foi associado com o menor consumo de fibras dietéticas[70], da mesma forma como encontrado no presente estudo. No entanto, esses mesmos participantes também tiveram o menor consumo de carboidratos e açúcar, o que não foi identificado no presente estudo possivelmente pela diferença de idade dos participantes, sugerindo novamente que a faixa etária pode ser um importante modificador de hábitos

alimentares, uma vez que a presença de açúcar está relacionada com o sabor dos alimentos, enquanto que a presença de fibras, não necessariamente.

5.4 *TAS2R38*, sabor amargo e consumo alimentar

A sensibilidade ao sabor amargo é uma característica variável na população, e diferenças na resposta ao sabor têm sido documentadas[111-113]. Os receptores codificados pelo gene *TAS2R38* podem classificar um indivíduo como *taster*, quando percebem ou detectam PTC e PROP moderada ou intensamente amargos ou *nontaster* quando a sensibilidade é ausente ou fraca. Um estudo europeu com 1.903 adultos encontrou que mulheres homozigotas para o haplótipo PAV (*tasters*) consumiram menos vegetais do que aquelas homozigotas para o haplótipo AVI (*nontasters*) (269 e 301 gramas por dia, para homozigotos PAV e AVI, respectivamente) e o consumo de doces foi maior nos *tasters* em ambos os gêneros, sugerindo que ao ter maior sensibilidade ao sabor amargo, deixa-se de preferir vegetais e passa-se a preferir alimentos doces[114]. Estudos também apontam que indivíduos *tasters* não têm preferência por alimentos como chá verde, café e bebidas alcoólicas[61,115-117].

No presente estudo, encontramos maior consumo de açúcares totais em obesos carreadores do alelo G no SNP rs1726866. Ainda que o presente estudo tenha encontrado esse resultado quando foi avaliado o consumo diretamente com seu genótipo, este achado sugere o mesmo observado por Sandell et al.[114], que encontraram o mesmo para o haplótipo PAV desse gene em adultos da Finlândia. Em nosso estudo, também encontramos menor consumo relativo de gorduras monoinsaturadas nos obesos portadores desse mesmo alelo, o que pode indicar que haja uma compensação no consumo de alimentos energéticos, mas apenas em relação aos doces, e não aos gordurosos.

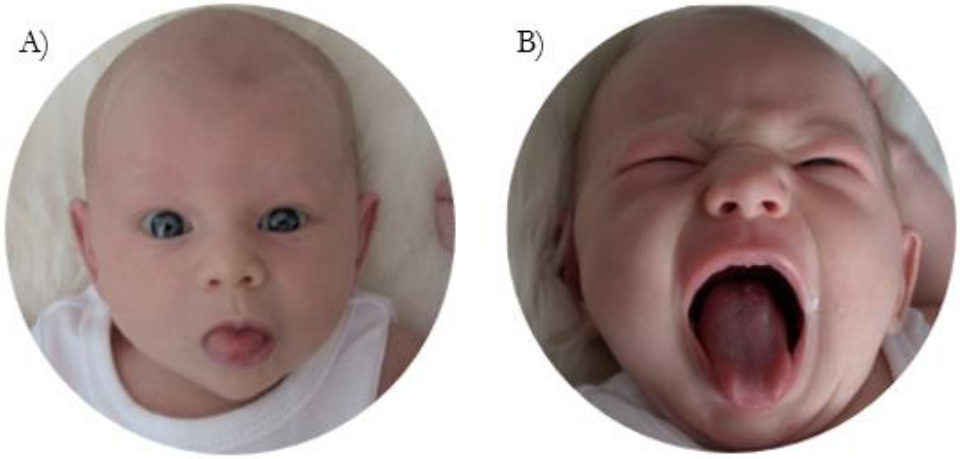
Em relação ao segundo polimorfismo estudado neste gene, observou-se que crianças eutróficas carreadoras do alelo T do SNP rs713598 consomem mais carboidratos, alimentos doces e refrigerantes e menor consumo de fibras, sugerindo que esta seja uma variante de risco. Esta é a única variante desse estudo que mostrou relação apenas com crianças eutróficas, mas não em obesas.

Os dois polimorfismos do *TAS2R38* estudados neste trabalho sugerem que haja, outrossim, maior consumo de doces, e este por sua vez ratifica estudo realizado por

Colucci et al., que avaliou o efeito do consumo de açúcares de adição sobre a ingestão de nutrientes por adolescentes residentes no município de São Paulo, e encontrou que os três alimentos açucarados mais consumidos foram refrigerante, açúcar refinado e achocolatado em pó[118]. Destaca-se que o açúcar é o principal ingrediente de achocolatados em pó e o segundo ingrediente mais presente em refrigerantes, depois da água gaseificada[82]. Nos resultados da POF 2008-2009 pôde-se observar um elevado consumo *per capita* de refrigerante da população (94,7 g/dia), principalmente entre adolescentes (122 g/dia)[9], em conformidade com os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) que assinalam um aumento significativo do consumo de refrigerantes e bebidas açucaradas em um período de 15 anos[119]. O consumo em excesso de alimentos industrializados, como refrigerantes, salgados, embutidos e doces elevam o teor energético da dieta e podem favorecer o surgimento da obesidade e de suas complicações cardiovasculares em indivíduos suscetíveis. Por sua vez, uma dieta rica em frutas e hortaliças, é fonte de fibras, vitaminas e minerais, sendo considerados fatores de proteção contra a obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis[22].

5.5 Papel da preferência alimentar na evolução humana

Diversos fatores podem estar envolvidos na preferência alimentar em diferentes faixas etárias ou fases da vida. A preferência pelo sabor doce parece ser inata nos seres humanos. A quase totalidade dos recém-nascidos reage positivamente a soluções de açúcar em oposição a soluções de suco de limão, como estimado por suas expressões faciais, conforme exemplificado na Figura 12[120].



Fonte: Wardle & Cooke[120]. Reprodução de imagem autorizada pelos autores.

Figura 12. Expressão facial de recém-nascido com 2 semanas de vida em reação ao sabor doce (A) e ao sabor do suco de limão (B)

A maioria das crianças também mostra uma forte aversão aos sabores amargo e azedo[121]. A preferência pelo sabor salgado também é comum, mas emerge um pouco mais tarde na vida, com aproximadamente quatro meses de vida[122]. Até mesmo crianças exclusivamente amamentadas mostram uma preferência por papinhas com sal a partir do 4º mês de vida, apesar do leite materno ter baixo teor de sódio. A preferência por sal persiste ao longo da primeira infância, juntamente com a preferência pelo sabor doce[123].

Estudo realizado com crianças (9-10 anos), adolescentes (14-16 anos) e adultos (20-25 anos) que investigou a percepção da intensidade do sabor doce em soluções contendo diferentes teores de açúcar identificou que crianças tinham mais preferência por altas concentrações de açúcar que os adolescentes, que por sua vez tiveram mais preferência do que os adultos. A idade teve efeito semelhante quando avaliou-se água com sacarose e suco de laranja com sacarose[124].

Outro estudo realizado com crianças (3-10 anos) e adolescentes (11-19 anos) encontrou que indivíduos com o mesmo haplótipo do gene *TAS2R38* tiveram o limiar de sabor amargo semelhante, independentemente de raça, sexo e etnia. Contudo, a idade foi um modificador da relação genótipo-fenótipo, já que crianças AVI/PAV heterozigotas mostraram maior sensibilidade a soluções de sabor amargo contendo PROP, do que os adolescentes heterozigotos[125].

Estes estudos sugerem que a sensibilidade ao sabor pode mudar com a idade, desde a infância até a vida adulta. Uma possível explicação biológica pode ser a maior demanda de energia pelas crianças, sendo o açúcar um nutriente perceptível nos

alimentos e relacionado a seu conteúdo energético, enquanto o amargo é um sabor que, antropologicamente sempre esteve relacionado a alimentos tóxicos ou venenosos que o organismo foi programado a evitar[32,125-128].

Outro ponto que merece destaque nos animais, incluindo os humanos, é uma característica conhecida como neofobia alimentar. Essa característica, de evitar ou ter medo de novos alimentos, é comum em onívoros e foi observada em uma gama diversa de espécies de primatas[128,129]. É reconhecido que evitar novas substâncias reduz a possibilidade de envenenamento a partir de plantas ou animais tóxicos. Curiosamente, a neofobia é mínima durante a primeira infância, quando a ingestão alimentar da criança é em grande parte ditada por adultos, mas aumenta rapidamente à medida que a independência da criança cresce[120,126]. Humanos e animais são mais propensos a aceitar um alimento desconhecido quando observam seu consumo, sem consequências deletérias, por outros membros de sua espécie ou família[126,128,129].

De forma complementar a essa informação, estudos observacionais e experimentais indicam que a modelagem é uma ferramenta eficaz para influenciar as preferências alimentares[130,131]. Estudo realizado com crianças que se sentaram juntas durante três dias, agrupando aquelas com preferência por determinado alimento e outras crianças com preferências opostas, demonstrou que uma criança se torna mais propensa a comer um vegetal que não gostava após observar outra criança comer[130].

A preferência alimentar, dessa forma, tem sua influência modificada por fatores fisiológicos, culturais e ambientais desde tempos ancestrais[32-34]. Ao passo que houve a evolução da espécie humana, também ocorreu uma profunda mudança nos padrões alimentares com disponibilidade de uma maior variedade de alimentos, sendo que comidas ricas em gordura, como pizza e batata frita, e doces, como chocolate ou biscoitos, estão entre os dez alimentos favoritos das crianças[132]. Uma teoria que poderia ser levantada é de que a disponibilidade e consumo de novos alimentos industrializados aumentou de forma muito mais rápida, enquanto que nossos genes primitivos não puderam se modificar e se adaptar a essas mudanças.

Com os resultados e discussões apresentados neste estudo, é possível confirmar que polimorfismos em genes de receptores de sabor têm efeito no consumo alimentar fazendo com que os indivíduos comam mais ou menos determinados alimentos, de forma que um dia pode ser possível considerar a aplicabilidade de métodos de intervenção desde a infância e a adolescência para uma alimentação com menor teor de

açúcar, gordura e mais rica em fibras, frutas e hortaliças, em indivíduos genotipicamente reconhecidos.

5.6 Pontos fortes e limitações do estudo

Os pontos fortes deste estudo incluem uma amostra representativa de participantes com um quadro de obesidade bem definido, um número proporcional de participantes entre gêneros, e a existência de um grupo controle, com uma análise de variantes genéticas por métodos padronizados.

Por outro lado, nosso estudo apresenta algumas limitações. Destacamos que não há um método de análise do consumo alimentar que não esteja sujeito a erros, de modo que o inquérito alimentar empregado neste estudo (R24h realizado em duas aplicações em dias não consecutivos) passou por processos de padronização a fim de minimizar erros de coleta e análise. Muito embora a aplicação de dois R24h possa retratar o perfil dietético de nossa amostra, pode haver variabilidades individuais não possíveis de serem identificadas.

O método adotado para análise da presença e gravidade do comportamento alimentar compulsivo, ECAP, não é validado para a faixa etária dos participantes deste estudo. Apesar disso, ao perceber-se boa aplicabilidade clínica na Liga Acadêmica de Obesidade Infantil do HC-FMUSP, com fácil entendimento e adesão por parte dos pacientes, este método foi mantido para a pesquisa, tendo sido empregado em duas dissertações realizadas com o mesmo orientador (MCM)[93,94], estando em processo de validação pelo nosso grupo.

Em consequência da dificuldade do ponto de vista operacional, da Secretaria de Vigilância Sanitária de colher sangue dos escolares na escola, foi necessário escolher um método não-invasivo para a coleta de material biológico. Dessa forma, procedeu-se à coleta de saliva que possibilitou a extração do DNA, mas impediu a análise de parâmetros bioquímicos e metabólicos do grupo controle.

5.7 Plano prospectivo futuro

O objetivo desse trabalho foi identificar o efeito de polimorfismos de genes de receptores de sabor no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos e, por se tratar de perfis de influências multifatoriais, há portanto uma série de direções que futuras pesquisas podem seguir para melhor compreender suas relações. Quanto ao efeito de variantes genéticas em parâmetros clínicos e antropométricos, destaca-se que a replicação destes resultados torna-se importante para observar se o SNP rs1527483 do *CD36* e o rs9701796 do *TAS1R2* mostram o mesmo efeito protetor ou de risco em outras populações.

Em relação ao consumo alimentar, é importante lembrar que fatores neuronais podem ter impacto importante no comportamento alimentar, já que variantes genéticas podem se relacionar ao consumo de um alimento, mas não necessariamente à preferência por este alimento. Dessa forma, destaca-se a importância de testes de percepção de sabor, bem como o desenvolvimento de um questionário de preferência alimentar em relação ao sabor dos alimentos doce, amargo e gorduroso. Este questionário poderá incluir pontos para identificar se determinado alimento é do agrado ou desagrado do participante, e seus resultados poderão elucidar o comportamento alimentar segundo as variações nos genes de receptores de sabor.

6. CONCLUSÕES

Os polimorfismos rs1761667 e rs1527483 no *CD36*, rs9701796 e rs35874116 no *TAS1R2,* bem como rs1726866 e rs713598 no *TAS2R38* apresentaram associação com o consumo alimentar e, em alguns casos, com variáveis clínicas, com influências diferentes entre obesos e magros, não conferindo maior risco para obesidade.

O SNP rs1761667 no gene *CD36* teve uma associação genótipo-consumo alimentar para os lipídios totais, gorduras poli e monoinsaturadas, consumo de alimentos de sabor gorduroso, ingestão de óleos vegetais e açúcares totais em obesos, sendo esse consumo menor pelos portadores do alelo A.

O SNP rs1527483 no *CD36* se associou com menor percentil de pressão arterial diastólica, menor porcentagem de massa gorda e maior porcentagem de massa livre de gordura, em obesos carreadores do alelo A.

Adolescentes obesos portadores do alelo G do SNP rs9701796 no *TAS1R2* tiveram maior razão circunferência da cintura-estatura, bem como relação com maior consumo de achocolatado em pó.

A variante CT/TT do rs35874116 no *TAS1R2* mostrou relação com a menor ingestão de fibras dietéticas em obesos.

O SNP rs1726866 no gene *TAS2R38* foi associado com o menor consumo de gorduras monoinsaturadas e maior consumo de açúcares totais, em obesos com a variante AG/GG.

O SNP rs713598 no gene *TAS2R38* mostrou relação com o maior consumo de carboidratos, consumo de alimentos de sabor doce, refrigerantes e menor ingestão de fibras pelos indivíduos magros carreadores do alelo G.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO 1 - Modelo de recordatório de 24 horas

Horário	Alimentos e Preparações	Quantidade
06h00	leite semidesnatado	1 copo médio
	café solúvel	2 colheres rasas de café
	açúcar	1 colher de sobremesa rasa
	torrada integral *light* - marca ®	3 unidades
	requeijão *light* - marca ®	3 colheres de chá
08h30	pêssego	1 unidade média
12h30	arroz branco	2 colheres de servir
	feijão carioca	1 concha grande (50% caldo)
	peito de frango grelhado	1 filé médio
	alface crespa	1 prato de sobremesa cheio
	tomate	4 rodelas médias
	cenoura ralada	1 pires cheio
	molho italiano pronto para salada - marca ®	1 colher de sopa
	suco natural de melancia	1 copo médio
16h00	biscoito cream cracker - marca ®	5 unidades
	queijo tipo minas	1 fatia média
	abacaxi	1 rodela media
20h00	macarrão cozido	1 escumadeira
	molho vermelho	1 concha pequena
	queijo parmesão ralado	1 colher de sopa rasa
	filé de alcatra grelhado	1 unidade média
	alface crespa	1 prato de sobremesa cheio
	cebola roxa picada	2 colheres de sobremesa
	azeite de oliva	2 colheres de chá
	refrigerante de guaraná - marca ®	1 copo médio
22h00	iogurte de morango - marca ®	1 pote comercial de 100 gramas

7.2 ANEXO 2 - Escala de compulsão alimentar periódica

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

BES *(BINGE EATING SCALE)*

Autores: Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982).
Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome:_____ Data: ___/___/___

Lista de verificação dos hábitos alimentares

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

 # 1
( ) 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
( ) 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
( ) 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
( ) 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

 # 2
( ) 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
( ) 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
( ) 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
( ) 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

 # 3
( ) 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
( ) 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.
( ) 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.
( ) 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

 # 4
( ) 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
( ) 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
( ) 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
( ) 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

 # 5
( ) 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
( ) 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
( ) 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
( ) 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

 # 6
( ) 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
( ) 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
( ) 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

 # 7
( ) 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
( ) 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
( ) 3. Freqüentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.
( ) 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser "uma festa" ou "um morrer de fome".

 # 8
( ) 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.
( ) 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
( ) 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
( ) 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

 # 9
( ) 1. Em geral, minha ingesta calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
( ) 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingesta calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
( ) 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
( ) 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de "festa" ou de "morrer de fome".

#10
( ) 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega".
( ) 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.
( ) 3. Freqüentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.
( ) 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11
( ) 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
( ) 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
( ) 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.
( ) 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12
( ) 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).
( ) 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.
( ) 3. Freqüentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.
( ) 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13
( ) 1 Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.
( ) 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.
( ) 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.
( ) 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14
( ) 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.
( ) 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão "pré-ocupados" com tentar controlar meus impulsos para comer.
( ) 3. Freqüentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.
( ) 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão "pré-ocupadas" por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15
( ) 1. Eu não penso muito sobre comida.
( ) 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.
( ) 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.
( ) 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

#16
( ) 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.
( ) 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
( ) 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria idéia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

Grade de correção da Escala de Compulsão Alimentar Periódica.

#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16
1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0	1 = 0
2 = 0	2 = 1	2 = 1	2 = 0	2 = 1	2 = 1	2 = 2	2 = 1	2 = 1	2 = 1	2 = 1	2 = 1	2 = 0	2 = 1	2 = 1	2 = 1
3 = 1	3 = 2	3 = 3	3 = 0	3 = 2	3 = 3	3 = 3	3 = 2	3 = 2	3 = 2	3 = 2	3 =2	3 = 2	3 = 2	3 = 2	3 = 2
4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 2	4 = 3	_	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	4 = 3	_

CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM A SOMATÓRIA DA GRADE DE CORREÇÃO:

Ausência de compulsão alimentar: até 17 pontos

Compulsão alimentar moderada: 18 a 26 pontos

Compulsão alimentar grave: 27 pontos ou mais

7.3 ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA E RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO SUJEITO DE PESQUISA.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

GRAU DE PATENTESCO.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Influência de polimorfismos nos genes dos receptores de sabor gorduroso, doce e amargo no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Marcio C. Mancini

CARGO/FUNÇÃO: Endocrinologista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM/SP 57605

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endocrinologia e Metabologia

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

DURAÇÃO DA PESQUISA: O estudo terá início em dezembro de 2012 e término previsto em dezembro de 2014.
01. **Desenho do estudo e objetivo:** O objetivo da pesquisa é avaliar a influência de polimorfismos em diferentes genes de receptores do paladar no perfil dietético e metabólico de crianças e adolescentes obesos.

02. **Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:** Para que seja avaliado o estado de saúde, será necessária a coleta de 10 mL de sangue. Todo o material utilizado neste procedimento é estéril e descartável. Os pacientes que participarem do estudo realizarão coleta simples de sangue na veia do braço estando sempre acompanhado da mãe ou responsável, uma vez que este projeto será realizado com crianças e adolescentes.

03. **Relação dos procedimentos rotineiros e como serão realizados:** O participante do estudo será admitido para a pesquisa após triagem ambulatorial. Em caso de que seja escolhido para a participação no estudo, se dará início à coleta de dados. A coleta de todos os dados será realizada em um único dia no HC-FMUSP e consistirá na coleta de sangue, medidas corporais e análise do padrão alimentar do sujeito em pesquisa.

04. **Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:** O único desconforto se relaciona à coleta de sangue, podendo ocorrer dor pela picada da agulha e, eventualmente, o aparecimento de uma pequena mancha arroxeada em torno da picada que desaparecerá em pouco menos de uma semana.

05. **Benefícios para o participante:** Os participantes receberão orientação sobre alimentação balanceada e, caso seja necessário, terão suporte hospitalar, sem quaisquer ônus econômico.

06. **Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:** Não se aplicam outros procedimentos, o paciente e seu responsável são livres para participar ou não deste estudo.

07. **Garantia de acesso:** Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcio Mancini que pode ser encontrado às quintas-feiras (14h às 19h) na Liga de Obesidade Infantil do HC-FMUSP, sendo o endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 455 - 4º andar - Bloco 4B. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa na Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar. Telefone: 3069-6442 (ramais 16, 17, 18, 20). Fax: 3069-6442 (ramal 26). E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

08. **Direito de deixar de participar do estudo:** É garantida ao paciente, através do seu responsável legal, a liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09. **Direito de confidencialidade:** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com dados de outros pacientes. Não será divulgada a identificação de nenhum participante do estudo ou qualquer indivíduo envolvido.

10. **Direito à informação:** O paciente e seu responsável têm o direito de serem informados sobre os achados encontrados neste estudo. Para o fornecimento de resultados os pacientes serão convocados através do telefone ou endereço informados neste Termo.

11. **Despesas e compensações:** Não há despesas pessoais para o participante em qualquer etapa deste estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. **Compromisso de uso profissional dos dados coletados:** Os dados e materiais coletados nesta pesquisa serão utilizados apenas para este estudo e com finalidade exclusivamente acadêmica.

Acredito ter sido suficientemente informada (o) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Influência de polimorfismos nos genes dos receptores de sabor gorduroso, doce e amargo no consumo alimentar e no perfil metabólico de crianças e adolescentes obesos". Após esclarecimentos com o Dr. Marcio Mancini sobre a minha decisão em participar nesse estudo, ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, com garantia de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste Serviço.

1 - RESPONSÁVEL LEGAL PELO SUJEITO DE ESTUDO

Assinatura:_____
Data: ___/___/___

2 - TESTEMUNHA

Assinatura:_____
Data: ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do responsável legal para a participação do sujeito de estudo nesta pesquisa.

_____
Dr. Marcio C. Mancini
Endocrinologista
CRM/SP 57605

7.4 ANEXO 4 - Lista dos 5 alimentos mais consumidos, segundo grupo alimentar preconizado pelo Ministério da Saúde[23], no total da amostra de participantes.

Cereais, raízes, massas e tubérculos:
1. Arroz branco
2. Pão de sal
3. Biscoito salgado ou doce
4. Batata cozida, assada ou frita
5. Macarrão cozido ou instantâneo

Carnes e ovos:
1. Embutidos e Processados (Linguiça, Mortadela, Presunto, Salame, Salsicha)
2. Carne bovina assada, cozida ou frita
3. Carne de frango assada, cozida ou frita
4. Ovo cozido ou frito
5. Peixe cozido ou frito

Leguminosas:
Mais de 90% das leguminosas consumidas são feijões com 50% de grãos e 50% de caldo.

Legumes e verduras:
1. Tomate
2. Alface
3. Cenoura
4. Repolho
5. Cebola

Frutas:
1. Laranja, *in natura* ou suco
2. Banana
3. Maçã
4. Melancia
5. Pêra

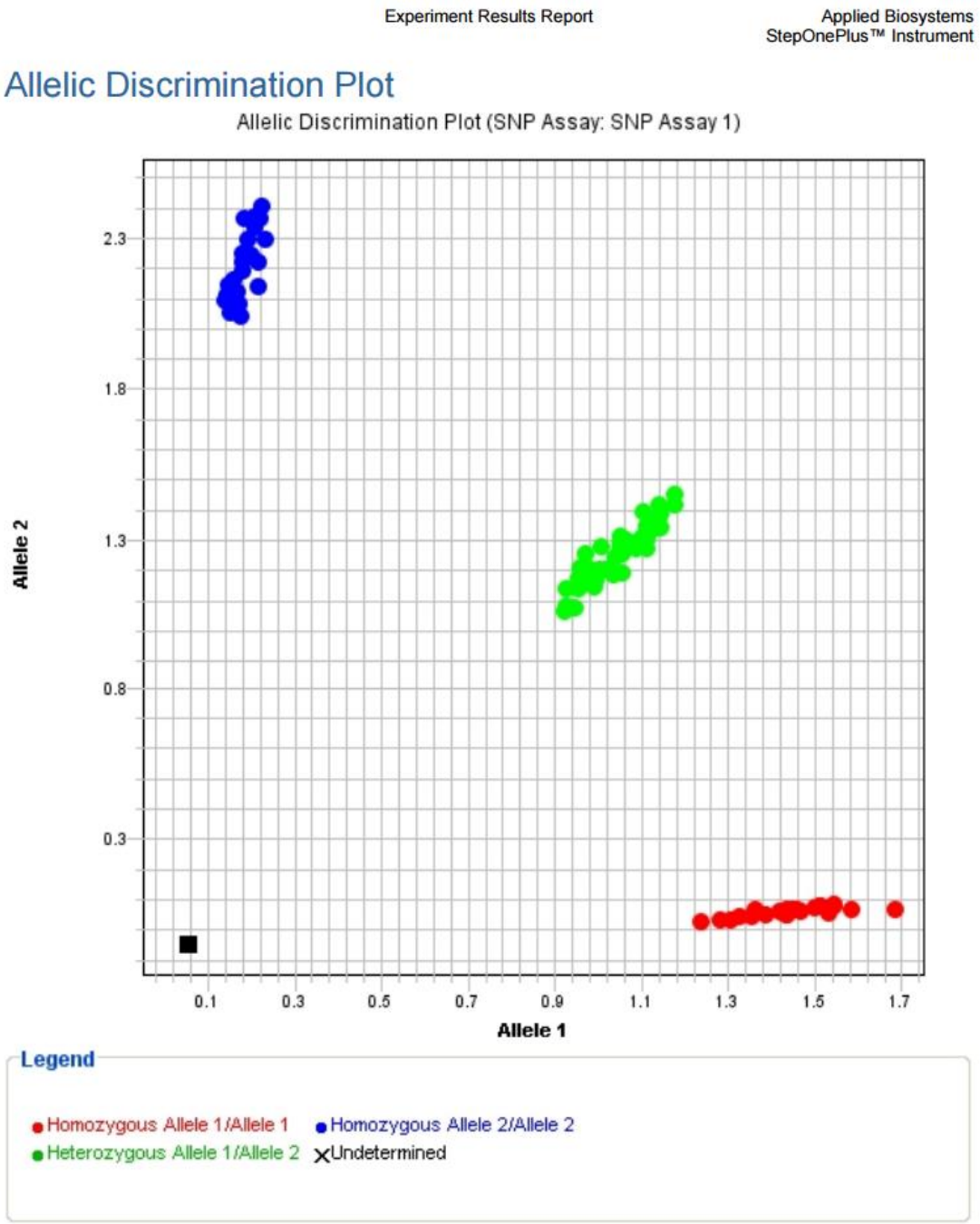
Leites, queijos e iogurtes:
1. Leite integral
2. Queijo amarelo
3. Iogurte natural
4. Queijo branco
5. Bebida láctea

Açúcares e doces:
1. Suco industrializado, em pó, reconstituído ou diluído
2. Açúcar
3. Refrigerante
4. Achocolatado em pó
5. Bala dura/mole

Óleos, gorduras e oleaginosas:
1. Óleos vegetais
2. Margarina
3. Manteiga
4. Azeite
5. Maionese tradicional

Outros/Miscelâneas:
1. Café
2. Vinagre
3. Catchup
4. Sal
5. Mostarda

7.5 ANEXO 5 - Figura de discriminação alélica segundo PCR em tempo real.



7.6 Anexo 6 - Informativo Kit Oragene® de coleta de saliva

ORAgene·DNA

Benefits

- Improve patient care and compliance with painless, non-invasive sample collection
- Eliminate phlebotomy costs
- Ideal for use with children or patients that will not comply with blood collections
- Increase efficiency, minimize sample handling and reduce handling errors with a compatible format for high-throughput processing
- Sample remains stable for years at room temperature, reducing transportation and storage costs
- Sample can be mailed using the standard postal system
- DNA from saliva is equivalent to DNA from blood for downstream applications

Collection method comparison

	Blood collection	Oral collection		
Attributes	Venous blood	Mouthwash	Buccal swabs	Oragene·DNA (OG-500)
Non-invasive collection	✗	✗	✓	✓
Standardized format for high-throughput processing	✓	✗	✗	✓
Specimen stability at room temperature	Days	Weeks	Days	Years
Low bacterial content	✓	✗† (up to 60% bacterial content)	✗† (up to 90% bacterial content)	✓† (median 11.8% bacterial content)
Median DNA yield	30 µg	35 µg	2 µg	110 µg
Sample size	1 mL	10 mL‡	1 swab	2 mL
Molecular weight	> 23 kb	> 23 kb	< 23 kb	> 23 kb
Shipping at ambient temperature	✗	✓	✓	✓
Full customization available	✗	✗	✗	✓

† Birnboim, H.C., Iwaslow, R.M. and James, C.M.P. (2008). Human genomic DNA content of saliva samples collected with the Oragene self-collection kit. DNA Genotek. PD-WP-011.
‡ Volume of mouthwash used for sample collection.

Easy collection

Spit until the amount of saliva (not bubbles) reaches the fill line.

Close lid tightly by pushing down hard on the funnel lid until you hear a loud click.

Unscrew the funnel from the tube.

Close tube tightly with small cap Shake for 5 seconds.

Kit contents

Product specifications
Pre-use with packaging:
Dimensions: 14.0 x 8.0 x 2.8 cm
Weight: 39 g
Shelf-life: 30 months

Post sample collection specifications
Standard false bottom tube:
Tube diameter: 16 mm
Tube height (without cap): 93 mm
Stability: Years

U.S. Patent No. 7,482,116; European Patent No. 1 513 952 and 1 956 969; Patent pending Canadian Design Nos. 127470; 132896; 132897 U.S. D631,554 S and D640,795 S Community Design Nos. 001095186-0001; -0002; -0003

Oragene®-DNA is not available for sale in the United States.
Some DNA Genotek products may not be available in all geographic regions.
®Oragene is a registered trademark of DNA Genotek Inc. All other brands and names contained herein are the property of their respective owners.

CE
For In Vitro Diagnostic Use

Superior samples • Proven performance

PD-BR-017 Issue 5/2012-01
© 2012 DNA Genotek Inc., a subsidiary of OraSure Technologies, Inc., all rights reserved.

DNAgenotek
www.dnagenotek.com

7.7 Anexo 7 - *CD36* e consumo alimentar, na amostra total

Consumo alimentar	rs1761667			rs1527483		
	GG	GA/AA	*P*	GG	GA/AA	*P*
Energia (Kcal/dia)	2114 ± 706	2003 ± 708	0,523	2074 ± 705	1985 ± 739	0,971
Carboidratos (%)	53,3 ± 7,9	53,1 ±7,5	0,571	53,6 ± 7,7	53,0 ± 6,8	0,580
Carboidratos (g/dia)	228 (182-333)	223 (175-312)	0,356	227 (177-316)	207 (167-314)	0,458
Proteínas (%)	16,5 ± 5,4	17,1 ± 5,5	0,408	16,9 ± 5,4	17,8 ± 6,1	0,909
Proteínas (g/dia)	70 (57-97)	74 (51-99)	0,789	75 (51-101)	66 (54-89)	0,106
Lipídios (%)	25,9 ± 5,7	23,9 ± 6,6	0,165	25,2 ± 6,4	24,7 ± 6,4	0,333
Lipídios (g/dia)	59 (44-81)	50 (37-73)	**0,050**	54 (39-78)	48 (33-67)	0,229
Gordura saturada (%)	10,5 ± 3,1	10,1 ± 3,3	0,875	10,6 ± 3,4	10,2 ± 2,5	0,197
Gordura saturada (g/dia)	24 (17-31)	21 (15-30)	0,548	23 (16-31)	22 (13-30)	0,103
Gordura poli-insaturada (%)	5,1 ± 2,7	4,7 ± 2,7	0,280	4,8 ± 2,6	5,0 ± 3,3	0,610
Gordura poli-insaturada (g/dia)	10 (6-14)	8 (5-13)	**0,057**	9 (6-13)	8 (5-12)	0,897
Gordura monoinsaturada (%)	9,6 ± 2,6	8,7 ± 2,9	0,361	9,2 ± 2,9	8,9 ± 2,2	0,533
Gordura monoinsaturada (g/dia)	22 (15-28)	18 (13-27)	**0,037**	19 (13-28)	18 (12-26)	0,183
Fibras (g/dia)	14,3 ± 8,0	14,2 ± 7,3	0,807	14,3 ± 7,7	13,6 ± 6,5	0,574
Açúcares totais (g/dia)	52 (33-79)	48 (28-67)	**0,027**	49 (29-70)	43 (28-60)	0,665

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

7.8 Anexo 8 - *TAS1R2* e consumo alimentar, na amostra total

Consumo alimentar	rs9701796			rs35874116		
	CC	CG/GG	*P*	CC	CT/TT	*P*
Energia (Kcal/dia)	2080 ± 699	1948 ± 721	0,713	2066 ± 805	1949 ± 694	0,148
Carboidratos (%)	53,3 ± 7,3	52,5 ± 8,1	0,176	54,5 ± 6,8	52,5 ± 7,6	0,558
Carboidratos (g/dia)	227 (183-320)	223 (171-305)	0,262	244 (170-329)	225 (177-312)	0,689
Proteínas (%)	16,8 ± 5,6	17,0 ± 5,3	0,766	15,6 ± 5,1	17,1 ± 5,5	0,152
Proteínas (g/dia)	75 (53-101)	73 (50-94)	0,111	73 (37-101)	74 (53-98)	0,425
Lipídios (%)	25,2 ± 6,3	25,5 ± 6,6	0,625	26,1 ± 7,3	25,0 ± 6,3	0,357
Lipídios (g/dia)	54 (40-76)	53 (34-75)	0,171	53 (43-82)	54 (38-76)	0,935
Gordura saturada (%)	10,5 ± 3,1	10,7 ±3,5	0,750	10,8 ± 4,4	10,5 ± 3,1	0,589
Gordura saturada (g/dia)	22 (16-31)	23 (14-30)	0,252	24 (16-30)	22 (15-31)	0,798
Gordura poli-insaturada (%)	4,8 ± 2,6	4,7 ± 2,8	0,499	5,0 ± 3,7	4,7 ± 2,6	0,101
Gordura poli-insaturada (g/dia)	9 (6-13)	8 (5-12)	0,354	10 (5-13)	9 (5-13)	0,469
Gordura monoinsaturada (%)	9,2 ± 2,6	9,4 ± 3,2	0,910	9,2 ± 2,7	9,2 ± 2,8	0,967
Gordura monoinsaturada (g/dia)	19 (14-27)	19 (12-29)	0,269	18 (15-31)	19 (13-28)	0,856
Fibras (g/dia)	14,2 ± 7,4	14,4 ± 7,6	0,820	16,9 ± 11,4	13,9 ± 6,9	**0,037**
Açúcares totais (g/dia)	49 (29-70)	49 (26-69)	0,872	56 (43-66)	48 (28-70)	0,969

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

7.9 Anexo 9 - *TAS2R38* e consumo alimentar, na amostra total

Consumo alimentar	rs1726866		*P*	rs713598		*P*
	AA	AG/GG		CC	CG/GG	
Energia (Kcal/dia)	1868 ± 666	2064 ± 722	0,962	2091 ± 759	1985 ± 683	0,697
Carboidratos (%)	52,0 ± 7,6	53,8 ± 7,6	0,779	53,2 ± 7,3	53,6 ± 7,7	0,256
Carboidratos (g/dia)	228 (179-305)	219 (173-325)	0,443	210 (163-324)	234 (180-313)	0,924
Proteínas (%)	17,1 ± 5,4	17,0 ±5,5	0,498	17,4 ± 5,9	16,7 ± 5,2	0,322
Proteínas (g/dia)	72 (50-94)	75 (53-100)	0,924	77 (47-105)	73 (52-96)	0,706
Lipídios (%)	25,7 ± 6,4	24,8 ± 6,4	0,244	25,3 ± 6,3	25,0 ± 6,5	0,763
Lipídios (g/dia)	60 (41-75)	49 (37-76)	0,773	52 (33-75)	54 (39-76)	0,596
Gordura saturada (%)	10,8 ± 3,0	10,3 ± 3,3	0,108	10,2 ± 3,1	10,6 ± 3,3	0,339
Gordura saturada (g/dia)	25 (16-32)	21 (15-30)	0,697	23 (13-32)	23 (16-30)	0,890
Gordura poli-insaturada (%)	4,9 ± 2,7	4,8 ± 2,7	0,703	5,1 ± 3,1	4,7 ± 2,5	0,265
Gordura poli-insaturada (g/dia)	9 (6-14)	9 (5-13)	0,896	9 (5-13)	9 (5-13)	0,243
Gordura monoinsaturada (%)	9,6 ± 3,1	8,9 ± 2,7	**0,029**	8,9 ± 2,7	9,2 ± 2,9	0,376
Gordura monoinsaturada (g/dia)	22 (15-28)	18 (13-27)	0,567	18 (12-27)	19 (14-28)	0,912
Fibras (g/dia)	14,3 ± 7,1	14,2 ± 7,7	0,911	13,4 ± 7,1	14,5 ± 7,6	0,184
Açúcares totais (g/dia)	44 (27-65)	50 (30-72)	**0,046**	52 (27-82)	48 (30-67)	0,081

NOTA: Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

7. 10 Anexo 10 - Consumo alimentar e diplótipos do *TAS2R38*

Consumo alimentar	AC_AC	CG_AC	GG_AC	GG_GC	GG_GG	*p*
Energia (Kcal/dia)	2042 ± 740	2042 ± 812	2096 ± 697	1951 ± 557	2048 ± 708	0,376
Carboidratos (%)	52,8 ± 6,7	52,6 ± 8,7	54,6 ± 7,7	53,5 ± 6,4	53,1 ± 8,1	0,368
Carboidratos (g/dia)	209 (161-324)	194 (146-345)	244 (188-335)	227 (175-260)	223 (183-302)	0,136
Proteínas (%)	17,9 ± 6,1	17,1 ± 4,9	16,7 ± 4,9	17,4 ± 7,4	16,6 ± 5,4	0,533
Proteínas (g/dia)	74 (54-105)	60 (44-91)	78 (54-99)	62 (39-94)	74 (52-90)	0,355
Lipídios (%)	24,9 ± 6,5	22,9 ± 7,2	24,5 ± 6,6	25,6 ± 5,2	26,1 ± 6,9	0,207
Lipídios (g/dia)	48 (36-72)	45 (23-77)	52 (39-80)	55 (37-73)	60 (40-73)	0,318
Gordura saturada (%)	10,6 ± 3,1	9,3 ± 3,6	10,4 ± 3,4	10,7 ± 2,4	10,9 ± 3,2	0,211
Gordura saturada (g/dia)	21 (14-29)	18 (9-27)	21 (16-31)	22 (16-30)	24 (17-31)	0,325
Gordura poli-insaturada (%)	4,7 ± 2,8	5,5 ± 3,3	4,6 ± 2,4	4,8 ± 2,4	4,9 ± 2,8	0,865
Gordura poli-insaturada (g/dia)	8 (5-12)	10 (4-13)	9 (5-13)	9 (5-15)	9 (6-14)	0,895
Gordura monoinsaturada (%)	8,9 ± 2,6	8,1 ± 2,8	8,9 ± 2,8	9,6 ± 2,4	9,7 ± 3,1	0,065
Gordura monoinsaturada (g/dia)	17 (13-25)	19 (8-28)	19 (13-28)	18 (13-25)	21 (15-29)	0,300
Fibras (g/dia)	13,8 ± 6,9	11,3 ± 6,8	14,8 ± 8,3	13,7 ± 5,2	14,2 ± 7,3	0,201
Açúcares totais (g/dia)	53 (29-72)	46 (20-77)	51 (36-74)	42 (26-66)	41 (25-65)	0,068

NOTA: Dados do total da amostra. Nesse estudo, somente os SNPs do *TAS2R38* se mostraram em desequilíbrio de ligação (o que é esperado pois estão bastante próximos, a menos de 1000 pares de bases). Isso, no entanto, não é autoevidente, pois poderia haver um ponto quente (hot-spot) recombinacional entre os marcadores, de forma que a análise de diplótipos se justifica apenas nesses dois marcadores. Não houve relação entre diplótipos do *TAS2R38* e consumo alimentar. Valores em % são referentes à contribuição percentual ao valor energético total.

8. REFERÊNCIAS

(1) Filho MB, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Cad Saúde Pública 2003; 19(1): 181-91.

(2) Barría RM, Amigo H. Nutrition transition: a review of Latin American profile. Arch Latinoam Nutr 2006; 56(1): 3-11.

(3) World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. Geneva: WHO - Technical Report Series; 2014.

(4) Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. 3. ed. Itapevi: AC Farmacêutica; 2009.

(5) Mancini MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. Arq Bras Endocrinol Metab 2001; 45(6): 584-608.

(6) Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study 1922 to 1935. N Engl J Med 1992; 327(19): 1350-5.

(7) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Ciclos de vida - Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.

(8) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estudo Nacional da Despesa Familiar. Rio de Janeiro: IBGE; 1977.

(9) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

(10) Sociedade Brasileira de Pediatria. Obesidade na infância e adolescência: manual de orientação. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria/Departamento de Nutrologia; 2008.

(11) Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. Maturitas 2011; 69(1): 41-9.

(12) American Academy of Pediatrics. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics 2003; 112(2): 424-30.

(13) Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350(23): 2362-74.

(14) Feitosa ACR, Mancini MC, Cercato C, Villares SM, Halpern A. Relação entre o perfil metabólico e níveis de leptina em indivíduos obesos. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(1): 59-64.

(15) Kim J, Bhattacharjee R, Gozal LK, Khalyfa A, Capdevila OS, Tauman R et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. Int J Pediatr 2010; 12(1): 1-6.

(16) Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103(6): 1175-82.

(17) Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289(2): 187-93.

(18) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO - Technical Report Series; 1998.

(19) National Center for Health Statistics. NCHS Growth Charts - Growth curves for children 0-18 years. Rockville: NCHS; 1976.

(20) World Health Organization. Child growth standards [homepage na internet]. Geneva; 2007 [acesso em 8 agosto 2014]. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/ standards/en/.

(21) Jensen MD, Kanaley JA, Roust LR, O'Brien PC, Braun JS, Dunn WL et al. Assessment of body composition with use of dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation and comparison with other methods. Mayo Clin Proc 1993; 68(9): 867-73.

(22) World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva: WHO - Technical Report Series 916; 2003.

(23) Ministério da Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira [homepage na internet]. Brasília; 2006 [acesso em 5 setembro 2014]. Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia_alimentar_conteudo.pdf.

(24) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

(25) Department of Health and Human Sciences, United States Department of Agriculture. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee [homepage na internet]. Washington: National Agricultural Library; 2015 [acesso em 08 outubro 2015]. Disponível em: http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf.

(26) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academies Press; 2002/2005.

(27) World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: WHO - Technical Report Series; 2007.

(28) Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. Arq Bras Cardiol 2013; 100(1 Supl.3): 1-40.

(29) Kranz S, Brauchla M, Slavin JL, Miller KB. What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children. Adv Nutr 2012; 3(1): 47-53.

(30) DuBois GE, DeSimone J, Lyall V. Chemistry of gustatory stimuli. In: Firestein S, Beauchamp GK. The senses: a comprehensive reference. Volume 4 - Olfaction and taste. Ed. Elsevier. 2008; 932p.

(31) Running CA, Craig BA, Mattes RD. Oleogustus: The Unique Taste of Fat. Chemical Senses 2015; 40(1): 507-16.

(32) Krimm RF, Barlow LA. Development of the taste system. In: Firestein S, Beauchamp GK. The senses: a comprehensive reference. Volume 4 - Olfaction and taste. Ed. Elsevier. 2008; 932p.

(33) Harris G. Development of taste and food preferences in children. Curr Opin Nutr Metab Care 2008; 11(1): 315-9.

(34) Galindo MM, Schneider NY, Stahler F, Tole J, Meyerhof W. Taste preferences. Prog Mol Biol Transl Sci 2012; 108(1): 383-426.

(35) Bargmann B. Smell and Taste: The Chemical Senses. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum AS, Hudspeth AJ. Principles of neural science. Fifth edition. Ed. McGraw Hill Professional. 2012; 1760p.

(36) Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. Am Fam Physician 2000; 61(2): 427-36.

(37) Kinnamon JC, Yang R. Ultrastructure of taste buds. In: Firestein S, Beauchamp GK. The senses: a comprehensive reference. Volume 4 - Olfaction and taste. Ed. Elsevier. 2008; 932p.

(38) Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. Pediatrics 2001; 107(6): E88.

(39) Garcia-Bailo B, Toguri C, Eny KM, El-Sohemy A. Genetic variation in taste and its influence on food selection. Journal of Integrative Biology 2009; 13(1): 69-80.

(40) Khan NA, Besnard P. Oro-sensory perception of dietary lipids: new insights into the fat taste transduction. Biochimica et Biophysica Acta 2009; 1791(1): 149-55.

(41) Berthoud HR. Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. Physiol Behav 2007; 91(5): 486-98.

(42) Will MJ, Franzblau EB, Kelley AE. The amygdala is critical for opioid-mediated binge eating of fat. Neuroreport. 2004; 15(12): 1857-60.

(43) Parker KE, Johns HW, Floros TG, Will MJ. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration. Behav Brain Res 2014; 260: 131-8.

(44) Peciña S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? J Neurosci 2005; 25(50): 11777-86.

(45) Skelly MJ, Guy EG, Howlett AC, Pratt WE. CB1 receptors modulate the intake of a sweetened-fat diet in response to μ-opioid receptor stimulation of the nucleus accumbens. Pharmacol Biochem Behav 2010; 97(1): 144-51.

(46) Parker KE, McCall JG, Will MJ. Basolateral amygdala opioids contribute to increased high-fat intake following intra-accumbens opioid administration, but not following 24-h food deprivation. Pharmacol Biochem Behav 2010; 97(2): 262-6.

(47) Zheng H, Lenard N, Shin A, Berthoud HR. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. Int J Obes 2009; 33(Suppl 2): S8-S13.

(48) Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. Trends Neurosci 2003; 26(9): 507-13.

(49) Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP tasting: Anatomy, psychophysics and sex effects. Physiol Behav 1994; 56(6): 1165-71.

(50) Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. The Journal of Cell Biology 2010; 190(3): 285-96.

(51) Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. Annu Rev Nutr 2007; 27(1): 389-414.

(52) Niki M, Yoshida R, Takai S, Ninomiya Y. Gustatory signaling in the periphery: detection, transmission and modulation of taste information. Biol Pharm Bull 2010; 33(11): 1772-7.

(53) Ishii S, Misaka T, Kishi M, Kaga T, Ishimaru Y, Abe K. Acetic acid activates PKD1L3-PKD2L1 channel: a candidate sour taste receptor. Biochem Biophys Res Commun 2009; 385(3): 346-50.

(54) DeSimone JA, Lyall V. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 291(6): 1005-10.

(55) Sano C. History of glutamate production. Am J Clin Nutr 2009; 90(suppl): 728-31.

(56) Kim U, Wooding S, Riaz N, Jorde LB, Drayna D. Variation in the human TAS1R taste receptor genes. Chem Senses 2006; 31(1): 599-611.

(57) Degrace-Passilly P, Besnard P. CD36 and taste of fat. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15(1): 107-111.

(58) Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. Pediatr Clin North Am 2001;48(4): 893-907.

(59) Rankinen T, Bouchard C. Genetics of food intake and eating behavior phenotypes in humans. Annu Rev Nutr 2006; 26: 413-34.

(60) Keller KL, Liang LCH, Sakimura J, May D, Van Belle C, Breen C et al. Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans. Obesity 2012; 20(5): 1066-73.

(61) Hayes JE, Wallace MR, Knopik VS, Herbstman DM, Bartoshuk LM, Duffy VB. Allelic variation in TAS2R bitter receptor genes associated with variation in sensations from and ingestive behaviors toward common bitter beverages in adults. Chem Senses 2011; 36(1): 311-9.

(62) Sacerdote C, Guarrera S, Smith GD, Grioni S, Krogh V, Masala G et al. Lactase persistence and bitter taste response: instrumental variables and mendelian randomization in epidemiologic studies of dietary factors and cancer risk. Am J Epidemiol 2007; 166(1): 576-81.

(63) Ensembl Project [homepage na internet]. United Kingdom: Hinxton [atualizado em 2012; acesso em 10 outubro 2014]. Disponível em: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens.

(64) Melis M, Sollai G, Muroni P, Crnjar R, Barbarossa IT. Associations between orosensory perception of oleic acid, the common single nucleotide polymorphisms (rs1761667 and rs1527483) in the CD36 gene, and 6-n-propylthiouracil (PROP) tasting. Nutrients 2015; 7(3): 2068-84.

(65) Mrizak I, Sery O, Plesnik J, Arfa A, Fekih M, Bouslema A et al. The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. Br J Nutr 2015; 113(8): 1330-7.

(66) Sayed A, Sery O, Plesnik J, Daoudi H, Rouabah A, Rouabah L et al. CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. Int J Obes 2015; 39(6): 920-4.

(67) Love-Gregory L, Abumrad NA. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011; 14(1): 527-34.

(68) Fushan AA, Simons CT, Slack JP, Drayna D. Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception. Chem Senses 2010; 35(7): 579-92.

(69) Dias AG, Eny KM, Cockburn M, Chiu W, Nielsen DE, Duizer L et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. J Nutrigenet Nutrigenomics 2015; 8(2): 81-90.

(70) Eny KM, Wolever TM, Corey PN, El-Sohemy A. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. Am J Clin Nutr 2010; 92(6): 1501-10.

(71) Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Lucanova S, Kastovsky J, Musilova K, Bartosova M et al. GLUT2 and TAS1R2 Polymorphisms and Susceptibility to Dental Caries. Caries Res 2015; 49(4): 417-24.

(72) Haznedaroğlu E, Koldemir-Gündüz M, Bakır-Coşkun N, Bozkuş HM, Çağatay P, Süsleyici-Duman B et al. Association of sweet taste receptor gene polymorphisms with dental caries experience in school children. Caries Res 2015; 49(3): 275-81.

(73) Kulkarni GV, Chng T, Eny KM, Nielsen D, Wessman C, El-Sohemy A. Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries. Caries Res 2013; 47(3): 219-25.

(74) Wendell S, Wang X, Brown M, Cooper ME, DeSensi RS, Weyant RJ et al. Taste genes associated with dental caries. J Dent Res 2010; 89(11): 1198-202.

(75) Choquet H, Meyre D. Genetics of obesity: what have we learned? Current Genomics 2011; 12(1): 169-79.

(76) Single Nucleotide Polymorphism Databases - dbSNP [homepage na internet]. National Center for Biotechnology Information and National Library of Medicine [atualizado em 2009; acesso em 11 novembro 2014]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp.

(77) Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. São Paulo: Manole; 2005.

(78) Fisberg RM, Marchioni DML. Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA). Grupo de Pesquisa de Avaliação do Consumo Alimentar. Faculdade de Saúde Pública da USP; 2012.

(79) Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV et al. The US Department of Agriculture automated multiple-pass method reduces bias in the collection of energy intakes. Am J Clin Nutr 2008; 88(1): 324-32.

(80) Pinheiro ABV, Lacerda AEM, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2008.

(81) Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO. 4ª edição revisada e ampliada [homepage na internet]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação - NEPA, 2011 [atualizado em 2011; acesso em 20 outubro 2014]. Disponível em: http://www.unicamp.br/nepa/taco.

(82) United States Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [homepage na internet]. Washington: National Agricultural Library; 2011 [atualizado em 2011; acesso em 20 outubro 2014]. Disponível em: http://ndb.nal.usda.gov.

(83) Feskanich D, Rockett HR, Colditz GA. Modifying the Healthy Eating Index to assess diet quality in children and adolescents. J Am Diet Assoc 2004; 104(9): 1375-83.

(84) Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. Addict Behav 1982; 7(1): 47-55.

(85) Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da escala de compulsão alimentar periódica. Rev Bras Psiquiatr 2001; 23(4): 215-20.

(86) World Health Organization. WHO AnthroPlus® for personal computers. Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva; 2009.

(87) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28(7): 412-9.

(88) Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.

(89) Montana G. Statistical methods in genetics. Briefings in Bioinformatics 2006; 7(3): 297-308.

(90) Statistical Package for the Social Sciences 22.0 [software]. Chicago: SPSS Inc.; 2013.

(91) Conselho Nacional de Saúde. Regulamentação de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução nº466/12. Brasília (DF); 2012.

(92) Mendes MDSD. Comparação entre dieta hipocalórica tradicional e sistema de pontos em adolescentes obesos [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.

(93) Fernandes AE. Efeito das variações alélicas no gene do receptor tipo 4 de melanocortina sobre o comportamento alimentar em crianças e adolescentes obesos [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

(94) Fujiwara CTH. Efeito dos polimorfismos nos genes da leptina e do receptor da leptina sobre a compulsão alimentar em crianças e adolescentes obesos [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

(95) Hobkirk JP, King RF, Davies I, Harman N, Gately P, Pemberton P et al. The metabolic inter-relationships between changes in waist circumference, triglycerides, insulin sensitivity and small, dense low-density lipoprotein particles with acute weight loss in clinically obese children and adolescents. Pediatr Obes 2014; 9(3): 209-17.

(96) Lima SCVC, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LFC. Perfil lipídico e peroxidação de lipídeos no plasma em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. J Pediatr 2004; 80(1): 23-8.

(97) Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. Rev Nutr 2004; 17(2): 237-45.

(98) Pergher RNQ, Melo ME, Halpern A, Mancini MC. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? J Pediatr 2010; 86(2): 101-8.

(99) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157(1): 821-7.

(100) Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002; 346(11): 802-10.

(101) Dietz W. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adults disease. Pediatrics 1998; 101(1): 518-25.

(102) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-52.

(103) Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. Circulation 2008; 118(19): 1929-37.

(104) Love-Gregory L, Sherva R, Schappe T, Qi JS, McCrea J, Klein S et al. Common CD36 SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile. Hum Mol Genet 2011; 20(1): 193-201.

(105) Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP et al. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. J Clin Invest 2005; 115(11): 3177-84.

(106) Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. J Lipid Res 2012; 53(3): 561-6.

(107) Ma X, Bacci S, Mlynarski W, Gottardo L, Soccio T, Menzaghi C et al. A common haplotype at the CD36 locus is associated with high free fatty acid levels and increased cardiovascular risk in Caucasians. Hum Mol Genet 2004; 13(19): 2197-205.

(108) Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirosaki S, Koyano K, Nonaka K et al. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. Diabetes 2008; 57(1): 2661-5.

(109) Sreebny LM. Sugar availability, sugar consumption and dental caries. Community Dent Oral Epidemiol 1982; 10(1): 1-7.

(110) Krasse B. The Vipeholm Dental Study: recollection and reflections 50 y later. J Dent Res 2001; 80(9): 1785-8.

(111) Tepper BJ. 6-n-Propylthiouracil: a genetic marker for taste, with implications for food preference and dietary habits. Am J Hum Genet 1998; 63(5): 1271-6.

(112) Behrens M, Meyerhof W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. Cell Mol Life Sci 2006; 63(13): 1501-9.

(113) Bufe B, Breslin PA, Kuhn C, Reed DR, Tharp CD, Slack JP et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. Curr Biol 2005; 15(4): 322-7.

(114) Sandell M, Hoppu U, Mikkila V, Mononen N, Kahonen M, Mannisto S et al. Genetic variation in the hTAS2R38 taste receptor and food consumption among Finnish adults. Genes Nutr 2014; 9(6): 433.

(115) Duffy VB, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Speed WC, Pakstis AJ et al. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28(11): 1629-37.

(116) Duffy VB, Hayes JE, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Bartoshuk LM. Vegetable Intake in College-Aged Adults Is Explained by Oral Sensory Phenotypes and TAS2R38 Genotype. Chemosens Percept 2010; 3(3-4): 137-48.

(117) Ooi SX, Lee PL, Law HY, Say YH. Bitter receptor gene (TAS2R38) P49A genotypes and their associations with aversion to vegetables and sweet/fat foods in Malaysian subjects. Asia Pac J Clin Nutr 2010; 19(4): 491-8.

(118) Colucci AC, Cesar CL, Marchioni DM, Fisberg RM. Factors associated with added sugars intake among adolescents living in São Paulo, Brazil. J Am Coll Nutr 2012; 31(4): 259-67.

(119) Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the national health and nutrition examination surveys. Am J Clin Nutr 2000; 72(5 Suppl): 1343S-53S.

(120) Wardle J, Cooke LJ. One man´s meat is another man´s poison. European Molecular Biology Organization Reports 2010; 11(11): 816-21.

(121) Steiner JE. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. Adv Child Dev Behav 1979; 13: 257-95.

(122) Beauchamp GK, Cowart BJ, Moran M. Developmental changes in salt acceptability in human infants. Dev Psychobiol 1986; 19(1): 17-25.

(123) Beauchamp GK, Cowart BJ. Preference for high salt concentrations among children. Devel Psychol 1990; 26(4): 539-45.

(124) De Graaf C, Zandstra EH. Sweetness intensity and pleasantness in children, adolescents, and adults. Physiol Behav 1999; 67(4): 513-20.

(125) Mennella JA, Pepino MY, Duke FF, Reed DR. Age modifies the genotype-phenotype relationship for the bitter receptor TAS2R38. BMC Genet 2010; 11: 60.

(126) Cooke LJ, Haworth CM, Wardle J. Genetic and environmental influences on children's food neophobia. Am J Clin Nutr 2007; 86(2): 428-33.

(127) Nicklaus S, Boggio V, Issanchou S. Food choices at lunch during the third year of life: high selection of animal and starchy foods but avoidance of vegetables. Acta Paediatr 2005; 94(7): 943-51.

(128) Visalberghi E, Addessi E. Seeing group members eating a familiar food enhances the acceptance of novel foods in capuchin monkeys. Anim Behav 2000; 60(1): 69-76.

(129) Greenberg R. The role of neophobia in determining the degree of foraging specialization in some migrant warblers. Am Nat 1983; 122(4): 444-53.

(130) Birch LL. Effects of peer models food choices and eating behaviors on preschoolers food preferences. Child Devel 1980; 51(2): 489-96.

(131) Birch LL, Zimmerman SI, Hind H. The influence of social-affective context on the formation of childrens food preferences. Child Devel 1980; 51(3): 856-61.

(132) Bellisle F, Rolland-Cachera MF, Kellogg Scientific Advisory Committee 'Child and Nutrition'. Three consecutive (1993, 1995, 1997) surveys of food intake, nutritional attitudes and knowledge, and lifestyle in 1000 French children, aged 9-11 years. J Hum Nutr Diet 2000; 13(2): 101-11.