UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do *bypass* gástrico

Heitor Bernardes Pereira Delfino

Ribeirão Preto
2021

HEITOR BERNARDES PEREIRA DELFINO

Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do *bypass* gástrico

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas

Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof. Dra. Carla Barbosa Nonino
Coorientadora: Profa. Dra. Marcela Augusta de Souza Pinhel

Ribeirão Preto
2021

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Delfino, Heitor Bernardes Pereira

Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do b*ypass* gástrico /Heitor Bernardes Pereira Delfino; Orientadora: Carla Barbosa Nonino; Coorientadora: Marcela Augusta de Souza Pinhel – Ribeirão Preto, 2021.

146f. 30cm

Tese (Doutorado em Ciências Médicas – Área de concentração: Clínica Médica) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

1. Obesidade. 2. Cirurgia Bariátrica. 3. Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica. 4. Polimorfismos genéticos. 5. Bypass Gástrico.

DELFINO, Heitor Bernardes Pereira. **Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do b*ypass* gástrico.**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas
Área de concentração: Medicina (Clínica Médica)
Opção: Investigação Biomédica

Aprovada em: ___/___/___

Banca Examinadora

Profa. Dr._____Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura:_____

Epígrafe

"Conhecer a si mesmo é o começo de toda sabedoria."

Aristóteles

Dedico esta tese a todos(as) os(as) cientistas que, mesmo diante das inúmeras dificuldades, estão firmes na pesquisa e na busca por uma sociedade mais evoluída, justa e igualitária.

AGRADECIMENTOS

Escrevo esse tópico emocionado, mas muito feliz e grato por tudo o que aconteceu ao longo desses três anos. Agradeço a todos que cruzaram meu caminho, que abriram as portas para mim, me acolheram e confiaram em meu potencial e competência. Agradeço a oportunidade de ter feito um curso de excelência e de fazer parte de um grupo que é referência em uma área que tanto amo e tenho interesse.

Aos meus pais, Alzemar e Fabiana, por terem renunciado a seus sonhos e vontades para investir na minha formação e pelo apoio de sempre nas minhas escolhas.

Aos meus irmãos, Arthur e Giovanna, pela nossa união, companheirismo, apoio incondicional e por serem minha maior alegria.

Ao meu companheiro Phelipe, pelo apoio, carinho, presença, amor e por tornar essa caminhada mais leve, alegre e prazerosa.

Aos meus avós Ademar, Gilda, Joaquim e Divina, e à minha bisavó Aneirta, pelo carinho, apoio e orações.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Carla Barbosa Nonino, pelo acolhimento, confiança, inúmeras oportunidades, paciência, compreensão, ensinamentos, amizade e pela grande contribuição para o meu crescimento profissional e pessoal. Profa, escrevo isso emocionado e de coração, depois dos meus pais, você foi a pessoa que mais me deu oportunidades na vida. Gratidão eterna por isso!

À minha querida coorientadora, Profa. Dra. Marcela Augusta de Souza Pinhel, pelo acolhimento, paciência, confiança, apoio, inúmeros auxílios e ensinamentos, amizade e pela contribuição para o meu crescimento profissional e pessoal. Má, não tenho palavras para expressar a gratidão que tenho por você. Você é um exemplo de pessoa e de profissional. Te admiro muito!

À Profa. Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino, pelo acolhimento, inúmeros auxílios e ensinamentos, oportunidades e pela amizade.

Aos integrantes da família LEN (Natty, Bruno, Cris, Flávia, Carol Welendorf, Letícia, Bruna e Luzânia) e da Nutrologia (Márcia, Camila e Rocío), que se tornaram grandes amigos e que tenho um carinho muito especial. Obrigado por tudo!

Ao Prof. Dr. Wilson Salgado Júnior, pela oportunidade, apoio e parceria com nosso grupo.

À Dra. Lídia Barbieri Belarmino Baumgartner, por todo apoio, auxílio e momentos de alegria.

À minha cunhada Bruna, pelo apoio, carinho, amizade e agradáveis momentos de diversão.

À minha querida Kátia Gisele, pelo apoio, carinho, cuidado e preciosos conselhos.

Ao meu querido Valdeci Araújo, pelo apoio, carinho e cuidado.

A toda família Elias/Felipe, pelo acolhimento, carinho, apoio e cuidado.

À Profa. Dra. Camila Cremonezi Japur, pelas oportunidades, confiança, incentivo, orientação, sábios conselhos e inúmeros ensinamentos.

À Profa. Dra. Rosa Wanda Diez Garcia, por me fazer resgatar as ciências humanas no meu cotidiano, vida profissional e acadêmica, e pelos imensuráveis ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Julio Sérgio Marchini, pelo acolhimento, confiança, ensinamentos, oportunidades e sábios conselhos.

À Profa. Dra. Vivian Marques Miguel Suen, pela confiança, oportunidades e parceria.

À Profa. Dra. Ellen Cristini de Freitas, pelas oportunidades, confiança e momentos de alegria.

À Profa. Dra. Selma Freire de Carvalho da Cunha, pelas oportunidades, confiança e acolhimento.

Aos Profs. Dr. José Ernesto dos Santos, Dra. Camila Cremonezi Japur e Dra. Maria Cristina Foss de Freitas pelas excelentes considerações no exame de qualificação e ensinamentos.

Aos secretários do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (FMRP), Émerson e Vânia, por todo auxílio durante o curso.

À toda equipe de Cirurgia Bariátrica do HCFMRP/USP, pela oportunidade e apoio.

À toda equipe de Nutrologia do HCFMRP/USP, pelo apoio e auxílio na realização da pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), (2018/24069-3 e 2018/08784-4) pelo financiamento da pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento da pesquisa (Projeto Universal: 2018-2022).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado durante os meses que precisei, e por todo financiamento do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Proex/CAPES).

Para finalizar os agradecimentos, com muito carinho e muita gratidão, **aos pacientes** que aceitaram participar desta pesquisa e **tornaram possível este estudo.**

RESUMO

RESUMO

DELFINO, H. B. P. **Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do *bypass* gástrico.** 2021. 146f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Objetivo: Analisar a influência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes associados à obesidade e ao TCAP nas alterações antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e comportamentais no pós-operatório de indivíduos com obesidade, submetidos ao *bypass* gástrico que apresentaram recidiva de peso após o procedimento. **Métodos:** Foram avaliados 177 indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, de etnia miscigenada, de ambos os sexos, com recidiva maior que 10% do total de peso perdido após o *bypass* gástrico. Os indivíduos foram acompanhados no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) e no Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, e foram distribuídos em dois grupos: Grupo 1 (com TCAP) - pacientes com obesidade e TCAP; Grupo 2 (sem TCAP) - pacientes com obesidade e sem TCAP. As coletas das medidas antropométricas altura (A), peso corporal (P) e índice de massa corporal (IMC), foram realizadas em três momentos específicos para cada grupo: antes da cirurgia (P1); dois anos após a cirurgia (P2), e 5 anos após a cirurgia (P3). Foi realizado também a coleta de sangue periférico para análise genética por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR-TaqMan®) dos polimorfismos *rs6265* no gene *BDNF*, *rs1800497* no gene *DRD2*, *rs1799971* no gene *OPRM1* e *rs4680* no gene *COMT*, e aplicado o Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e a Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). Foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov, teste-t, ANOVA, Tukey, qui-quadrado, Fisher, Mann Whitney e correlação de Pearson para as análises estatísticas. Foi admitido nível de significância para $p<0,05$. **Resultados:** O *bypass* gástrico contribuiu para redução nos parâmetros antropométricos, de composição corporal e bioquímicos em ambos os grupos, de modo similar, assim como a recidiva de peso. Apenas os pacientes com TCAP apresentaram depressão grave (13,11%, p = 0,008) e maior frequência de ansiedade moderada (22,95%, p = 0,002) e grave (14,75%, p = 0,005) no pré-operatório do *bypass* gástrico. Genótipos *CC* (67,5%; p=0,004) para polimorfismo *rs1800497* (*DRD2)*, e *GG* (81,9%; p=0,017) para polimorfismo *rs6265* (*BDNF)* foram mais frequentes em pacientes sem TCAP. Já a presença de pelo menos um alelo *T* (55,3%; p=0,004) (*DRD2*) e pelo menos um alelo *A* (34%; p=0,025) (*BDNF*) foi mais frequente em pacientes com o TCAP ($p<0,05$). A combinação dos genótipos *AA+GA+TT+TC* prevaleceu nos pacientes com TCAP (18%; p=0,002). A combinação dos genótipos *_/T* para o polimorfismo *rs1800497 (DRD2)*, *_/A* para o polimorfismo *rs6265* (*BDNF)*, *_/G* para o polimorfismo *A188G (OPRM1) e _/A* para o polimorfismo *rs4680 (COMT)*, está associada à presença do TCAP (8,8%; p=0,0004), enquanto a combinação dos genótipos *CC* para o polimorfismo *rs1800497 (DRD2)*, *GG* para o polimorfismo *rs6265 (BDNF)*, *AA* para o polimorfismo *A188G (OPRM1) e GG* para o polimorfismo *rs4680* (*COMT)*, confere proteção ao desenvolvimento do TCAP (7,7%; p=0,005). **Conclusão:** O *bypass* gástrico é eficaz no tratamento da obesidade, melhorando os indicadores antropométricos e bioquímicos, contudo a recidiva de peso está presente após 60 meses do procedimento. A combinação das variantes genéticas analisadas confere maior risco (*_/T* para o polimorfismo

rs1800497 do gene *DRD2*, *_/A* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *_/G* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e _/A* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*) ou proteção (*CC* para o polimorfismo *rs1800497 do gene DRD2*, *GG* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *AA* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e GG* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*) para o desenvolvimento do TCAP. Por outro lado, o IMC dos pacientes com e sem TCAP não se correlacionam com os diferentes genótipos dos polimorfismos avaliados, mostrando que a recidiva de peso parece ter um caráter multifatorial.

Palavras-chave: obesidade, cirurgia bariátrica, transtorno de compulsão alimentar periódica, polimorfismos genéticos, *bypass* gástrico.

ABSTRACT

ABSTRACT

DELFINO, H. B. P. **Influence of genetic variants related to obesity and Binge Eating Disorder (BED) in the postoperative period of gastric bypass.** 2021. 146f. Thesis (Doctorate's degree) – Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, 2021.

Objective: To analyze the influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes associated with obesity and BED on anthropometric, body composition, biochemical and behavioral changes in the postoperative period of obese individuals undergoing gastric bypass who presented weight regain after the procedure. **Methods:** A total of 177 individuals aged between 18 and 65 years of mixed ethnicity of both sexes, with recurrence greater than 10% of the total weight lost after gastric bypass were evaluated. The individuals were followed at the Bariatric Surgery Outpatient Clinic of Clinical Hospital of the Medical School of Ribeirao Preto (HCFMRP) and at the Base Hospital (HB) of Sao Jose do Rio Preto and were divided into two groups: Group 1 (with BED) - patients with obesity and BED; Group 2 (without BED) - patients with obesity and without BED. Anthropometric measurements of height (H), body weight (W) and body mass index (BMI) were collected at three specific times for each group: before surgery (P1); two years after surgery (P2), and 5 years after surgery (P3). Peripheral blood was also collected for genetic analysis by Real Time Polymerase Chain Reaction (qPCR-TaqMan®) of polymorphisms *rs6265* in *BDNF* gene, *rs1800497* in *DRD2* gene, *rs1799971* in *OPRM1* gene and *rs4680* in *COMT* gene, and applied the Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Binge Eating Scale (BES). Kolmogorov-Smirnov, t-test, ANOVA, Tukey, chi-square, Fisher, Mann Whitney, and Pearson correlation tests were used for statistical analyses. A significance level of $p<0.05$ was admitted. **Results:** Gastric bypass contributed to a reduction in anthropometric, body composition and biochemical parameters in both groups, similarly, as well as weight relapse. Only patients with BED had severe depression (13.11%, $p = 0.008$) and a higher frequency of moderate (22.95%, $p = 0.002$) and severe (14.75%, $p = 0.005$) anxiety in the preoperative period of gastric bypass. *CC* genotypes (67.5%; p=0.004) for polymorphism *rs1800497 (DRD2)*, and *GG* (81.9%; p=0.017) for polymorphism *rs6265 (BDNF)* were more frequent in patients without BED. The presence of at least one *T* allele – *DRD2* (55.3%; p=0.004) and at least one *A* allele – *BDNF* (34%; p=0.025) was more frequent in patients with BED ($p< 0.05$). The combination of *AA+GA+TT+TC* genotypes prevailed in patients with BED (18%; p=0.002). The combination of genotypes *_/T* for polymorphism *rs1800497 (DRD2)*, *_/A* for polymorphism *rs6265 (BDNF)*, *_/G* for polymorphism *A188G (OPRM1)* and *_/A* for polymorphism *rs4680 (COMT)*, is associated with the presence of BED (8.8%; p=0.0004), while the combination of *CC* genotypes for the *rs1800497 (DRD2)* polymorphism, *GG* for the *rs6265 (BDNF)* polymorphism, *AA* for the *A188G (OPRM1)* polymorphism and *GG* for the *rs4680 (COMT)* polymorphism, it protects the development of BED (7.7%; p=0.005). **Conclusion:** Gastric bypass is effective in the treatment of obesity, improving anthropometric and biochemical indicators, however weight relapse is present 60 months after the procedure. The combination of the analyzed genetic variants confers greater risk (*_/T* for the *rs1800497* polymorphism of the *DRD2* gene, *_/A* for the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene, *_/G* for the *A188G* polymorphism of the *OPRM1* gene and *_/A* for the *rs4680* polymorphism of the *COMT* gene) or protection (*CC* for the

rs1800497 polymorphism of the *DRD2* gene, *GG* for the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene, *AA* for the *A188G* polymorphism of the *OPRM1* gene and *GG* for the *rs4680* polymorphism of the *COMT* gene) for the development of BED. On the other hand, the BMI of patients with and without BED does not correlate with the different genotypes of the evaluated polymorphisms, showing that weight regain seems to have a multifactorial character.

Keywords: obesity, bariatric surgery, binge eating disorder, genetic polymorphisms, gastric bypass.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Alterações anatômicas promovidas pelo *bypass* gástrico	23
Figura 2	Fatores etiológicos da obesidade	25
Figura 3	*Cross-talk* entre o controle homeostático e hedônico da ingestão alimentar	32
Figura 4	Variantes genéticas podem afetar o controle do apetite e da saciedade, levando ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e, consequentemente, à obesidade	39
Figura 5	Evolução do peso de pacientes com ou sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) submetidos ao *bypass* gástrico ao longo de cinco anos	61
Figura 6	Evolução do IMC de pacientes com ou sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) submetidos ao *bypass* gástrico ao longo de cinco anos	62
Figura 7	Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) do pré-operatório e pontuação no Inventário de Depressão de Beck (BDI) de pacientes com TCAP no pré-operatório do *bypass* gástrico	68
Figura 8	Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) do pré-operatório e pontuação no Inventário de Depressão de Beck (BDI) de pacientes sem TCAP no pré-operatório do *bypass* gástrico	69
Figura 9	Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) do pré-operatório e pontuação no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) de pacientes com TCAP no pré-operatório do *bypass* gástrico	70
Figura 10	Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) do pré-operatório e pontuação no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) de pacientes sem TCAP no pré-operatório do *bypass* gástrico	71
Figura 11	Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação na Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) no pré-operatório no pré-operatório do *bypass* gástrico	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Resumo dos hormônios/peptídeos orexigênicos e anorexigênicos envolvidos com o controle da ingestão alimentar	26
Quadro 2	Genes relacionados ao desenvolvimento da obesidade	35
Quadro 3	Valores de referência e valores utilizados para o cálculo de inadequação dos indicadores bioquímicos avaliados no presente estudo	51
Quadro 4	Sondas Taqman para análise dos polimorfismos avaliados	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização inicial da amostra: dados sociodemográficos, presença ou não do Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório, antropometria e composição corporal nos três períodos analisados	57
Tabela 2	Dados sociodemográficos, antropometria e composição corporal de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico	60
Tabela 3	Indicadores bioquímicos de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	64
Tabela 4	Frequência de inadequações nos indicadores bioquímicos de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	65
Tabela 5	Pontuação e classificação média dos sintomas de depressão e ansiedade de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico	66
Tabela 6	Classificação e frequência de depressão e ansiedade em indivíduos com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico	67
Tabela 7	Frequência genotípica e alélica do polimorfismo rs1800497 para o gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	73
Tabela 8	Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs6265* para o gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	74
Tabela 9	Combinação genotípica para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	75
Tabela 10	Valores médios e desvios padrão do Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com relação aos genótipos para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2* e *rs6265* do gene *BDNF*	76

Tabela 11	Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs1799971* (*A118G)* para o gene *OPRM1* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	77
Tabela 12	Comparação intergrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em relação aos diferentes genótipos do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1*	78
Tabela 13	Comparação do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso para pacientes com genótipo *AA* e *_/G* do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* independente do grupo	79
Tabela 14	Comparação intragrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de reganho de peso para pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com genótipo *AA* e *_/G* do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1*	80
Tabela 15	Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	81
Tabela 16	Comparação intergrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em relação aos diferentes genótipos do polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*	82
Tabela 17	Comparação intragrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso para pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com genótipo *GG* e *_/A* do polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*	83
Tabela 18	Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	84
Tabela 19	Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs1800497* do gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)	85

Tabela 20 Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) 85

Tabela 21 Combinação genotípica para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs1800497* do gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) 86

Tabela 22 Combinação genotípica para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) 86

Tabela 23 Combinação genotípica para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2, rs6265* do gene *BDNF, A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) 87

LISTA DE ABREVIATURAS

α-MSH	Hormônio estimulante de α-melanócitos
ANOVA	Análise de variância
AGRP	Peptídeo relacionado ao *agouti*
ARC	Núcleo arqueado
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BED	*Binge Eating Disorder*
BN	Bulimia Nervosa
CA	Circunferência abdominal
CART	Transcrito regulado por cocaína e anfetamina
CCK	Colecistocinina
cDNA	DNA complementar
COMT	Enzima catecol-O-metiltransferase
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
DMH	Hipotálamo dorsomedial
DMN	Núcleo dorsomedial
DRD2	Receptor de dopamina D2
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – V
FTO	Gene associado à obesidade e à massa gorda
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
IMC	Índice de massa corporal
LEP	Gene da leptina
LEPR	Gene do receptor da leptina
LHA	Área hipotalâmica lateral
MC4R	Receptor de melanocortina tipo 4
MCH	Hormônio concentrador de melanina
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
NAc	Núcleo *accumbens*

NPY	Neuropeptídeo Y
NTS	Núcleo do trato solitário
OPRM1	Receptor μ-opióide
OXM	Oxyntomodulina
POMC	Pró-ópiomelanocortina
PP	Polipeptídeo pancreático
PVN	Núcleo paraventricular
PYY	Peptídeo tirosina tirosina
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TA	Transtorno alimentar
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TGI	Trato gastrointestinal
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
VMN	Núcleo ventromedial
VTA	Área tegmental ventral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 21
1.1. Obesidade: etiologia e classificação 21
1.2. Obesidade: tratamento clínico e cirúrgico 21
1.3. Obesidade e ingestão alimentar 24
1.4. Controle homeostático da ingestão alimentar 28
1.5. Sistemas de recompensa do encéfalo e controle hedônico da ingestão alimentar 29
1.6. Cross-talk entre o controle homeostático e hedônico da ingestão alimentar 31
1.7. Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) 33
1.8. Obesidade, Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e fatores genéticos 35
2. OBJETIVOS 46
2.1. Objetivo geral 46
2.2. Objetivos específicos 46
3. MATERIAIS E MÉTODOS 48
3.1. Considerações gerais e casuística 48
3.2. Amostra e aspectos éticos, critérios de inclusão e exclusão 48
3.2.1. Amostra e aspectos éticos 48
3.2.2. Critérios de inclusão 48
3.2.3. Critérios de não inclusão 49
3.2.4. Critérios de exclusão 49
3.3. Delineamento experimental 49
3.4. Características fenotípicas 50
3.4.1. Avaliação nutricional 50
3.4.2. Coleta das amostras de sangue 51
3.4.3. Indicadores bioquímicos 51
3.4.4. Avaliação pré-operatória do Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), Depressão e Ansiedade 52
3.5. Genotipagem 53
3.5.1. Extração do DNA 53
3.5.2. Determinação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) 53
3.6. Análise estatística 54
4. RESULTADOS 56
4.1. Caracterização da amostra, parâmetros antropométricos e de composição corporal 56
4.2. Indicadores bioquímicos 63

4.3. Avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade no pré-operatório do bypass gástrico 66
4.4. Análise genética dos pacientes submetidos ao bypass gástrico..... 73
5. DISCUSSÃO..... 89
6. CONCLUSÃO 100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 102
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HCFMRP/USP 126
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP 127
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP 128
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP 129
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 131
APÊNDICE B – Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) 134
APÊNDICE C – Grade de correção da ECAP 138
APÊNDICE D – Inventário de Depressão de Beck 139
APÊNDICE E – Inventário de Ansiedade de Beck..... 141

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Obesidade: etiologia e classificação

A obesidade é uma doença complexa, de etiologia multifatorial considerada um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo (HRUBY; HU, 2016). Atualmente, mais de um terço da população mundial apresenta excesso de peso e estima-se que até 2030, cerca de 38% da população adulta mundial apresentará excesso de peso e 20% obesidade (KELLY et al., 2008; NG et al., 2014). No Brasil, dados do Vigitel (2019) demonstraram uma prevalência de excesso de peso em aproximadamente 62,6% das mulheres e de 57,5% dos homens, e de obesidade em aproximadamente 30,2% das mulheres e de 22,8% dos homens, ambos com 18 anos ou mais (VIGITEL, 2019).

A obesidade pode ser classificada por meio do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com a gravidade e com o risco de mortalidade, propostos pela Organização Mundial de Saúde – OMS (BJORNTORP et al., 2000 in *WHO Technical Report Series*). Quanto à gravidade, classifica-se como obesidade grau I para IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2, obesidade grau II para IMC de 35 a 39,9 kg/m^2 e obesidade grau III para IMC $\geq$40 kg/m^2 (BJORNTORP et al., 2000; JAMES et al., 2001). Essa doença é caracterizada pelo acúmulo excessivo e anormal de gordura corporal e é um fator de risco importante para o desenvolvimento e agravamento de doenças crônicas como o diabetes *mellitus* tipo II, doenças cardiovasculares, asma, osteoartrite, depressão e diversos tipos de câncer (MUST et al., 1999; WANG et al., 2007; KEARNS et al., 2014).

1.2. Obesidade: tratamento clínico e cirúrgico

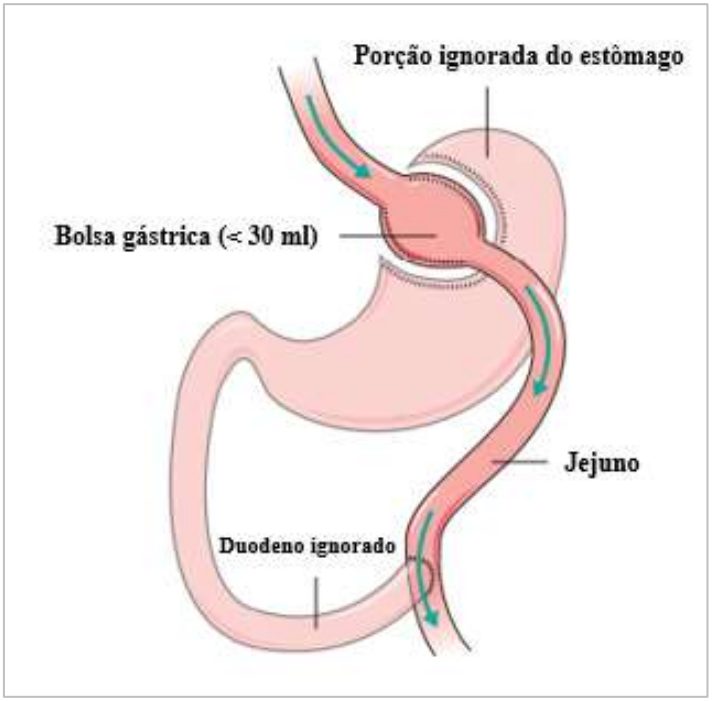
O tratamento da obesidade tem como principal objetivo a perda significativa de peso e sua manutenção (YUMUK et al., 2015). Com base nisso, a primeira escolha é o tratamento clínico e conservador, com o incentivo a modificações no estilo de vida, por meio de uma combinação de dietas hipocalóricas com a prática de atividades físicas, mudanças comportamentais e, em alguns casos, farmacoterapia (JACKSON et al., 2015; YUMUK et al., 2015; CAMILLERI; ACOSTA, 2018). É bem descrito na literatura a eficácia desse tipo de tratamento para indivíduos com obesidade grau I e II (JACKSON et al., 2015). Por outro lado, é relatado o insucesso desse tratamento para indivíduos com obesidade grau III (GLOY et al., 2013). Com a necessidade de uma intervenção mais eficaz para esse grupo de indivíduos, a indicação do tratamento cirúrgico tem aumentado significativamente (ARTERBURN; COURCOULAS, 2014; CAMILLERI; ACOSTA,

2018). Nesse contexto, a cirurgia bariátrica tem sido um método de escolha para casos de elevados graus de obesidade e tem mostrado melhores resultados na perda significante e sustentada de peso (GLOY et al., 2013; BUSETTO et al., 2017).

A cirurgia bariátrica é indicada para indivíduos com IMC ≥ 40 kg/m^{2}ou com IMC ≥ 35 kg/m^2 associado à comorbidades, tais como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, doenças articulares degenerativas, entre outras (SBCBM, 2018). Dentre as técnicas cirúrgicas, o *bypass* gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em "*Y de Roux*") é a mais realizada no Brasil (BUCHWALD; OIEN, 2013; HAUK, 2018), e é considerada como padrão-ouro por sua alta eficácia e baixa morbimortalidade (MIRAS; LE ROUX, 2010).

De modo geral, esse procedimento consiste na restrição do estômago para um volume menor que 30 ml, e conexão com uma alça intestinal, que se completa com a confecção de uma gastrojejuno anastomose em *Y-de-Roux*, conforme é demonstrado na Figura 1 (HAUK, 2018). Sendo assim, o *bypass* gástrico promove modificações na anatomia e na fisiologia do trato gastrointestinal e, consequentemente, provoca alterações na ingestão e na absorção dos alimentos. Apesar de ser um procedimento eficaz para o tratamento da obesidade, a cirurgia bariátrica contribui para o desenvolvimento de deficiências de micronutrientes e de proteínas, principalmente nos períodos agudos do pós-operatório (KOCH; FINELLI, 2010; SHANKAR; BOYLAN; SRIRAM, 2010; ORCI; CHILCOTT; HUBER, 2011).

Figura 1. Alterações anatômicas promovidas pelo *bypass* gástrico



Fonte: modificada de Hauk, 2018.

Muitas complicações podem ser consequências da cirurgia bariátrica a longo prazo. Um exemplo é a recidiva de peso, observado substancialmente após alguns anos de cirurgia em muitos pacientes. Nesse sentido, apenas 10% dos pacientes são informados sobre a possibilidade de recidiva de peso passado alguns anos do procedimento. A recidiva é um mecanismo complexo, multifatorial, e está relacionado com vários fatores como estilo de vida, saúde mental, hormônios, fatores cirúrgicos, nutrição inapropriada (MALECKAS et al., 2016), consumo de etanol (CAMBI et al., 2015), falta de atividade física (KUSHNER; SORENSEN, 2015) e alterações genéticas (NONINO et al., 2021).

A média de perda de peso esperada em razão da cirurgia bariátrica é de 60 a 75% do excesso de peso. Contudo, um estudo realizado com 64 pacientes mostrou que após 24 meses inicia-se a recidiva de peso, sendo este valor significativo em 28,1% dos casos (BASTOS et al., 2013). Outro estudo realizado com 166 pacientes mostrou que após 10 anos da cirurgia de *bypass* gástrico, uma das diversas técnicas cirúrgicas existentes, 41% dos casos reganharam peso, mostrando que a recidiva é progressiva a longo prazo (MONACO-FERREIRA; LEANDRO-MERHI, 2017).

Estudo de coorte feito em 1406 pacientes mostrou que a perda máxima de peso ocorre nos dois primeiros anos após a cirurgia bariátrica, sendo esse valor, em média, de 37,4% do peso pré-cirurgia. Após esse período é comum que os pacientes voltem a ganhar peso, sendo que decorridos 5 anos do peso máximo perdido, 43,6% recuperaram 5 pontos de IMC e 67,3% recuperaram 20% do peso máximo perdido (KING et al., 2018).

1.3. Obesidade e ingestão alimentar

O peso corporal e a homeostase energética são regulados por um conjunto de mecanismos complexos que mantém um balanço entre a ingestão e o gasto energético (ENGIN, 2017). O balanço energético positivo crônico decorrente do aumento da ingestão energética e da redução da prática de atividades físicas contribui significativamente para o desenvolvimento e agravamento da obesidade (WRIGHT; ARONNE, 2012). Porém, como apresentado na Figura 2, é uma doença de etiologia multifatorial, com influência de fatores comportamentais, nutricionais, ambientais e genéticos que contribuem para seu desenvolvimento e agravamento (WEINSIER et al., 1998; SELASSIE; SINHA, 2011). Grande parte das diferenças individuais na predisposição para o acúmulo de gordura corporal podem ser determinadas geneticamente (WEINSIER et al., 1998; HAINER et al., 2008; LOCKE et al., 2015; NICOLETTI et al., 2017a).

Figura 2. Fatores etiológicos da obesidade

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2021.

Em um ambiente obesogênico, é importante compreender os mecanismos que controlam o apetite e a saciedade humana, o que leva ao equilíbrio ou desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético e, consequentemente, à obesidade (TREMBLAY; BELLISLE, 2015; NJIKE et al., 2016). A saciedade é uma sensação que persiste após a alimentação é um importante mecanismo psicobiológico, cuja função é a inibição da ingestão alimentar após o consumo de alimentos, e que pode suprimir o consumo excessivo (NJIKE et al., 2016). Por outro lado, o apetite é definido como o processo que leva à escolha qualitativa e à ingestão quantitativa de alimentos específicos (BLUNDELL; HALFORD, 1998).

De forma geral, os sinais gástricos e intestinais interagem com as vias do Sistema Nervoso Central (SNC) para inibir a ingestão alimentar (CHAMBERS; SANDOVAL; SEELEY, 2013). A primeira fase desse controle é a fase cefálica, expressa por respostas fisiológicas pré-prandiais olfativas e cognitivas (KORNER; LEIBEL, 2003). Na fase pós-prandial, o contato com o alimento e os componentes do alimentos digeridos no Trato

Gastrointestinal (TGI) promovem uma distensão física da parede gástrica, com a ativação de mecanorreceptores (por exemplo, para estiramento gástrico) e de quimiorreceptores (indicando mudanças na composição de nutrientes, osmolaridade e pH), que são transmitidos por meio do nervo vago ao complexo vagal dorsal na medula, terminando nas regiões medial e dorsomedial do Núcleo do Trato Solitário (NTS), que em conjunto com a secreção de hormônios, aumentam os níveis de saciedade. Após o processo de absorção e digestão, os metabólitos dos alimentos promovem a secreção de hormônios do tecido adiposo (leptina) e do pâncreas (insulina), que suprimem o apetite por meio dos circuitos hipotalâmicos (RUI, 2013).

Deste modo, a ingestão alimentar é controlada por mecanismos neurais, nutricionais e hormonais periféricos (Quadro 1), que são transportados para áreas cerebrais específicas, núcleos hipotalâmicos e tronco encefálico, envolvidas na regulação do balanço energético, ou seja, controle homeostático. Por outro lado, a ingestão alimentar também é regulada por mecanismos não homeostáticos, considerado comportamento hedônico, em que a ingestão alimentar ocorre por prazer, independente da necessidade de energia. Neste caso, a alimentação é baseada nas propriedades de recompensa alimentar e envolve áreas centrais do cérebro, como o sistema de recompensa mesolímbico, Área Tegmental Ventral (VTA), Núcleo Accumbens (NAc) e os sistemas dos neurotransmissores opioides, endocanabinóides e dopamina (YU et al., 2015; MATAFOME; SEICA, 2017).

Quadro 1. Resumo dos hormônios/peptídeos orexigênicos e anorexigênicos envolvidos com o controle da ingestão alimentar		
Tecido	Fatores Orexigênicos	Fatores Anorexigênicos
TGI	Grelina	CCK
		PYY
		PP
		Enterostatina
		GLP-1
		OXM
SNC	NPY	POMC
	AgRP	CART
	Orexina A	CRH
	MCH	α-MSH
Tecido Adiposo		Leptina
Pâncreas		Insulina

TGI: Trato gastrointestinal; SNC: Sistema nervoso central; CCK: colecistocinina; PYY: peptídeo tirosina tirosina; PP: polipeptídeo pancreático; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1; OXM: oxyntomodulina; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: peptídeo relacionado ao *agouti*; MCH: hormônio concentrador de melanina; POMC: pró-ópiomelanocortina; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; α-MSH: hormônio estimulante de α-melanócitos. Fonte: adaptada de Nicoletti et al., 2019.

1.4. Controle homeostático da ingestão alimentar

Sinais neurais

O hipotálamo desempenha um papel importante no controle do apetite, por integrar os sinais aferentes do intestino e do tronco encefálico (Figura 3). Regiões neuronais específicas participam da regulação da ingestão alimentar, como o Núcleo Arqueado (ARC), o Núcleo Paraventricular (PVN), o Núcleo Dorsomedial (DMN), o Núcleo Ventromedial (VMN) e a Área Hipotalâmica Lateral (LHA) (STANLEY et al., 2005).

No ARC, diferentes neurônios com efeitos opostos atuam no controle da ingestão alimentar: 1. co-expressando Neuropeptídeo Y (NPY); 2. neurônios que expressam o Peptídeo Relacionado a *Agouti* (AgRP), que estimulam o apetite; 3. co-expressando pró-opiomelanocortina (POMC) e 4. neurônios transcritos regulados por cocaína e anfetamina (CART), que estimulam a saciedade (SUZUKI et al., 2010). Além disso, no ARC, a clivagem de POMC resulta na produção do hormônio estimulador de melanócitos α (α - MSH) que exerce seus efeitos por meio da ligação aos receptores de melanocortina acoplados à proteína G (MC-Rs). Por outro lado, o núcleo PVN contém neurônios que secretam peptídeos responsáveis por reduzir o consumo de alimentos e aumentar o gasto energético, como o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), Ocitocina e Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH) (SCHWARTZ et al., 2000).

Hormônios e peptídeos intestinais

O TGI contém muitos tipos de células enteroendócrinas, que em conjunto torna-se o maior órgão endócrino do corpo. Quando ativado, libera hormônios que têm impacto em muitos processos fisiológicos, incluindo a ingestão de alimentos. Esses hormônios, incluindo os hormônios intestinais, passam pela eminência mediana e indicam a disponibilidade de nutrientes em curto prazo para o ARC, controlando o início e o término da refeição (MORTON et al., 2014). O maior sinal para a secreção desses peptídeos é a distensão gástrica (MARTIN et al., 2007). Dentre os hormônios e peptídeos intestinais, destacam-se o Peptídeo Tirosina Tirosina (PYY), Colecistoquinina (CCK) e Grelina (Figura 3).

A CCK é secretada pelas células I do TGI, em resposta à presença de lipídios e proteínas, promove saciedade prandial e estimula a secreção pancreática, contração

vesicular e secreção biliar (KOUTUREK et al., 2004). O PYY é expresso pelas células endócrinas do intestino e atua como um inibidor da ingestão de alimentos. Por outro lado, a grelina é secretada pelas células da mucosa gástrica e é um dos principais fatores orexigênicos, por aumentar o apetite e estimular as secreções digestivas. Os neurônios orexigênicos que expressam NPY e AgRP estão envolvidos neste mecanismo porque expressam o receptor de grelina, e podem aumentar sua taxa de disparo na presença deste hormônio (KOUTUREK et al., 2004).

Sinais periféricos de adiposidade

A leptina e a insulina atuam em sinergismo como sinais de adiposidade periférica para informar ao SNC sobre a massa de tecido adiposo. A leptina, hormônio produzido no tecido adiposo branco, promove saciedade e regula o balanço energético por atuar sobre seus receptores expressos no hipotálamo (TRAYHURN; BING, 2006). No ARC, a leptina inibe neurônios que expressam NPY/AgRP e estimula neurônios que expressam POMC/CART, resultando em aumento da entrada anorexigênica para o PVN. Essas mudanças na expressão de neuropeptídeos culminam em aumento da saciedade e estimulação do gasto energético (SUZUKI et al., 2010). A insulina é produzida pelas células β pancreáticas e tem uma função importante no SNC para aumentar a saciedade, o gasto energético e regular a ação da leptina (SCHWARTZ et al., 2000).

1.5. Sistemas de recompensa do encéfalo e controle hedônico da ingestão alimentar

Conforme é apresentado na Figura 3, os sistemas de recompensa do encéfalo envolvidos no comportamento alimentar possuem dois mecanismos, um relacionado com a motivação do desejo pelo alimento, referido como "*wanting*", e outro mecanismo relacionado com as propriedades hedônicas do alimento, referido como "*liking*". Sendo que esses mecanismos são regulados por neurotransmissores do SNC, onde a Dopamina (DA) está predominantemente envolvida com o "*wanting*", enquanto os opióides e endocanabinóides estão predominantemente envolvidos com o "*liking*" (VOLKOW, et al., 2011).

O sistema dopaminérgico é um componente central da alimentação hedônica. A DA é um neurotransmissor chave capaz de modular a recompensa, o que o faz principalmente por meio de suas projeções da Área Tegmental Ventral (VTA) para o Núcleo *Accumbens* (NAc) (WISE, 2006). Os receptores dopaminérgicos são expressos

em núcleos hipotalâmicos específicos e seus efeitos dependem da região específica de suas ações (HERNANDEZ; HOEBEL, 1989; RAMOS et al., 2005). A DA atua em duas regiões principais, LHA e VMN, que têm efeitos opostos na ingestão alimentar. Na LHA as concentrações de dopamina aumentam imediatamente com a ingestão alimentar, permanecem altos durante o consumo da refeição e se normalizam no término da ingestão (MEGUID et al., 1995; YANG et al., 1996). Em contraste, no VMH, as concentrações de DA diminuem após a ingestão alimentar e aumentam durante o jejum (MEGUID et al., 1995).

Por outro lado, nas vias mesolímbica e mesocortical, em especial na conexão entre a VTA com o córtex cerebral, a DA foi associada ao processamento de recompensa em reação a estímulos alimentares (BERRIDGE et al., 2009). O estímulo ambiental induz à excitação de neurônios dopaminérgicos com subsequente liberação de DA fásica. Este aumento na sinalização de DA estimula comportamentos específicos, como o "*wanting*", ou seja, o querer algum alimento (BERRIDGE, 2007; VOLKOW et al., 2011). Por outro lado, a ativação dos sistemas opióides e endocanabinóides parece estimular em parte, aumentando o “*liking*” pelo alimento. Embora os sistemas de recompensa do encéfalo envolvidos no comportamento alimentar sejam separados, eles atuam em conjunto na regulação da ingestão alimentar (VOLKOW et al., 2011).

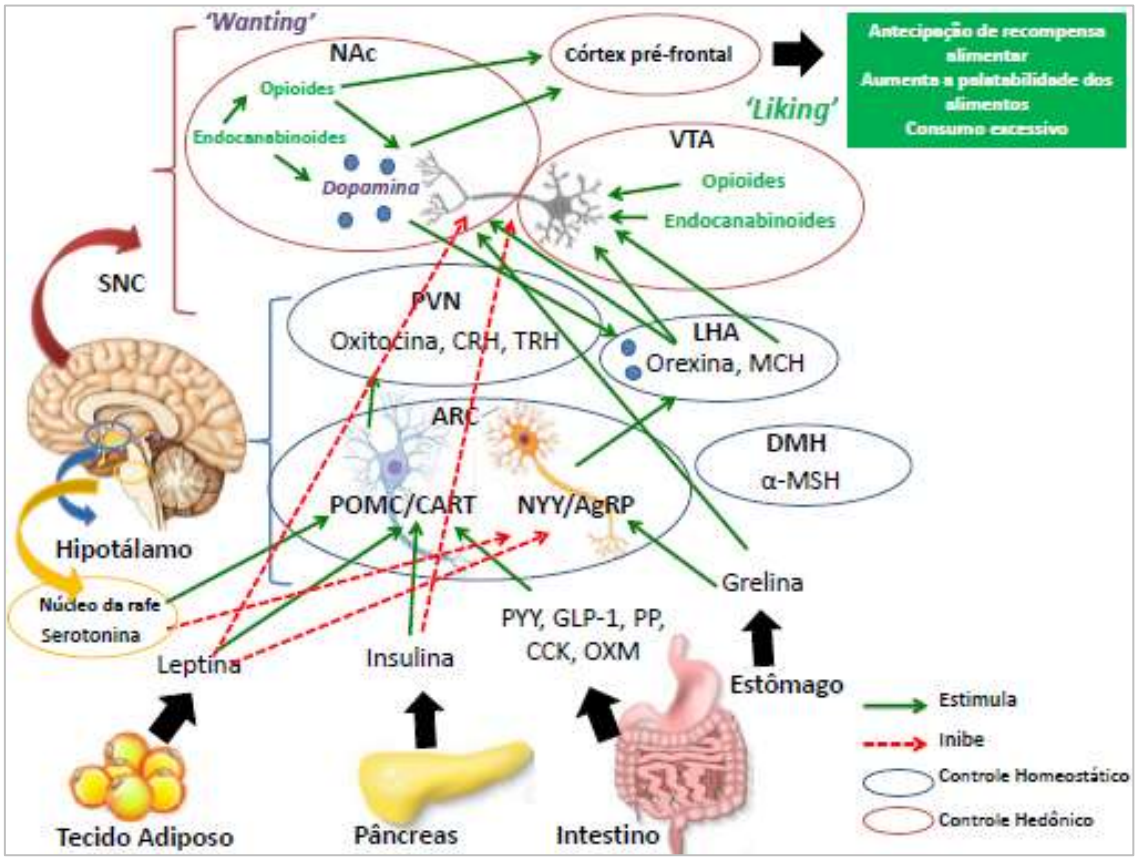
Um outro neurotransmissor que tem sido implicado no controle da ingestão alimentar é a serotonina (5-HT) (VOIGT; FINK, 2015). O 5-HT, produzido no Núcleo da rafe, interage no hipotálamo e atua nos neurônios centrais de melanocortina para promover a saciedade. A ativação do receptor 5-HT2c aumenta a atividade dos neurônios anorexigênicos POMC e a ativação do receptor 5-HT1b inibe os neurônios orerigênicos NPY e AgRP (WYLER et al., 2017). Além disso, no NTS a serotonina integra sinais periféricos de saciedade (VOIGT; FINK, 2015).

1.6. Cross-talk entre o controle homeostático e hedônico da ingestão alimentar

Há uma interferência (*cross-talk*) entre os substratos neuroquímicos dos sistemas homeostático e hedônico (BERTHOUD et al., 2017), na qual a privação alimentar ou a saciedade afetam a atração por alimentos (Figura 3). Por sinal, esse *cross-talk* é mediado pela ação direta da leptina, insulina, GLP-1 e grelina no sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (JERLHAG et al., 2012). Além de atuar por vias periféricas, estimulando o armazenamento de energia por meio da ativação da glicogênese e da lipogênese, a insulina também pode excitar receptores cerebrais específicos (*feedback*-negativo), reduzindo a atividade dopaminérgica nos circuitos mesolímbicos e, consequentemente, a recompensa alimentar (FIGLEWICZ, 2003; MEBEL et al., 2012). Na mesma direção, a sinalização do GLP-1 no sistema mesolímbico pode ter um efeito seletivo, pois reduz o valor de recompensa por alimentos palatáveis (FARR et al., 2016). Além disso, a grelina tem um papel importante no aumento da resposta neural diante da exposição de fotos de alimentos em circuitos relacionados à recompensa (MALIK et al., 2008). Além desses mecanismos diretos descritos entre os dois sistemas, existem efeitos indiretos mediados por projeções heterogêneas da LHA para a VTA, que incluem neurônios que expressam orexina (HARRIS et al., 2005), ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (NIEH et al., 2015; NIEH et al., 2016).

Nesse contexto, o sistema biológico humano apresenta diversos mecanismos neuroendócrinos para o controle da ingestão alimentar, exercendo efeitos na modulação do apetite e nos sinais de saciedade, sendo que sua regulação é muito complexa e envolve interações moleculares com muitos tecidos, hormônios e circuitos neurais. Assim, hormônios, peptídeos e outras moléculas de sinalização que afetam a ingestão de alimentos, são críticas para a homeostase energética fisiológica (MACLEAN et al., 2017). Além disso, os mecanismos homeostáticos e hedônicos atuam juntos para promover a ingestão de alimentos em momentos de privação e inibir a ingestão de alimentos em condições de saciedade. A interrupção da interação entre esses circuitos pode promover o desenvolvimento de Transtornos Alimentares (TAs), como o Transtorno da Compulsão Alimentar (TCAP) e a Bulimia Nervosa (BN), e contribuir para o desenvolvimento e/ou agravamento da obesidade (VOLKOW et al., 2011).

Figura 3. *Cross-talk* entre o controle homeostático e hedônico da ingestão alimentar



VTA: área tegmental ventral; LHA: área lateral hipotalâmica; PVN: núcleo paraventricular; NAc: núcleo accumbens; DMH: hipotálamo dorsomedial; CCK: colecistocinina; PYY: peptídeo tirosina tirosina; PP: polipeptídeo pancreático; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1; OXM: oxyntomodulina; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: peptídeo relacionado ao agouti; MCH: hormônio concentrador de melanina; POMC: pró-ópiomelanocortina; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; TRH: hormônio liberador de tireotrofina; α-MSH: hormônio estimulante de α-melanócitos. Fonte: adaptada de Nicoletti et al., 2019.

1.7. Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Uma das condições psiquiátricas mais comuns relatadas, com prevalência entre 10 e 50% em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, é o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica – TCAP ou, em inglês, *"Binge Eating Disorder - BED"* (KALARCHIAN et al., 1998; SAUNDERS, 1999; SARWER et al., 2004; NONINO et al., 2021). Além de ser muito comum em pacientes com obesidade no pré-operatório, esse distúrbio alimentar pode ressurgir no período pós-operatório e contribuir para a redução, ou até mesmo reverter o sucesso da cirurgia bariátrica (JAVARAS et al., 2008; MEANY; CONCEIÇÃO; MITCHELL, 2014). Apesar das limitações físicas da cirurgia na capacidade do estômago e das intolerâncias alimentares desenvolvidas durante o pós-operatório, a compulsão alimentar nem sempre é eliminada. Em curto prazo, os episódios de compulsão alimentar podem diminuir ou até mesmo serem eliminados, porém, estudos de longo prazo relatam uma quantidade considerável de episódios de compulsão alimentar após a cirurgia bariátrica, principalmente se já eram presentes antes da cirurgia (PEKKARINEN et al., 1994; MITCHELL et al., 2001; KALARCHIAN et al., 2002; KOFMAN; LENT; SWENCIONIS, 2010).

De acordo com o *"Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-V*" (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), o TCAP é um distúrbio caracterizado pela ingestão de grande quantidade de alimentos, nitidamente maior do que a maioria dos indivíduos consumiria, em um período curto de tempo (até duas horas), acompanhado da sensação de perda de controle e não acompanhado de comportamentos compensatórios para a perda de peso, com frequência semanal de pelo menos um episódio, nos últimos três meses. Essa sensação de perda de controle do que e da quantidade ingerida durante um episódio de compulsão alimentar é uma das características clínicas mais importantes nessa população e que contribui para sentimento de culpa, desapontamento, tristeza e depressão (CONCEIÇÃO et al., 2014; MEANY; CONCEIÇÃO; MITCHELL, 2014).

As causas do TCAP são amplas e envolvem fatores psicológicos, biológicos, ambientais e culturais (TREASURE, 2008; TREASURE; CLAUDINO; ZUCKER, 2010). Indivíduos com TCAP relatam maior desinibição alimentar, preocupação excessiva com o peso e com a magreza, dificuldade de interpretar sensações viscerais relacionadas com a fome e com a saciedade, e maior preocupação e sofrimento à avaliação percebida pelos outros sobre seu peso (FAIRBURN; HARRISON, 2003; TREASURE,

2016). É um distúrbio que pode durar anos, pois grande parte dos indivíduos adultos com TCAP são mais propensos a terem ganhado peso quando mais jovens e terem sido submetidos à restrições alimentares também em uma idade mais jovem (DINGEMANS; BRUNA; VAN FURTH, 2002; STEIN et al., 2008). Além disso, indivíduos com obesidade e TCAP apresentam maior ingestão alimentar, maior risco para desenvolvimento de doenças associadas à obesidade, qualidade de vida inferior e maior risco de desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas, quando comparados aos indivíduos com obesidade sem TCAP (DINGEMANS; BRUNA; VAN FURTH, 2002; FAIRBURN; HARRISON, 2003; TREASURE; CLAUDINO; ZUCKER, 2010).

Em relação aos fatores biológicos, o TCAP é caracterizado pelo consumo impulsivo e compulsivo de alimentos altamente palatáveis e com alta densidade calórica, sendo regulado por sistemas de recompensa do SNC (KESSLER et al., 2016; NICOLETTI et al., 2019). Múltiplos sistemas de neurotransmissores (dopaminérgicos, colinérgicos, noradrenérgicos, opiodérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos) contribuem para os episódios de compulsão alimentar, mas destacam-se a neurotransmissão dopaminérgica e opiodérgica que são fundamentais para o consumo de alimentos relacionados à recompensa (MATHES et al., 2009; AVENA, 2010; AVENA; BOCARSLY, 2012). Estudos em modelos animais de TCAP tratados com fluoxetina (inibidor da recaptação da serotonina/5-hidroxitriptamina-5-HT) têm demonstrado diminuição nos episódios de compulsão alimentar ocasionada pela ativação de neurônios dopaminérgicos pela 5-HT (MATHES et al., 2009; XU et al., 2017). Além disso, estudo com humanos demonstrou menor ligação de serotonina em seu transportador, quantificada por tomografia por emissão de fóton único, em mulheres com obesidade e TCAP, em relação a mulheres com obesidade sem TCAP (KUIKKA et al., 2001). O que demonstra a importância de outro sistema de neurotransmissores (serotoninérgicos) nos episódios de compulsão alimentar (MATHES et al., 2009; XU et al., 2017).

1.8. Obesidade, Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e fatores genéticos

Obesidade e fatores genéticos

A obesidade resulta de uma série de fatores, inclusive fatores genéticos que podem contribuir para o seu desenvolvimento, mas também para alterações no comportamento alimentar do indivíduo (ROHDE ET AL., 2019). Os fatores genéticos desempenham um papel fundamental na determinação da predisposição à obesidade (SINGH et al., 2017) e têm sido alvo de investigação nos últimos 30 anos, sendo que estudos mostraram que existem, pelo menos, 127 marcadores genéticos relacionados com a obesidade em diferentes etnias (ALONSO et al., 2016).

Com o avanço do Projeto Genoma Humano, estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar possíveis interações entre os genes e os fatores ambientais (ALTSHULER et al., 2010; DUNHAM et al., 2012). Alterações como o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) são exemplos de modificações genéticas que estão associadas ao balanço energético e apetite, e que estão envolvidos com as respostas dos indivíduos a diversos fatores. Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) são alterações genéticas que ocorrem em um local do gene em que há a substituição de um único nucleotídeo por outro, sendo que existem dezenas de milhares de SNPs e, ao menos, um deles está presente em quase todo gene (DAIGER; SULLIVAN; BOWNE, 2013).

Balanço energético e apetite estão associados a alterações genéticas, sendo que estudos de associação ampla do genoma identificaram mais de 300 SNPs associados ao aumento do IMC e adiposidade (GOODARZI, 2018). Embora os SNPs não sejam os únicos fatores determinantes, eles indicam uma predisposição genética do indivíduo desenvolver distúrbios metabólicos (GHALANDARI, et al., 2015). Assim, o Quadro 2 apresenta uma lista de genes já conhecidos, em diversas populações e suas associações com consumo alimentar, composição corporal, hidrólise de triacilgliceróis em quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade, metabolismo lipídico e diferenciação de adipócitos, termogênese, entre outros.

Quadro 2. Genes relacionados ao desenvolvimento da obesidade		
Gene	Atuação	Autor
FTO (gene associado à obesidade e à massa gorda)	Adiposidade	(AFMAN; MÜLLER, 2006; YANG; BAROUCH, 2007; GALLICCHIO et al., 2009; DOUGKAS et al., 2013)
MC4R (gene do receptor de melanocortina 4)	Controle neuroendócrino da ingestão alimentar	(AFMAN; MULLER, 2006; YANG; BAROUCH, 2007; GALLICCHIO et al., 2009; DOUGKAS et al., 2013)
LEP (gene da leptina)	Saciedade e gasto energético	(AFMAN; MULLER, 2006; YANG; BAROUCH, 2007; GALLICCHIO et al., 2009; DOUGKAS et al., 2013)
LEPR (gene do receptor da leptina)	Saciedade e gasto energético	(AFMAN; MULLER, 2006; YANG; BAROUCH, 2007; GALLICCHIO et al., 2009; DOUGKAS et al., 2013)
PPARγ (gene do receptor ativado por proliferador peroxissoma γ)	Metabolismo lipídico	(SPIEGELMAN et al., 1997)
LPL (gene da lipase lipoproteica)	Metabolismo lipídico	(ALMEIDA et al., 2007; WANG; ECKEL, 2009)
UCP1 (gene da proteína desacopladora 1)	Termogênese	(FERREIRA et al., 2016; NICOLETTI et al., 2017b)
UCP2 (gene da proteína desacopladora 2)	Termogênese	(FERREIRA et al., 2016; NICOLETTI et al., 2017b)

Fonte: elaborada pelo próprio autor, 2021.

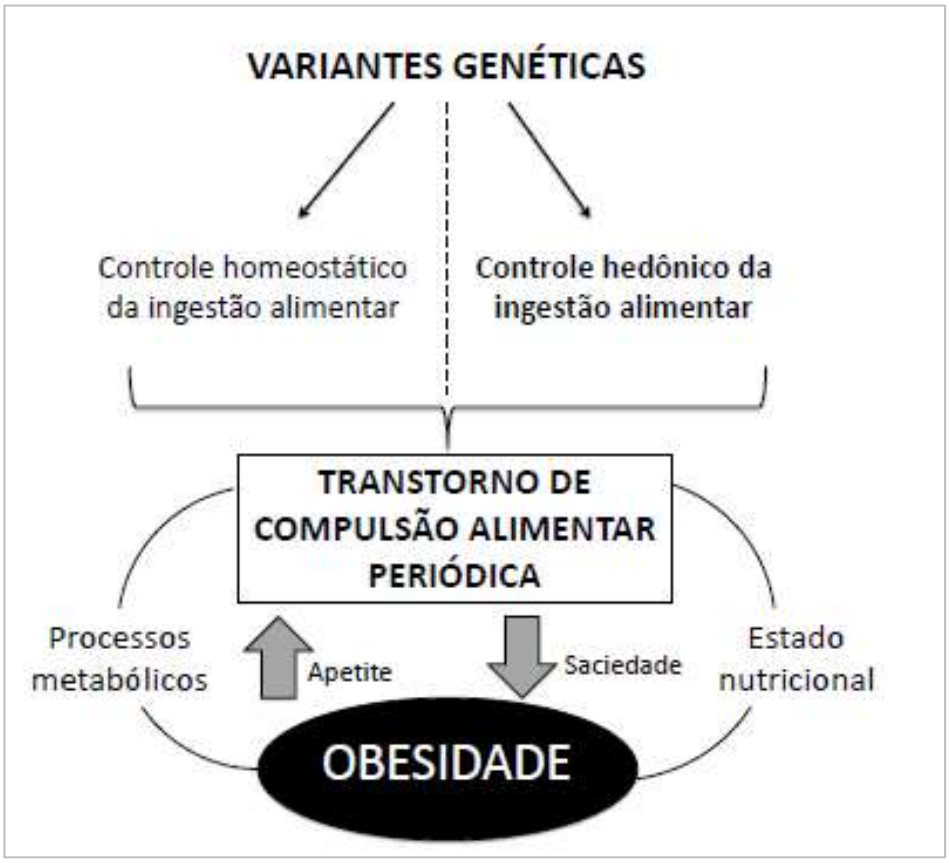
Além disso, dependendo dos SNPs herdados, os indivíduos podem se tornar mais suscetíveis a determinadas doenças e apresentar diferentes respostas aos tratamentos (AFMAN; MULLER, 2006). Diversos estudos têm demonstrado ao longo dos anos, a contribuição crucial da genética no desenvolvimento da obesidade, sendo que essa influência pode contribuir de 30 a 70% na massa corporal dos indivíduos (FAITH et al., 1999; COADY et al., 2002; HUNT et al., 2002; NAUKKARINEN et al., 2012).

O número de estudos que associam as variações na sequência de bases de genes específicos e o fenótipo da obesidade tem aumentado continuamente ao longo dos anos (COADY et al., 2002; ORDOVAS; CORELLA, 2004; HU et al., 2005; RANKINEN et al., 2006; HAINER et al., 2008; ALTSHULER et al., 2010; GOODARZI, 2018). Um estudo realizado por Khera et al. (2019) identificou 141 variantes mais fortemente associadas com a obesidade. Por meio de validação cruzada da análise de sequência do DNA pelo "*SNP TATA COMPARATOR*" (http://beehive.bionet.nsc.ru/cgi-bin/mgs/tatascan/start.pl) com a busca de artigos sobre comorbidades associadas à obesidade, foram identificados próximos aos sítios de ligação da proteína de ligação ao TATA (TBP), 22 marcadores de SNPs relacionados à obesidade e diversas comorbidades associadas, como: câncer de mama, diabetes mellitus tipo 2, complicações cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, entre outras (ARKOVA et al., 2015).

Obesidade, Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e fatores genéticos

Fatores genéticos também contribuem para mudanças no comportamento alimentar e no desenvolvimento do TCAP (KLUMP et al., 2009). Apesar dos mecanismos envolvidos com o controle do apetite e da saciedade, a variabilidade genética individual, caracterizada pelos SNPs, atua na predisposição para o desenvolvimento da obesidade e na resposta biológica à perda de peso, o que torna essa regulação tão complexa (MACLEAN et al., 2017). Com base nisso, há evidências entre as interações de variantes genéticas comuns, com alterações nas concentrações de hormônios intestinais circulantes e efeitos de risco de obesidade (ZHANG et al., 2012; PANARO et al., 2014). Esses SNPs, em destaque aos de genes dos neurotransmissores dopamina, opióides, endocanabinóides e serotonina, que estão envolvidos com o controle hedônico da ingestão alimentar, podem contribuir para o desenvolvimento do TCAP e da obesidade, conforme é mostrado na Figura 4 (YILMAZ et al., 2015; MANFREDI et al., 2021).

Figura 4. Variantes genéticas podem afetar o controle do apetite e da saciedade, levando ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e, consequentemente, à obesidade



Fonte: modificada de Nicoletti et al., 2019.

Com o avanço dos estudos em medicina genômica, têm sido demonstrado estimativas de herdabilidade para o TCAP com variação de 41 a 57% (HUDSON et al., 2006; JAVARAS et al., 2008; MITCHELL et al., 2010), além da associação do TCAP com alguns SNPs (LEVITAN et al., 2004; LEBRUN et al., 2006; BECKERS et al., 2008; HELDER; COLLIER, 2011; KESSLER et al., 2016; STEIGER et al., 2016; FENG, 2017; ROZENBLAT et al., 2017). Além disso, diversos genes podem estar associados com o sobrepeso e a obesidade (ALONSO et al., 2016).

Monteleone et al. (2006a), com o objetivo de analisar a presença de SNPs na região promotora do gene *5-HTT* (*5-HTTLPR* – gene do transportador de serotonina/5-HT), o qual está relacionado com uma menor ação da 5-HT, em indivíduos com ou sem TCAP, observaram maior frequência do genótipo *LL* e do alelo *L* para o polimorfismo no gene *5HTTLPR* em indivíduos com TCAP (n = 77), em relação aos indivíduos sem TCAP (n = 61).

Outro exemplo é o gene *DRD2* (receptor de dopamina D2), que tem localização citogenética no cromossomo humano 11q23.2 e codifica o receptor de dopamina do tipo D2 (NCBI, 2021). Esse receptor está localizado na membrana pré-sináptica dos neurônios dopaminérgicos e tem como função a modulação da liberação de dopamina na fenda sináptica no sistema de recompensa das vias dopaminérgicas (MISHRA et al. 2018). O SNP *rs1800497* está associado a distúrbios como a compulsão alimentar (PALACIOS et al. 2018), sendo que Davis et al. (2012) mostraram em uma casuística de 79 indivíduos com obesidade e TCAP, maior frequência dos genótipos homozigotos *A2/A2* do polimorfismo *rs1800497* e *T/T* do polimorfismo *rs6277* para o gene *DRD2* (envolvidos com menor ação do *DRD2*), quando comparado ao grupo de 152 indivíduos com obesidade sem TCAP. Isso porque, a presença de uma ou duas cópias deste polimorfismo está relacionado com a redução da densidade de receptores D2 nas áreas mesolímbicas do sistema de recompensa, sugerindo que pacientes com redução desse receptor regulador tendem a apresentar comportamentos que estimulem a liberação de dopamina (RITCHIE; NOBLE, 2013), como no uso de drogas de abuso (SPELLICY et al., 2014), e compulsão alimentar (BAIK, 2013).

Outro gene de interesse é o gene *BDNF* (*Brain-derived neurotrophic factor*), localizado citogeneticamente também no cromossomo humano 11p14.1. Esse gene está relacionado com a produção de uma neurotrofina, proteína que promove a sobrevivência das células nervosas, bem como crescimento e maturação dos neurônios, portanto,

relacionado com aprendizagem e memória (NCBI, 2021). Ele está presente em várias áreas cerebrais, principalmente no hipocampo, córtex e hipotálamo (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2004).

O gene *BDNF* também desempenha um papel importante na regulação do peso e do apetite. Isso porque, o *BDNF* estimula a liberação de hormônios como a somatostatina, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e hormônio liberador de corticotrofinas (CRH) no hipotálamo. Esses hormônios estão ligados a regulação do apetite e da saciedade (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2004), sendo que refeições ricas em gorduras podem diminuir as concentrações da neurotrofina em até 28% (SINGH et al., 2014). Em oposição, o exercício físico está relacionado com o aumento da expressão desse gene (RASMUSSEN et al., 2009).

A presença de polimorfismos nesse *locus* genético pode prejudicar a produção dessa neurotrofina (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2004), sendo que a presença do SNP *rs6265* foi associada ao aumento do IMC em experimento realizado com 704 caucasianos (SUSTAR et al., 2016). Outros SNPs presentes nesse gene, como *rs925946*, *rs10501087* e *rs988712*, também podem estar relacionados com determinantes genéticos para o sobrepeso e obesidade (AKBARIAN et al., 2018). Um estudo de coorte em mulheres com obesidade identificou maior associação entre o alelo *66met* do gene *BNDF* (gene do fator neurotrófico derivado do cérebro) com o TCAP (BECKERS et al., 2008), e uma maior frequência e episódios mais graves de compulsão alimentar naquelas portadoras do polimorfismo *196G/A* (val66met) para o gene *BNDF* (MONTELEONE et al., 2006b), sugerindo assim, uma relação desses SNPs com o TCAP.

Um gene que apresenta diversos SNPs, os quais estão sendo associados à obesidade (XU et al., 2009) é o gene *OPRM1*, que codifica o receptor μ-opioide (MOR), localizado citogeneticamente na posição 6q25.2, do cromossomo humano (NIH, 2021). Esse receptor, localizado no NAc, faz parte do sistema opióide endógeno, que está relacionado com as vias de recompensa. São receptores localizados na membrana plasmática de células nervosas e ao se ligarem aos opioides, que são neurotransmissores do grupo das catecolaminas presentes nas vias mesolímbicas e mesocorticais relacionados com o sistema de recompensa (RESSLER; NEMEROFFI, 2001), desencadeiam alterações químicas que geram sensações de prazer, efeitos analgésicos e liberação de dopamina (NIH, 2021; LATAPY; BEAULIEU, 2013),

Alterações genéticas no MOR estão associadas à adição por drogas de abuso como cocaína, heroína (CLARKE et al., 2013) e etanol (KAY et al., 2012). Além disso, estudos mostram que há uma similaridade entre as vias ativadas no abuso de substâncias e as vias da compulsão alimentar (CARLIER et al., 2015). Nesse sentido, na obesidade, a desregulação desses mecanismos pode ter relação com o consumo excessivo de alimentos palatáveis e a sensibilização do sistema de recompensa (VOLKOW et al., 2013). Logo, alimentos processadas, ricos em gorduras e açúcares, podem ativar o sistema de recompensa cerebral (VOLKOW et al., 2008) e causar problemas de autorregulação (MICHAELIDES et al., 2012). A sensação agradável de comer leva a ativação do sistema opioide endógeno, por meio da ligação do MOR aos opioides (SMITH; BERRIDGE, 2007), afetando três componentes psicológicos: o "*liking*" ou gostar de ingerir determinado(s) alimento(s), que envolve uma sensação hedônica; o "*wanting*" ou querer ingerir; e o "*learning*" ou aprender a ingerir determinado(s) alimento(s) com o objetivo de obtenção de sensações prazerosas (BERRIDGE; ROBINSON; ALDRIDGE, 2009). Além disso, a administração de agonistas opioides no núcleo *accumbens* induz a compulsão alimentar em cobaias por alimentos gordurosos, provavelmente aumentando as propriedades hedônicas desse substrato (WILL; FRANZBLAU; KELLY, 2004).

Vários são os SNPs localizados no gene *OPRM1* que podem estar relacionados com a obesidade. Estudos realizados em pacientes com obesidade investigaram diversos polimorfismos que podem estar relacionados com o aumento da ingesta calórica (XU et al., 2009; DAVIS et al., 2005). A literatura mostra resultados conflitantes em relação ao papel dos polimorfismos quanto a influência ou proteção para obesidade ou TCAP. Nesse caso, alguns estudos mostram uma possível proteção de alguns SNPs para essas doenças, como *rs495491* (DAVIS et al., 2005), *rs2281617* (HAGHIGHI et al., 2014) e *rs1799971 (A118G)* (XU et al., 2009). Por outro lado, outros SNPs parecem influenciar no desenvolvimento da obesidade e do TCAP em algumas casuísticas, incluindo *rs514980*, *rs7773995* (XU et al., 2009) e *rs1799971* (DAVIS et al., 2005)

O SNP *rs1799971* (também descrito como *A118G*), localizado no éxon 1 do gene *OPRM1* no cromossomo humano 6q25.2 (NCBI, 2021), tem sido alvo de diversos estudos relacionados à adição e a obesidade (DEB et al., 2010). Em humanos, esse polimorfismo mostrou-se associado a dependência de opioides, sendo este um fator de risco para a dependência química (HAERIAN; HAERIAN, 2013) como heroína (TAN et al., 2003), etilismo (FILLBEY et al., 2008) e risco maior de recaída em dependentes de etanol

(BACH et al., 2015). Tal polimorfismo mostrou-se mais frequente em caucasianos do que em outros grupos étnicos (LLONET et al., 2011).

Já no contexto da obesidade, indivíduos com o genótipo polimórfico *G/G* reportaram maior preferência por doces e por alimentos ricos em gorduras, além de terem apresentado IMC acima do normal. Contudo, para os pacientes heterozigotos, essa preferência não ficou evidente (DAVIS et al., 2005). Além disso, a frequência do alelo *G* do polimorfismo *A118G* mostrou-se maior em grupos de pacientes com obesidade e TCAP se comparada a indivíduos sem obesidade e TCAP (DAVIS et al., 2009). Indivíduos com TCAP tendem a ter uma alimentação com caráter mais hedônico, extrapolando as necessidades fisiológicas (DAVIS et al., 2008). Assim, o alelo *G* está relacionado a uma resposta exagerada da via do opioide endógeno e a sensação hedônica ao comer. Ainda, outro estudo revelou que indivíduos com obesidade e TCAP (n = 66) apresentavam maior prevalência do alelo *G* do polimorfismo *rs1799971* para o gene *OPRM1* (gene do receptor de opioides μ), em relação aos indivíduos com obesidade sem TCAP (n = 70) (DAVIS et al., 2009).

Além disso, estudos indicam que pode haver uma correlação entre o polimorfismo *A118G* e outros SNPs como o encontrado no alelo *Taql*-A1 do receptor de dopamina D2 (DRD2), também relacionado com as vias dopaminérgicas e sensação de prazer, levando a obesidade grave (CARPENTER et al., 2013). Contudo, outros estudos negam ter encontrado tal correlação (HARDMAN et al., 2014).

Um outro regulador da neurotransmissão dopaminérgica é a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), que catalisa a degradação da dopamina, principalmente em regiões pré-frontais do encéfalo (FALLGATTER; LESCH, 2007). Variantes genéticas no gene *COMT*, como o polimorfismo *COMT Val (108/158) Met*, foi associado a redução de aproximadamente 40% em sua atividade enzimática (CHEN et al., 2004) e ao TCAP (LEEHR et al., 2016).

Independente da estratégia utilizada no tratamento da obesidade, os resultados são altamente variáveis entre os indivíduos (BROLIN, 2002; WADDEN; BUTRYN; BYRNE, 2004; VAN HOUT; VERSCHURE; VAN HECK, 2005; CHRISTOU; LOOK; MACLEAN, 2006; GLOY et al., 2013). A variação genética pode explicar a variedade de respostas fisiológicas existentes entre os indivíduos em mesmas condições ambientais, em relação à perda ou ganho de peso e a presença ou não de TCAP (BULIK; SULLIVAN; KENDLER, 2003; MITCHELL et al., 2010; DOUGKAS et al., 2013). Além disso, com

o surgimento das novas ciências nutricionais, nutrigenética e nutrigenômica, e das tecnologias “ômicas”, que por meio do uso de ferramentas de análises moleculares, é possível elucidar as interações gene-dieta, identificar diversos polimorfismos genéticos e a influência dos genótipos na resposta aos diferentes tratamentos para a perda de peso (FENECH, 2008; PANAGIOTOU; NIELSEN, 2009; KIM et al., 2011).

Nesse contexto, sabendo que a literatura aponta maior frequência de determinados SNPs associados ao TCAP em pacientes com obesidade, é de fundamental importância aprofundar as análises envolvendo essas variantes genéticas, com a finalidade de contribuir para um melhor entendimento da influência desses SNPs, os quais podem estar relacionados com o desenvolvimento tanto do TCAP, das comorbidades associadas à obesidade, assim como com as respostas aos tratamentos e, desse modo, proporcionar intervenções/manuseio personalizado dessas doenças.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar a influência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes associados à obesidade e ao TCAP nas alterações antropométricas, de composição corporal e bioquímicas no pré-operatório e no pós-operatório, e a presença de sintomas de depressão e ansiedade no pré-operatório, de indivíduos com obesidade, submetidos ao *bypass* gástrico que apresentaram recidiva de peso após o procedimento.

2.2. Objetivos específicos

1 – Avaliar a influência dos polimorfismos *rs6265* (*BDNF*), *rs1800497*(*DRD2)*, *rs1799971* (*OPRM1)* e *rs4680* (*COMT)* em indivíduos com obesidade que apresentam ou não o TCAP;

2 – Identificar os indivíduos com TCAP antes da cirurgia e a presença de sintomas de depressão e ansiedade no pré-operatório;

3 – Avaliar as modificações no estado nutricional por meio de medidas antropométricas e de composição corporal nos períodos de 24 e 60 meses após o procedimento, em indivíduos com e sem TCAP no pré-operatório;

4 – Avaliar as alterações na glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos nos respectivos períodos citados, em indivíduos diagnosticados com e sem TCAP no pré-operatório;

5 – Avaliar a relação dos SNPs de genes associados à obesidade e ao TCAP, com as diferentes respostas ao tratamento cirúrgico, considerando as alterações antropométricas, de composição corporal e bioquímicas no pré-operatório e no pós-operatório, além da presença de sintomas de depressão e ansiedade no pré-operatório.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Considerações gerais e casuística

Trata-se de um estudo longitudinal com uma etapa retrospectiva e outra transversal. Foram avaliados indivíduos com obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m^2), submetidos à cirurgia bariátrica do tipo *bypass* gástrico, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) e no Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, com idade entre 18 e 65 anos, de etnia miscigenada (NONINO et al., 2021), de ambos os sexos, que apresentaram recidiva maior que 10% do total de peso perdido após o *bypass* gástrico.

3.2. Amostra e aspectos éticos, critérios de inclusão e exclusão

3.2.1. Amostra e aspectos éticos

Os indivíduos foram acompanhados pelo Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) e do Hospital de Base (HB) de São José do Rio Preto, e foram distribuídos em dois grupos de acordo com o diagnóstico no pré-operatório: Grupo 1 (com TCAP) - pacientes com obesidade e TCAP; Grupo 2 (sem TCAP) - pacientes com obesidade e sem TCAP.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo com processo nº 14375/2018 (Anexo A) e pelo CEP da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 65678117.7.0000.5415 (Anexo B). Todos os indivíduos foram esclarecidos a respeito do protocolo da pesquisa, sendo incluídos somente os que estiveram de acordo com a sua realização, de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice A). Todas as recomendações para a pesquisa que envolve seres humanos foram atendidas em consonância com a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3.2.2. Critérios de inclusão

Foram considerados critérios de inclusão pacientes com idade entre 18 e 65 anos; que foram submetidos ao procedimento cirúrgico pela técnica *bypass* gástrico e com recidiva de peso maior que 10% do total de peso perdido, após a cirurgia.

3.2.3. Critérios de não inclusão

Foram considerados critérios de não inclusão pacientes menores de 18 anos ou maiores de 65 anos; etilistas crônicos ou usuários de drogas; com histórico de neoplasia recente; submetidos a outra técnica cirúrgica; reoperados; pacientes com complicações pós-operatórias imediatas ou tardias; e que não apresentaram recidiva de peso maior que 10% do total de peso perdido no pós-operatório do *bypass* gástrico.

3.2.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que engravidaram ou perderam o seguimento com a equipe durante o período do estudo.

3.3. Delineamento experimental

Na etapa retrospectiva foi realizada a análise dos prontuários médicos (de papel ou eletrônicos) encontrados no prontuário eletrônico e no Arquivo de Serviço Médico do HCFMRP-USP e do HB-FAMERP. Por meio dessa análise, houve a seleção dos indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão e foram coletados:

1 - Avaliação nutricional: antropometria (peso, estatura, IMC e circunferência abdominal) e análise da composição corporal (massa magra – kg e %, massa gorda – kg e %) dos períodos pré-operatório e pós-operatório ao longo de cinco anos;

2 – Exames bioquímicos (glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos) dos períodos pré-operatório e pós-operatório ao longo de cinco anos;

3 – Resultado da análise pré-operatória da presença de TCAP. O rastreio desse transtorno foi por meio de entrevista, de acordo com os critérios do DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), e aplicação da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) – *"Binge Eating Scale (BES)"*, proposta por Gormally et al. (1982), traduzida e adaptada para o português por Freitas et al. (2001). A ECAP é considerada um rastreador válido de TCAP para candidatos para a cirurgia bariátrica (GRUPSKI et al., 2013);

4 – Resultado da análise pré-operatória de sintomas de depressão e ansiedade. O rastreio desses sintomas foi por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI) (GORESTEIN; ANDRADE, 1998) e do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (CUNHA, 2001).

Na etapa transversal, os indivíduos selecionados foram convidados para participarem da pesquisa. Após o aceite foram instruídos quanto aos procedimentos da pesquisa e agendados para avaliação em um único momento.

Todos os indivíduos foram submetidos aos seguintes procedimentos:

1 - Avaliação nutricional: antropometria (peso, estatura, IMC e circunferência abdominal) e análise da composição corporal (massa magra – kg e %, massa gorda – kg e %);

2 - Coleta de sangue periférico por um profissional especializado para análise genética (SNPs) e bioquímica (glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos);

Os procedimentos de coleta de dados da etapa transversal foram realizados na Unidade Metabólica do HCFMRP-USP e no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do HB-FAMERP. As amostras de sangue foram coletadas pelo Serviço de Enfermagem das Unidades.

3.4. Características fenotípicas

3.4.1. Avaliação nutricional

3.4.1.1. Antropometria e composição corporal

As coletas das medidas antropométricas altura (A), peso corporal (P) e índice de massa corporal (IMC), foram realizadas em três momentos específicos para os grupos com TCAP e sem TCAP: antes da cirurgia (P1); dois anos após a cirurgia (P2), e 5 anos após a cirurgia (P3).

Para avaliação antropométrica foram utilizados os indicadores: peso, estatura, IMC, circunferência abdominal e recidiva de peso (em %). Os pacientes foram pesados em balança digital da marca Filizola® do tipo plataforma, com capacidade para 300 kg e precisão de 0,2 kg. Para aferição da estatura foi utilizada haste vertical com graduação de 0,5 cm. O IMC foi obtido utilizando-se a fórmula $IMC = P/A^2$, para os três períodos de pesagem (P1, P2 e P3); para cálculo da porcentagem da recidiva de peso (R), a fórmula $R = 100 \times (P3 – P2) / (P1 – P2)$; para cálculo do peso ideal (Pi), ou seja, $IMC = 25\ kg/m^2$, $Pi = 25 \times A^2$; para calcular o excesso de peso atual (Pe), a fórmula $Pe = P3 – Pi$. A medida da circunferência abdominal foi obtida por meio da passagem de uma fita métrica inextensível, com graduação de 0,1 mm, na maior circunferência entre a última costela e a crista ilíaca. Foram utilizados como referências os valores estipulados pela OMS: ≤ 80

cm para mulheres e ≤ 94 cm para homens (BJORNTORP et al., 2000 in *WHO Technical Report Series*).

Para análise da composição corporal foi utilizado o aparelho de Bioimpedância Elétrica, modelo Quantum BIA 101 Q – RJL System. O exame foi realizado após doze horas de jejum, com a bexiga urinária vazia e com o paciente deitado com as pernas afastadas e braços em paralelo, afastados do corpo. De acordo com a descrição técnica, dois eletrodos adesivos foram colocados na mão (um na superfície dorsal do punho direito entre os ossos ulnar e rádio e outro no terceiro metacarpo) e dois no pé (um na superfície anterior do tornozelo direito, entre as porções proeminentes dos ossos e outro na superfície dorsal do terceiro metacarpo), do indivíduo. Uma corrente elétrica de baixa amplitude (entre 500 e 800 A) e com frequência de 50 kHz foi aplicada nos eletrodos distais da mão e do pé. Os valores de resistência e reatância foram colocados em fórmulas especiais para análise da composição corporal de obesos, obtendo-se assim, os valores de massa magra (MM). Para obtenção dos valores de gordura corporal (MG), foi subtraída a quantidade de MM (kg) do peso total (kg).

3.4.2. Coleta das amostras de sangue

Foram coletados 8 ml de sangue, sendo 4 ml para a genotipagem e 4 ml para as análises bioquímicas. O sangue destinado para a genotipagem foi coletado em tubos com EDTA, e o destinado para as análises bioquímicas em tubos com heparina. A coleta de sangue tem risco mínimo (Categoria 2; 45 CFR 46.110). Todas as amostras de sangue foram coletadas no período da manhã e codificadas no momento da coleta.

3.4.3. Indicadores bioquímicos

Os métodos de dosagem, os valores de referência de normalidade e os valores utilizados para os cálculos de inadequação dos indicadores bioquímicos são padronizados pelos serviços do HCFMRP-USP e do HB-FAMERP (os quais seguem os mesmos protocolos) e podem ser visualizados no Quadro 3.

Quadro 3. Valores de referência e valores utilizados para o cálculo de inadequação dos indicadores bioquímicos avaliados no presente estudo		
Exame	*Valor de referência*	*Valor de inadequação*
Glicemia (mg/dL)	70 a 100	> 100
Colesterol (mg/dL)	< 200	> 200
HDLc (mg/dL)	> 35	< 35
LDLc (mg/dL)	< 130	> 130
Triglicérides (mg/dL)	< 150	> 150

3.4.4. Avaliação pré-operatória do Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), Depressão e Ansiedade

3.4.4.1. Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)

A ECAP (Apêndices B) é um questionário autoaplicável, desenvolvida por Gormally et al. (1982), traduzida e adaptada para o português por Freitas et al. (2001), e é considerada um rastreador válido de TCAP para candidatos para a cirurgia bariátrica (GRUPSKI et al., 2013). É constituída por uma lista de 16 itens e 62 afirmativas, das quais o indivíduo deve selecionar a que o melhor representa em cada item. Cada afirmativa corresponde a uma pontuação de 0 a 3 e abrange desde a ausência (“0”) até a gravidade máxima (“3”) da compulsão alimentar periódica (FREITAS et al., 2001). A grade de correção da pontuação da ECA (Apêndice C) foi utilizada para a distribuição dos pacientes nos grupos estudados (com TCAP e sem TCAP) de acordo com a pontuação total no questionário. Pacientes com pontuação ≤17 foram alocados em sem TCAP e pacientes com pontuação >17 pontos foram alocados em com TCAP.

3.4.4.2. Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI (Apêndice D) é uma escala de autorrelato de 21 itens desenvolvida por Beck et al. (1961), traduzida e adaptada para o português por Gorestein e Andrade (1998). Os itens da escala são avaliados de 0 a 3, em ordem crescente de gravidade dos sintomas de depressão segundo quatro níveis: mínimo, leve, moderado e grave, sendo que as pontuações dos itens são somadas e a pontuação total pode variar de 0 a 63. A intensidade dos sintomas é analisada pelo escore total e a classificação da depressão é de acordo com

a faixa de pontuação, sendo de 0 a 11 pontos: mínimo; de 12 a 19 pontos: leve; de 20 a 35 pontos: moderado; e de 36 a 63 pontos: grave.

3.4.4.3. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

A ansiedade foi mensurada por meio do BAI (Apêndice E) de autoavaliação de 21 itens (Beck et al., 1988). Os itens foram avaliados pelos indivíduos em uma escala de quatro pontos que refletem: 1 - levemente, 2 - não me incomodou muito, 3 - moderadamente: foi muito desagradável, mas pude suportar e 4 - gravemente: difícil de suportar. Cada item foi pontuado de 0 a 3 de acordo com a gravidade dos sintomas de ansiedade. As pontuações dos itens foram somadas e a pontuação total (0 a 63) se correlaciona com o nível de ansiedade, que pode ser nível mínimo, escores de 0 a 10; nível leve, escores de 11 a 19; nível moderado, escores de 20 a 30; e nível grave, escores de 31 e 63 (CUNHA, 2001).

3.5. Genotipagem

3.5.1. Extração do DNA

A extração do DNA a partir da amostra de sangue periférico foi realizada com kit GE Healthcare (*Illustra blood genomic Prep Mini Spin kit*), segundo as orientações do fornecedor, com utilização de 200µL do material extraído. Posteriormente, o DNA foi eluído em água e a concentração ajustada para 50µg/µL, com auxílio do espectrofotômetro Qubit 2.0 (Invitrogen®). Após essa análise, foram armazenadas à -80°C em alíquotas, visando estabilidade e preservação do DNA, dessa forma, evitando a degradação do material.

3.5.2. Determinação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)

A genotipagem do DNA para análise do SNP *rs1800497* do gene *DRD2*, do SNP *rs6265* do gene *BDNF*, do SNP *rs1799971* do gene *OPRM1*, e do SNP *rs4680* do gene *COMT* (Quadro 4), foram realizadas por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), utilizando o equipamento 7500 Fast – Applied Biosystems®. A genotipagem foi feita utilizando-se o kit TaqMan Pre-Designed SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA), seguindo as normas do fabricante.

Quadro 4. Sondas Taqman para análise dos polimorfismos avaliados	
Gene	Sonda
DRD2	C___7486676_10
BDNF	C__11592758_10
OPRM1	C___8950074_1_
COMT	C__25746809_50

As reações foram realizadas em placas de 96 wells (*Applied Biosystems*).

3.6. Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, a estatística descritiva foi composta por valores de média e desvio-padrão. Análise com test t com post hoc de Mann Whitney foi aplicada para verificar diferenças entre os grupos. Análise de variância (ANOVA) e teste de comparações múltiplas de Tukey foram utilizados para verificar diferenças entre dados antropométricos, de composição corporal e indicadores bioquímicos nos diferentes períodos. O *odds ratio* foi calculado para verificar a razão de chance para transtorno de compulsão alimentar periódico nos pacientes selecionados. Análises de correlação entre as variáveis genéticas, bioquímicas, antropométricas e de depressão e ansiedade, foram realizadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. As frequências alélicas e genotípicas, frequência dos tipos de depressão e ansiedade, e frequência de inadequação dos indicadores bioquímicos, foram analisadas pelos testes Qui-quadrado ou teste de Fisher. Foi realizado o cálculo o equilíbrio de Hardy-Weinberg, que avalia se as frequências de alelos e genótipos permanecerão constantes de uma geração para a próxima geração, em uma população, na ausência de fatores perturbadores. A significância estatística (p-valor) foi estabelecida em $p<0,05$. As análises foram realizadas no software *Statistical Package for Social Science* (SPSS versão 20.0 [Inc. Chicago. IL]) e os gráficos foram criados no software *GraphPad Prism* versão 9.2.0.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra, parâmetros antropométricos e de composição corporal

Na Tabela 1 é apresentada a caracterização inicial da amostra analisada, em relação aos dados sociodemográficos, ao diagnóstico pré-operatório de TCAP, dados antropométricos e de composição corporal nos três períodos de análise (P1: pré-operatório; P2: dois anos de pós-operatório e P3: cinco anos de pós-operatório). Foram avaliados 177 pacientes com obesidade que realizaram o *bypass* gástrico e que apresentaram recidiva de peso maior que 10%. Foi observada maior prevalência do sexo feminino (85,3%; p<0,0001), 53,1% foram diagnosticados com TCAP no pré-operatório e 46,9% sem TCAP antes da cirurgia, sem diferença entre os grupos (p=0,242). Com relação ao peso e IMC, notou-se significante redução dessas variáveis quando comparados os períodos P1 e P2 (p<0,01), que foram seguidas de estabilização em P3 (p>0,05), e recidiva de 24,17% de peso nesse período.

Em relação à circunferência abdominal das pacientes do sexo feminino, foi observada redução significativa (p=0,0002) desse parâmetro entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p=0,856). Resultados similares foram identificados para os pacientes do sexo masculino, que apresentaram redução significativa (p=0,0001) da circunferência abdominal entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p=0,364).

Em relação à análise de composição corporal dos pacientes, foi identificada redução significativa na massa magra, em quilogramas, entre P1 e P2 (p=0,0003), que foi seguida de manutenção até P3 (p>0,999). Por outro lado, foi observado aumento significativo no percentual de massa magra entre P1 e P2 (p=0,0001), mas sem alteração entre P2 e P3 (p>0,999). Além disso, foi observada redução significativa na massa gorda, em quilogramas e em percentual, entre P1 e P2 (p<0,0001 e p=0,001, respectivamente), seguidos de estabilização até P3 (p=678 e p=954, respectivamente).

Tabela 1. Caracterização inicial da amostra: dados sociodemográficos, presença ou não do Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório, antropometria e composição corporal nos três períodos analisados

Variáveis	**N = 177**		**Valor de p**
Sexo	**n**	**%**	
Feminino (F)	151	85,3	<0,0001
Masculino (M)	26	14,7	
Com TCAP	94	53,1	0,242
Sem TCAP	83	46,9	

	N = 177		
Variáveis	**P1**	**P2**	**P3**
	M±DP	**M±DP**	**M±DP**
Idade (anos)	41,16±10,11	-	-
Peso (kg)	132,9±25,1	84,99±17,54*	93,41±18,64
Altura (m)	1,63±0,09	-	-
IMC (kg/m²)	49,23±7,76	31,35±5,91*	35,02±6,79
Peso ideal (kg)	66,68±7,01	-	-
Excesso de peso (kg)	27,73±17,14	-	-
Recidiva (%)	-	-	24,17±24,68
CA-F (cm)	139,4±18,1	106,5±13,72*	104,6±14,16
CA-M (cm)	156,2±13,13	107,0±9,84*	119,4±9,68
MM (kg)	68,57±15,75	55,51±10,39*	54,4±9,94
MM (%)	51,62±7,5	67,65±10,24*	66,1±11,2
MG (kg)	69,35±17,13	28,97±13,86*	31,68±13,49
MG (%)	49,4±8,5	31,94±9,13*	34,98±8,95

Teste t; ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; *p<0,05 em relação ao período anterior (valores descritos no texto); M = média; DP = desvio padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; CA = Circunferência Abdominal; MM = Massa magra; MG = Massa Gorda; N e n = número de pacientes; F = Feminino; M = Masculino.

A Tabela 2 apresenta os dados sociodemográficos, antropometria e composição corporal dos pacientes com obesidade (N=177) que realizaram cirurgia bariátrica e apresentaram recidiva de peso >10% no período pós-operatório e foram distribuídos em grupos com TCAP (N=94) e sem TCAP (N=83). A análise demonstrou que os grupos com e sem TCAP não diferiram entre si para todas as variáveis avaliadas (p>0,05). O sexo feminino prevaleceu em ambos os grupos (89% e 81% para os grupos com e sem TCAP, respectivamente), sem diferença estatisticamente significante entre eles (p=0,136). A média de idade não diferiu os grupos, sendo de 41,0±9,6 anos para o grupo com TCAP e 41,2±10,5 anos para aqueles sem o transtorno (p=0,901). Com relação ao peso e IMC, notou-se significante redução dessas variáveis quando comparados os períodos P1 e P2, para ambos os grupos (p<0,01). Por outro lado, a porcentagem de recidiva de peso para o grupo com TCAP foi de 22,02% e de 25,93% para o grupo sem o transtorno (p=0,471).

Não houve diferença estatisticamente significante na comparação do peso para os grupos com e sem TCAP em P1 (p=0,737), P2 (p=0,336) e P3 (p=0,636). O mesmo ocorreu para o IMC, mostrando que os grupos eram homogêneos para esses indicadores.

Para os indivíduos com TCAP do sexo feminino, foi observada redução significativa (p=0,012) da circunferência abdominal entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p=0,576). Resultados similares foram identificados para os pacientes com TCAP do sexo masculino, que apresentaram redução significativa (p<0,001) da circunferência abdominal entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p=0,857). Não foi identificada diferença significativa entre as médias de circunferência abdominal em relação ao sexo, nos três períodos de análise (p=0,997; p>0,999 e p=0,350).

Em adição, para os indivíduos sem TCAP do sexo feminino, foi observada redução significativa (p=0,0003) da circunferência abdominal entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p=0,769). Resultados similares foram identificados para os pacientes sem TCAP do sexo masculino, que apresentaram redução significativa (p=0,002) da circunferência abdominal entre P1 e P2, seguida de manutenção até P3 (p>0,999). Não foi identificada diferença significativa entre as médias de circunferência abdominal em relação ao sexo, nos três períodos de análise (p=0,208; p>0,999 e p>0,999).

Em relação a influência do TCAP na evolução da medida de circunferência abdominal do pré-operatório e ao longo do pós-operatório dos indivíduos do sexo feminino, não foi identificada diferença significativa entre os grupos nos três períodos de

análise (p>0,999; p=946 e p>0,999). Resultados similares foram identificados para os indivíduos com ou sem TCAP do sexo masculino, onde não foi identificada diferença significativa nos valores médios de circunferência abdominal entre os grupos nos três períodos de análise (p>0,999; p=985 e p>0,999).

A Tabela 2 mostra que ambos os grupos apresentaram redução da massa magra, em quilogramas, entre P1 e P2 (grupo TCAP: p=0,012; grupo sem TCAP: p=0,0001), seguidos de estabilização até P3 (grupo TCAP: p=0,999; grupo sem TCAP: p>0,999). Por outro lado, em P2 foi observado um aumento do percentual de massa magra em ambos os grupos (grupo TCAP: p<0,0001; grupo sem TCAP: p=0,029), seguido de estabilização até P3 (grupo TCAP: p>0,999; grupo sem TCAP: p>0,999). Não foi identificada diferença significativa na massa magra em quilogramas e em percentual entre os grupos com e sem TCAP, em todos os períodos de avaliação (pré-operatório: p>0,999 e p>0,999; dois anos de pós-operatório: p>0,999 e p=0,999; cinco anos de pós-operatório: p=0,4605 e p>0,999). Em adição, foi identificado que ambos os grupos apresentaram redução da massa gorda em quilogramas e em percentual entre P1 e P2 (grupo TCAP: p=0,001 e p<0,0001; grupo sem TCAP: p<0,0001 e p=0,045), seguidos de estabilização até P3 (grupo TCAP: p=0,626 e p=0,998; grupo sem TCAP: p>0,999 e p=0,979). Não foi identificada diferença significativa na massa gorda em quilogramas e em percentual entre os grupos com e sem TCAP, em todos os períodos avaliados (pré-operatório: p>0,999 e p=0,904; dois anos de pós-operatório: p=0,910 e p=0,982; cinco anos de pós-operatório: p=0,998 e p>0,999).

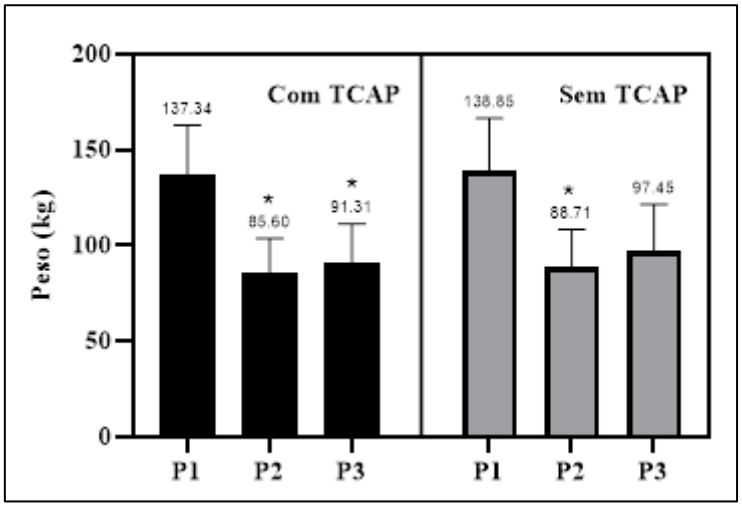
Tabela 2. Dados sociodemográficos, antropometria e composição corporal de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico

Variáveis	**Com TCAP**			**Sem TCAP**			**Valor *p***
	N = 94			**N = 83**			
Sexo	**n**	**%**		**n**	**%**		
Feminino (F)	84	89		67	81		0,136
Masculino (M)	10	11		16	19		
	P1 (a)	**P2 (b)**	**P3 (c)**	**P1 (d)**	**P2 (e)**	**P3 (f)**	
	M±DP	**M±DP**	**M±DP**	**M±DP**	**M±DP**	**M±DP**	**axd e cxf**
Idade (anos)	41,02±9,65	-	-	41,30±10,57	-	-	0,901
Peso (kg)	133,4±22,94	83,49±15,45*	92,57±16,52	132,4±27,26	86,48±19,62*	94,24±20,75	#
Altura (m)	1,63±0,08	-	-	1,63±0,08	-	-	0,716
IMC (kg/m²)	49,41±7,32	31,00±5,54*	34,64±5,86	49,05±8,20	31,69±6,28*	35,40±7,71	#
Peso ideal (kg)	66,22±6,79	-	-	67,13±7,22	-	-	0,732
Excesso de peso (kg)	26,15±15,07	-	-	29,31±19,21	-	-	0,426
Recidiva (%)	-	-	22,02±15,22	-	-	25,93±34,14	0,471
CA-F (cm)	137,6±26,98	101,5±12,35*	107,1±10,75	141,1±15,08	111,5±13,12*	102,0±17,56	#
CA-M (cm)	156,5±10,28	102,4±6,47*	119,7±9,47	155,9±15,98	111,6±13,21*	119,0±9,89	
MM (kg)	66,93±16,42	55,38±10,92*	56,62±13,01	70,21±15,08	55,63±9,86*	52,2±6,87	
MM (%)	51,14±8,1	67,74±10,2*	65,51±4,61	52,1±6,88	67,55±10,27*	66,63±13,1	
MG (kg)	70,84±18,86	31,59±14,67*	35,87±12,38	67,85±15,39	26,34±13,04*	27,48±14,6	
MG (%)	51,14±8,99	33,31±7,63*	36,59±4,79	47,58±7,99	30,56±10,63*	33,37±13,1	

Teste t; ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; *p<0,05 em relação ao período anterior; a = Quando comparado com P1 com TCAP; b = Quando comparado com P2 com TCAP; c = Quando comparado com P3 com TCAP; d = Quando comparado com P1 sem TCAP; e = Quando comparado com P2 com TCAP; f = Quando comparado com P3 sem TCAP; M = média; DP = desvio padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; CA = Circunferência Abdominal; MM = Massa magra; MG = Massa Gorda; N e n = número de pacientes; F = Feminino; M = Masculino; # = valores descritos no texto.

Na Figura 5 é apresentada a evolução da média de peso ao longo de cinco anos dos pacientes com TCAP (n=61) ou sem TCAP (n=57) avaliados no HCFMRP, e pode-se observar que os pacientes com TCAP apresentaram perda significativa de peso em P2 (p<0,0001), em relação a P1. Após esse período, foi observado aumento de peso em P3 (p=0,003), em relação a P2. Em adição, foi observado que os pacientes sem TCAP apresentaram perda significativa de peso em P2 (p<0,0001), em relação ao pré-operatório. Por outro lado, foi identificada estabilização no peso médio entre P2 e P3 nesses pacientes (p=387).

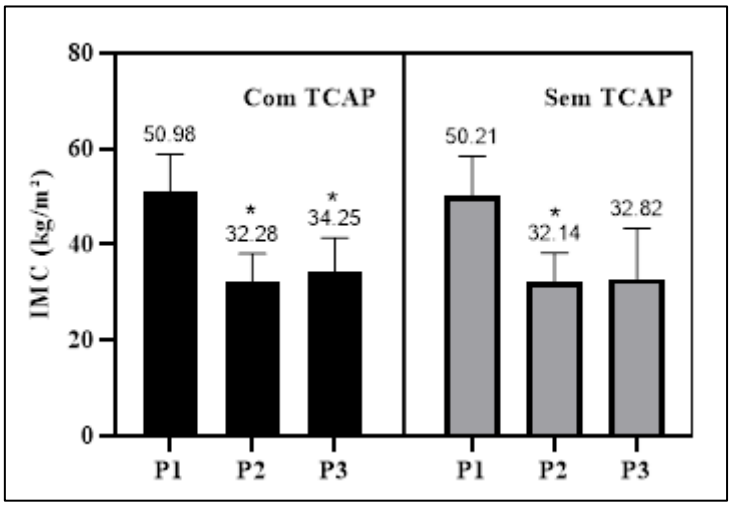
Figura 5. Evolução do peso de pacientes com ou sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) submetidos ao *bypass* gástrico ao longo de cinco anos



Legenda: ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey; *p<0,05 em relação ao período anterior; Com TCAP: N=61; Sem TCAP: N=57; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório.

Na figura 6 é apresentada a evolução da média do IMC ao longo de cinco anos dos pacientes com ou sem TCAP avaliados no HCFMRP, e pode-se observar que os pacientes com TCAP apresentaram redução significativa do IMC entre P1 e P2 (p<0,0001). Após esse período, foi observada uma estabilização ao longo de três anos, seguida de aumento do IMC entre P2 e P3 (p=0,013). Por outro lado, foi observado que os pacientes sem TCAP apresentaram redução do IMC médio entre P1 e P2 (p<0,0001), seguida de estabilização nesse parâmetro em P3 (p>0,999).

Figura 6. Evolução do Índice de Massa Corporal (IMC) de pacientes com ou sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) submetidos ao *bypass* gástrico ao longo de cinco anos



Legenda: ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey; *p<0,05 em relação ao período anterior; Com TCAP: N=61; Sem TCAP: N=57; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório.

4.2. Indicadores bioquímicos

Na tabela 3 são apresentados os resultados dos indicadores bioquímicos dos indivíduos analisados. Em relação à glicemia, foi observado que os pacientes com TCAP não apresentaram diferença significativa entre os três períodos analisados (p=0,769 e p>0,999). Por outro lado, foi observada redução na glicemia entre P1 e P2 nos pacientes sem TCAP (p=0,023), seguida de manutenção nesse parâmetro até P3 (p=0,998). Além disso, não foi identificada diferença significativa na glicemia média entre os grupos, nos três períodos analisados (p>0,999; p>0,999 e p=0,139).

Foi observada redução nas concentrações plasmáticas médias de colesterol total em ambos os grupos, entre P1 e P2 (TCAP: p=0,001 e sem TCAP: p=0,009), seguida de estabilização, em ambos os grupos, até P3 (TCAP: p=0,911 e sem TCAP: p>0,999). Em adição, não foi identificada diferença significativa nesse indicador entre os grupos, nos três períodos analisados (p=0,999; p=0,982 e p=0,911).

Em relação às concentrações plasmáticas de LDL-colesterol, foi observada redução significativa entre P1 e P2 apenas no grupo com TCAP (p=0,0003; p=0,621), seguida de estabilização até P3 (p>0,999; p>0,999), sendo que os grupos não apresentaram diferença significativa em nenhuma fase (p=0,998; p>0,999; p>0,999). Por outro lado, ambos os grupos apresentaram aumento significativo nas concentrações plasmáticas de HDL-colesterol entre P1 e P2 (p<0,0001; p=0,009), seguido de manutenção até a terceira análise (p>0,999; p=0,279), sem apresentar diferença significativa entre si, em todos os períodos (p>0,999; p=0,509; p=0,997).

Em relação aos triglicérides, foi observada redução nas concentrações plasmáticas desse indicador em ambos os grupos, entre P1 e P2 (TCAP: p<0,0001 e sem TCAP: p=0,038), seguida de estabilização, em ambos os grupos, até P3 (TCAP: p=0,380 e sem TCAP: p=0,999). Não foi identificada diferença significativa nesse indicador entre os grupos, nos três períodos analisados (p>0,999; p=0,999 e p>0,999).

Tabela 3. Indicadores bioquímicos de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Grupos	Com TCAP			Sem TCAP		
	N = 61			N = 57		
Variáveis	P1 (a)	P2 (b)	P3 (c)	P1 (d)	P2 (e)	P3 (f)
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP
Glicemia (mg/dL)	99,42±32,71	83,65±8,5	84,13±6,69	102,2±30,11	81,76±12,28*	76,75±9,62
Colesterol Total (mg/dL)	186,0±42,02	161,9±28,69*	178,4±42,99	175,8±28,42	150,1±22,73*	150,6±13,83
LDL-colesterol (mg/dL)	117,1±34,72	91,15±25,05*	98,33±39,83	108,6±27,78	90,3±17,5	87,8±14,39
HDL-colesterol (mg/dL)	40,54±10,26	55,12±11,56*	57,22±12,74	39,39±7,85	47,1±7,15*	52,6±7,44
Triglicérides (mg/dL)	141,0±77,95	67,33±21,16*	79,46±31,79	145,4±68,47	80,06±36,34*	72,57±27,9

ANOVA e teste de comparações múltiplas de Tukey; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; *p<0,05 em relação ao período anterior; M = média; DP = desvio padrão; N = número de pacientes.

Na Tabela 4 são apresentadas as frequências de inadequações nos indicadores bioquímicos dos pacientes analisados, observadas nos três períodos de análise. Em relação à glicemia, foi observado que 40% dos pacientes com TCAP apresentaram inadequação (>100 mg/dL) nesse parâmetro em P1, enquanto 29,8% dos pacientes sem TCAP apresentaram inadequação nesse parâmetro em P1, mas sem diferença significativa entre os grupos (p=0,205). Além disso, foi observado que 8,2% dos pacientes com TCAP apresentaram inadequação na glicemia em P2, enquanto 1,8% dos pacientes sem TCAP apresentaram inadequação nesse parâmetro em P2, mas sem diferença significativa entre os grupos (p=0,111).

Em relação ao colesterol total, foi identificada maior frequência de inadequação (>200 mg/dL) nos pacientes com TCAP em P1 e em P3 (29,5%; p=0,022 e 8,2%; p=0,027, respectivamente), em relação aos pacientes sem TCAP (12,3% e 0,0%, respectivamente). Apesar de apenas o grupo com TCAP ter apresentado inadequação no colesterol total em P2, com frequência de 3,3%, não foi observada diferença significativa com o grupo sem TCAP (0,0%; p=0,168).

Ambos os grupos apresentaram frequências de inadequações similares para a LDL-colesterol (>130 mg/dL) nos três períodos analisados, sendo de 26,2% nos pacientes com TCAP e 26,3% nos pacientes sem TCAP em P1, e de 1,6% nos pacientes com TCAP em P2 e P3, sem diferença significativa entre os grupos, nos três períodos de análise

(p=0,992; p=0,332; p=0,332). Em adição, foram identificadas inadequações em HDL-colesterol e triglicérides nos pacientes com ou sem TCAP apenas em P1, mas sem diferença significativa entre os grupos (p=0,127; p=0,390, respectivamente).

Tabela 4. Frequência de inadequações nos indicadores bioquímicos de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Grupos	**Com TCAP**			**Sem TCAP**			
	N = 61			**N = 57**			
Variáveis	**P1**	**P2**	**P3**	**P1**	**P2**	**P3**	**Inadequação**
	n / %	**n / %**	**n / %**	**n / %**	**n / %**	**n / %**	
Glicemia	25 / 40,0	5 / 8,2	0 / 0,0	17 / 29,8	1 / 1,8	0 / 0,0	> 100 mg/dL
Colesterol Total	18 / 29,5*	2 / 3,3	5 / 8,2*	7 / 12,3	0 / 0,0	0 / 0,0	> 200 mg/dL
LDL-colesterol	16 / 26,2	1 / 1,6	1 / 1,6	15 / 26,3	0 / 0,0	0 / 0,0	> 130 mg/dL
HDL-colesterol	18 / 29,5	0 / 0,0	0 / 0,0	10 / 17,5	0 / 0,0	0 / 0,0	< 35 mg/dL
Triglicérides	17 / 27,9	0 / 0,0	0 / 0,0	12 / 21,1	0 / 0,0	0 / 0,0	> 150 mg/dL

Teste exato de Fisher ou X^2; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p<0,05; *p<0,05 em relação ao grupo sem TCAP no mesmo período; N e n = número de pacientes.

4.3. Avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade no pré-operatório do bypass gástrico

Conforme demonstrado na Tabela 5, observou-se que o grupo com TCAP apresentou pontuação média superior ao grupo sem TCAP (p=0,008), na avaliação dos sintomas de depressão por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI), no pré-operatório. Para esta análise, o grupo com TCAP foi classificado com depressão leve e o grupo sem TCAP com depressão mínima. Além disso, também foi observado que o grupo com TCAP apresentou média de pontuação superior ao grupo sem TCAP (p <0,0001) na avaliação dos sintomas de ansiedade por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). Com base nos resultados identificados, o grupo com TCAP foi classificado com ansiedade leve e o grupo sem TCAP com ansiedade mínima (Tabela 5).

Tabela 5. Pontuação e classificação média dos sintomas de depressão e ansiedade de pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico

Período	BDI Com TCAP N = 61	BDI Sem TCAP N = 57	Valor *p*	BAI Com TCAP N = 61	BAI Sem TCAP N = 57	Valor *p*
	M±DP	**M±DP**		**M±DP**	**M±DP**	
Pré-operatório	18,86±12,92*	11,56±7,9	0,0082	15,74±11,02*	6,64±5,17	<0,0001
Classificação média	Leve	Mínimo		Leve	Mínimo	

Teste t; valor de p = nível de significância para p <0,05; *p<0,05 em relação ao grupo sem TCAP; N = número de pacientes.

Ao analisar a classificação da depressão individualmente, pode-se observar na Tabela 6 que os pacientes com ou sem TCAP não apresentaram diferença significativa para depressão mínima, leve e moderada (p>0,05), porém, apenas os pacientes com TCAP apresentaram depressão grave no pré-operatório (13,11%; p=0,008).

Em relação à classificação da ansiedade e frequência no pré-operatório, conforme apresentado na Tabela 6, observou-se que o grupo sem TCAP apresentou maior frequência de indivíduos com ansiedade mínima (80,70%, p=0,047). Contudo, identificou-se que indivíduos com TCAP apresentaram maior frequência de ansiedade moderada (22,95%, p=0,002) e grave (14,75%, p=0,005) no pré-operatório do *bypass* gástrico.

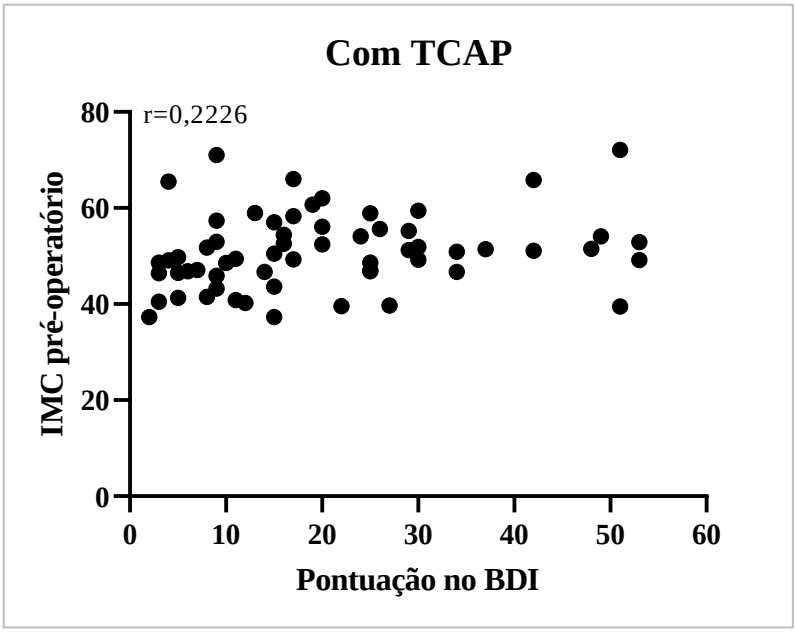
Tabela 6. Classificação e frequência de depressão e ansiedade em indivíduos com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico

Variáveis	**BDI Com TCAP N = 61**	**BDI Sem TCAP N = 57**	**Valor de *p* (OR/IC)**	**BAI Com TCAP N = 61**	**BAI Sem TCAP N = 57**	**Valor de *p* (OR/IC)**
	n / %	**n / %**		**n / %**	**n / %**	
Mínimo	21 / 34.43%	32 / 56.14%	0.1439	27 / 44.26%	46 / 80.70%	**0.0475**
			(1.63/0,84-3.11)			(1.82/1.01-3.24)
Leve	13 / 21.31%	15 / 26.32%	0,6163	11 / 18.03%	10 / 17.54%	0.9538
			(1.24/0.55-2.87)			(0.97/0.37-2.46)
Moderada	19 / 31.15%	10 / 17.54%	0.1806	14 / 22.95%	1 / 1.75%	**0.002**
			(0.56/0.24-1.29)			(0.07/0.007-0.51)
Grave	8 / 13.11%	0 / 0.0%	**0.008**	9 / 14.75%	0 / 0.0%	**0.005**
			(0.00/0.00-0.52)			(0.00/0.00-0.44)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR=Odds Ratio; IC = intervalo de confiança; valor de p = nível de significância para p <0,05; N e n = número de pacientes.

A Figura 7 mostra a análise de correlação entre o IMC do pré-operatório e a pontuação no BDI (r=0,222) dos pacientes com TCAP avaliados, não mostrando relação entre o IMC com a pontuação no BDI no pré-operatório da cirurgia bariátrica (p=0,084).

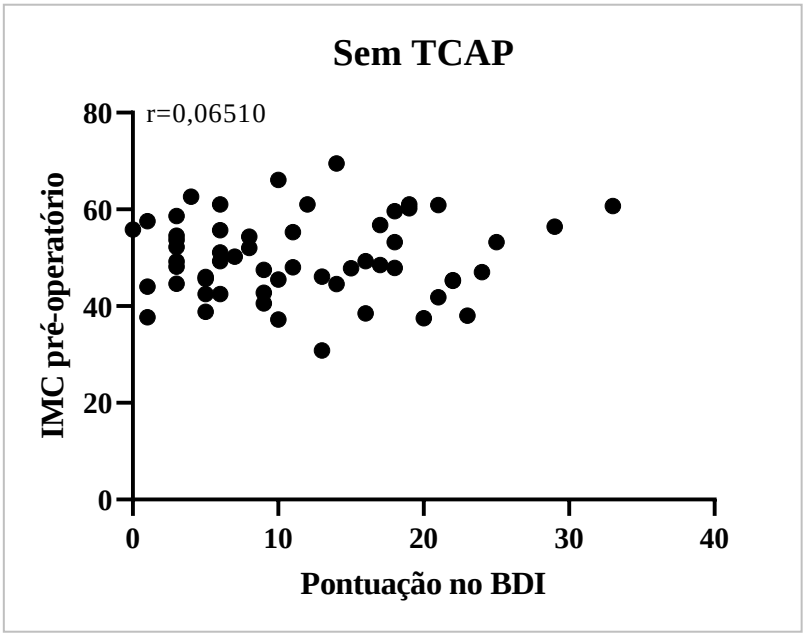
Figura 7. Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação no Inventário de Depressão de Beck (BDI) de pacientes com Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico



Correlação de Pearson, p=0,084.

A Figura 8 mostra a análise de correlação entre o IMC e a pontuação no BDI (r=0,065; p=0,630) dos pacientes sem TCAP avaliados, não mostrando relação entre o IMC com a pontuação no BDI no pré-operatório da cirurgia bariátrica.

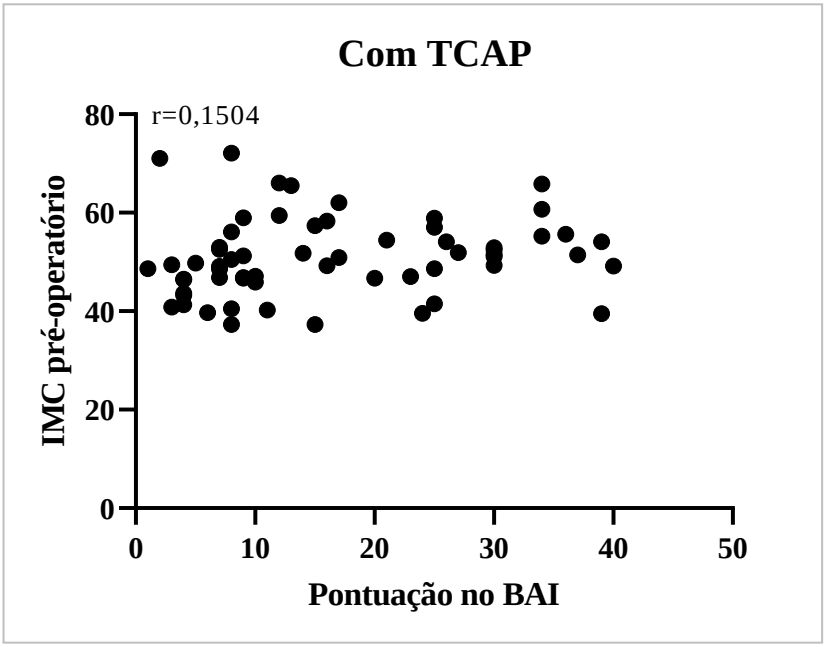
Figura 8. Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação no Inventário de Depressão de Beck (BDI) de pacientes sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico



Correlação de Pearson, p=0,6304.

A Figura 9 mostra a análise de correlação entre o IMC e a pontuação no BAI (r=0,150; p=0,247) dos pacientes com TCAP avaliados, sem diferença significativa no pré-operatório.

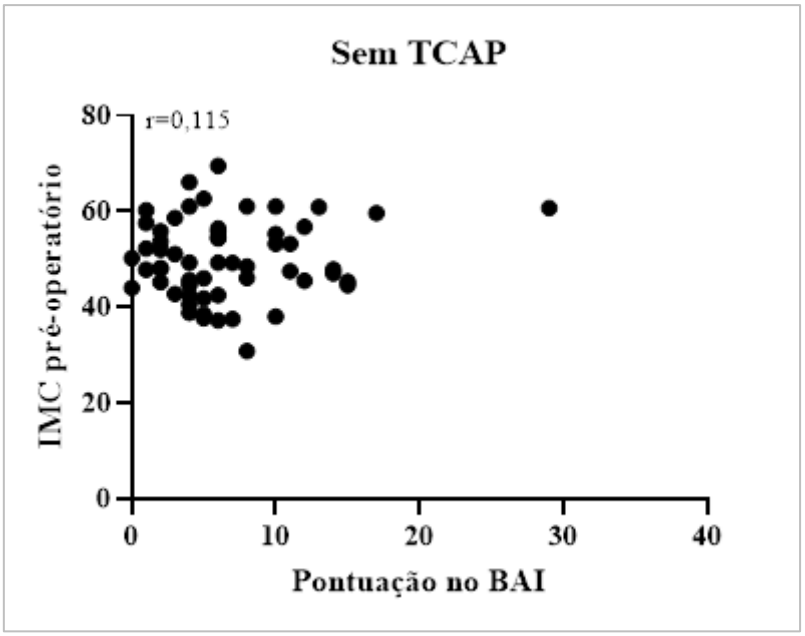
Figura 9. Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) de pacientes com Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico



Correlação de Pearson, p=0,247.

A Figura 10 mostra a análise de correlação entre o IMC e a pontuação no BAI (r=0,115; p=0,390) dos pacientes sem TCAP avaliados, também sem diferença significativa no pré-operatório.

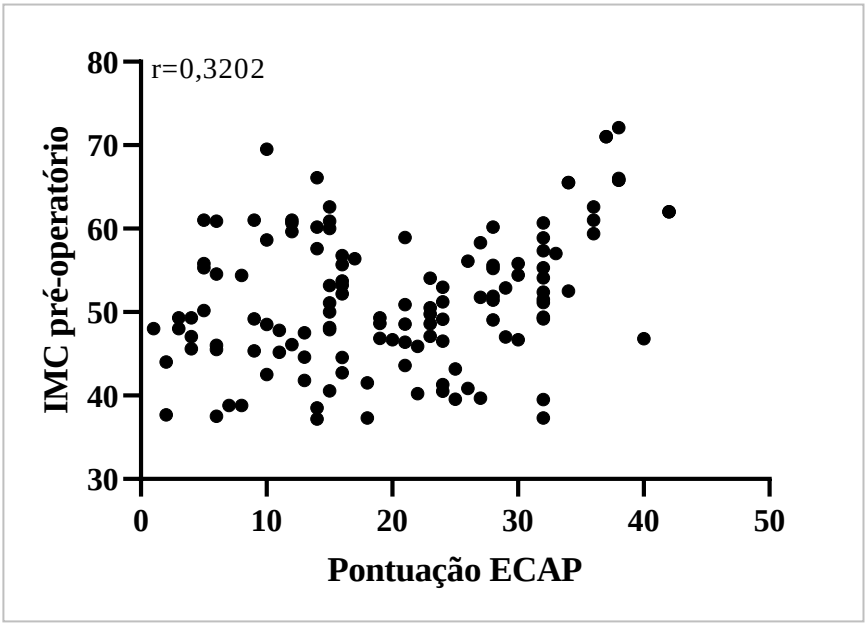
Figura 10. Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) de pacientes sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico



Correlação de Pearson, p=0,390.

Em adição, as análises mostraram correlação positiva entre o IMC e a pontuação pré-operatória do questionário validado de TCAP (r = 0,320; p<0,0001) dos pacientes avaliados (Figura 11), evidenciando que quanto maior o IMC maior a pontuação na Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). Em relação aos períodos P2 e P3, não foi identificada correlação entre o IMC e a pontuação na ECAP, sendo P2 (r=0,180; p=0,127) e P3 (r=0,255; p=0,145).

Figura 11. Correlação entre Índice de Massa Corporal (IMC) e pontuação na Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) no pré-operatório do *bypass* gástrico



Correlação de Pearson, p<0,0001.

4.4. Análise genética dos pacientes submetidos ao bypass gástrico

A Tabela 7 apresenta a frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs1800497* para o gene *DRD2* em pacientes com e sem TCAP. O genótipo *CC* foi mais frequente em pacientes sem TCAP (67,5%), quando comparado ao grupo com TCAP (44,7% p=0,004). Por outro lado, a presença do genótipo *CT* (48,9%) e alelo *T* (0,31) foram mais prevalentes no grupo com TCAP, em relação ao grupo sem a doença (27,7% e 0,19, respectivamente; p=0,006 e p=0,012), mostrando caráter de risco para o transtorno. Além disso, a presença de pelo menos um alelo *T* mostrou-se favorável ao TCAP (55,5%; p=0,004).

Tabela 7. Frequência genotípica e alélica do polimorfismo rs1800497 para o gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Polimorfismo *DRD2* (C>T)	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor *p* (OR/IC)**
Genótipos	**N = 94**		**N = 83**		
	n	**%**	**n**	**%**	
CC	42	44,7	56	67,5	**0,004**
					0,38/ (0,21-0,71)
CT	46	48,9	23	27,7	**0,006**
					2,50/ (1,33-4,68)
TT	6	6,4	4	4,8	0,751
					1,34/ (0,36-4,94)
Total	94	100	83	100	
_T	52	55,3	27	32,5	**0,004**
					2,56/ (1,30-4,70)
Alelos	**n**	**Freq. absol.**	**n**	**Freq. absol.**	
C	130	0,69	135	0,81	**0,012**
T	58	0,31	31	0,19	0,51/ (0,31-0,84)
Total	188	1	166	1	

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para *p*<0,05; Freq. absol.= Frequência Absoluta; N e n = número de pacientes.

A Tabela 8 apresenta a frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs6265* para o gene *BDNF* em pacientes com e sem TCAP. Assim, observou-se que o genótipo *GG* e alelo *G* foram mais prevalentes em pacientes sem TCAP (81,9% e 0,91 respectivamente) quando comparado ao grupo com TCAP (66% e 0,82, respectivamente; p=0,017 e 0,020), mostrando um caráter protetor para o transtorno. Já os genótipos *GA* e *_A* prevaleceram no grupo com transtorno (33% e 34%) em relação ao grupo sem o transtorno (18,1 e 18%; respectivamente; p=0,026 e 0,025), favorecendo o surgimento do TCAP. Por outro lado, a frequência do alelo *G* teve caráter protetor para o TCAP (p=0,020).

Tabela 8. Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs6265* para o gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Polimorfismo *BDNF* (G>A)	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor *p* (OR/IC)**
Genótipos	**N = 94**		**N = 83**		
	n	**%**	**n**	**%**	
GG	62	66,0	68	81,9	**0,017** 0,42/ (0,21-0,86)
GA	31	33,0	15	18,1	**0,026** 2,23/ (1,10-4,51)
AA	1	1,1	0	0	1,000 2,67/ (0,10-66,7)
Total	94	100	83	100	
_A	32	34	15	18	**0,025** 2,34/ (1,10-4,70)
Alelos	**n**	**Freq. absol.**	**n**	**Freq. absol.**	
G	155	0,82	151	0,91	**0,020**
A	33	0,18	15	0,09	0,46/ (0,24-0,89)
Total	188	1	166	1	

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; Valor *p*= nível de significância para *p*<0,05; Freq. absol.= Frequência Absoluta; N e n = número de pacientes.

A Tabela 9 mostra as combinações genotípicas para os polimorfismos avaliados (*rs1800497* do gene *DRD2* e *rs6265* do gene *BDNF*). Nesse caso, observou-se que a combinação dos genótipos com pelo menos um alelo *T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2* e um alelo *A* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF* foi mais frequente naqueles pacientes com o TCAP (18%) em relação ao grupo sem o transtorno (7%; p=0,002), apontando que em sinergismo esses dois polimorfismos podem predispor ao TCAP.

Ambos os grupos estavam dentro do equilíbrio de Hardy-Weinberg (p>0,05) para os polimorfismos *DRD2* (X^2=0.225) e *BDNF* (X^2=2.089).

Tabela 9. Combinação genotípica para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 94		**N = 83**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AA+ GA + TT + TC	17	18	6	7	**0,002**
GG + CC	27	29	47	57	4,93/ (1,73-14,01)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

A análise dos valores de média e desvio padrão do IMC em relação a presença dos polimorfismos nos genótipos estudados, não mostrou diferença estatisticamente significante entre os grupos com e sem transtorno (Tabela 10).

Tabela 10. Valores médios e desvios padrão do Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com relação aos genótipos para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2* e *rs6265* do gene *BDNF*

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor *p***	
	P1 (a)	**P3 (b)**	**P1 (c)**	**P3 (d)**	axc	bxd
	M±DP	**M±DP**	**M±DP**	**M±DP**		
DRD2						
CC	49,17±7,80	35,07±6,05	48,34±7,36	36,28±8,64	0,657	0,535
CT	49,50±7,28	34,50±5,70	47,33±9,00	33,87±5,77	0,349	0,725
TT	50,5±4,42	33,00±6,60	-	-	-	-
_/T	49,61±6,98	34,30±5,75	47,25±8,70	33,81±5,58	0,268	0,777
BDNF						
GG	49,68±7,31	35,40±5,64	48,40±7,75	35,31±8,14	0,421	0,960
GA	48,39±6,96	32,78±5,70	46,4±8,09	35,70±6,38	0,455	0,202
AA	-	-	-	-	-	-
_/A	48,91±7,45	33,29±6,11	46,4±8,09	35,70±6,38	0,368	0,308

Teste t; P1 = pré-operatório; P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; M = média; DP = desvio padrão; axc = Quando comparado P1 com TCAP (a) versus P1 sem TCAP (c); bxd = Quando comparado P3 com TCAP (b) versus P3 sem TCAP (d).

A Tabela 11 apresenta a frequência genotípica e alélica do polimorfismo *A188G* para o gene *OPRM1* em pacientes com e sem TCAP. Nesse caso, verificou-se que o genótipo *AA* em pacientes com TCAP foi de 43,04%, e sem TCAP, 49,23% (p=0,566). O genótipo *AG* esteve presente em 56,96% dos pacientes com TCAP e 49,23% dos pacientes sem TCAP (p=0,449). O genótipo *GG* apresentou prevalência de 1,6% em pacientes sem TCAP enquanto nenhum paciente do grupo com TCAP apresentou este genótipo (p=0,922). Logo, para os diferentes genótipos, não houve diferença estatística quanto às frequências genotípicas entre os grupos. A frequência alélica, para o alelo *A*, foi de 0,72 para o grupo TCAP e 0,74 para o grupo sem TCAP, sendo este o alelo com maior predomínio nesta casuística. Não houve diferença estatística entre os grupos avaliados para os diferentes alelos (p=0,566).

Tabela 11. Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs1799971* (*A118G)* para o gene *OPRM1* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Polimorfismo *OPRM1* (A>G)	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor *p* (OR/IC)**
Genótipos	**N = 79**		**N = 65**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AA	34	43,0	32	49,2	0,566 0,06/ (0,43-1,5)
AG	45	57,0	32	49,2	0,449 1,37/ (0,71-2,64)
GG	0	0,0	1	1,6	0,451 (----------)
Total	79	100,0	65	100,0	
_G	45	57,0	33	50,8	0,004 2,56/ (1,30-4,70)
Alelos	**n**	**Freq. absol.**	**n**	**Freq. absol.**	
A	113	0,72	96	0,74	0,567
G	45	0,28	34	0,26	1,28/ (0,66-2,48)
Total	158	1	166	1	

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para *p*<0,05; Freq. absol.= Frequência Absoluta; N e n = número de pacientes.

O valor de IMC médio para os diferentes períodos de pesagem foi comparado para os diferentes genótipos (Tabela 12). Para o genótipo *AA*, o IMC médio em P1 para o grupo com TCAP (51,09±7,14 kg/m^2) não apresentou diferença do IMC com o grupo sem TCAP (48,48±7,13 kg/m^2, p= 0,148). O mesmo ocorreu para a análise do genótipo *_/G*, sendo o IMC em P1 para o grupo TCAP igual a 48,69±7,21 kg/m^2 e IMC para o grupo sem TCAP igual a 49,08±9,34 kg/m^2 (p=0,841). A mesma análise foi realizada para o IMC em P2, IMC em P3, e porcentagem de recidiva de peso, e diferença estatística entre os grupos para os diferentes genótipos também não foi observada (p>0,05).

Tabela 12. Comparação intergrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em relação aos diferentes genótipos do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1*

	Com TCAP N=79	**Sem TCAP N=65**	
IMC/Genótipos	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**
P1			
AA	51,09±7,14	48,48±7,13	0,148
_/G	48,69±7,21	49,08±9,34	0,841
P2			
AA	31,78±5,77	31,74±5,78	0,979
_/G	31,35±5,50	31,17±5,55	0,892
P3			
AA	35,11±6,49	35,40±7,49	0,903
_/G	35,42±5,71	34,87±6,82	0,765
Recidiva (%)			
AA	24,38±13,18	23,82±10,74	0,898
_/G	27,16±15,90	20,11±11,19	0,121

Teste t; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório, P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; N = número de pacientes; M= Média; DP = Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; *AA* = homozigoto selvagem; *_/G:* genótipo com ao menos um alelo polimórfico.

O IMC dos pacientes com o genótipo *AA* e genótipo *_/G* foi comparado, independentemente do grupo (Tabela 13). Não houve diferença estatística entre o IMC médio em P1 (p=0,526), P2 (p=0,682), e P3 (p=0,987).

Tabela 13. Comparação do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso para pacientes com genótipo *AA* e *_/G* do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* independente do grupo

	AA	***_/G***	***p*-valor**
	N= 66	**N= 75**	
IMC	**M±DP**	**M±DP**	
P1	49,84±7,29	48,91±8,02	0,526
P2	31,87±5,73	31,46±5,66	0,682
P3	35,58±6,80	35,56±6,23	0,987
Recidiva (%)	24,67±11,72	27,16±12,76	0,398

Teste t; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório, P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; N = número de pacientes; M= Média; DP= Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; *AA* = homozigoto selvagem; *_/G:* genótipo com ao menos um alelo polimórfico.

O IMC também foi comparado para os diferentes genótipos intragrupos (Tabela 14). Para pacientes com TCAP, o IMC não variou para os diferentes genótipos (p>0,05) para todos os momentos investigados (P1, P2 e P3). O mesmo ocorreu para a análise intragrupos em pacientes sem TCAP.

Tabela 14. Comparação intragrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de reganho de peso para pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com genótipo *AA* e *_/G* do polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1*

	Com TCAP			**Sem TCAP**		
	AA **N=34**	***_/G*** **N=45**		***AA*** **N=32**	***_/G*** **N=30**	
IMC	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**
P1	51,09±7,14	48,69±7,21	0,146	48,48±7,31	49,23±9,22	0,721
P2	31,77±5,76	31,35±5,50	0,745	31,74±5,78	31,62±5,97	0,941
P3	35,11±6,49	35,42±5,71	0,856	35,41±7,49	35,55±7,22	0,956
Recidiva (%)	24,38±13,18	28,50±14,25	0,333	23,68±10,74	22,93±8,83	0,809

Teste t; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório, P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; N = número de pacientes; M= Média; DP= Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; *AA* = homozigoto selvagem; *_/G:* genótipo com ao menos um alelo polimórfico.

A Tabela 15 apresenta a frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT* em pacientes com e sem TCAP. Nesse caso, verificou-se que o genótipo *AA* em pacientes com TCAP foi de 24,7%, e sem TCAP, 15,3% (p=0,206). O genótipo *GA* esteve presente em 43,5% dos pacientes com TCAP e em 55,6% dos pacientes sem TCAP (p=0,179). A prevalência do genótipo *GG* foi de 31,8% em pacientes com TCAP e de 29,2% em pacientes sem TCAP (p=0,858). Logo, não houve diferença estatística quanto às frequências genotípicas entre os grupos. A frequência alélica, para o alelo *A*, foi de 68,23 para o grupo TCAP e 70,83 para o grupo sem TCAP, sem diferença significativa entre os grupos (p=0,858).

Tabela 15. Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Polimorfismo *COMT* (G>A)	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor *p* (OR/IC)**
Genótipos	**N = 85**		**N = 72**		
	n	**%**	**n**	**%**	
GG	27	31,8	21	29,2	0,858 1,13/ (0,57-2,24)
GA	37	43,5	40	55,6	0,179 0,62/ (0,33-1,2)
AA	21	24,7	11	15,3	0,206 1,82/ (0,81-4,09)
Total	85	100	72	100	
_/A	58	68,23	51	70,83	0,858 / 0,884 (0,45-1,76)
Alelos	**n**	**Freq. absol.**	**n**	**Freq. absol.**	
G	91	0,53	82	0,57	0,622 / 1,1 (0,73-1,79)
A	79	0,46	62	0,43	
Total	170	1	144	1	

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; Valor *p*= nível de significância para *p*<0,05; Freq. absol.= Frequência Absoluta; N e n = número de pacientes; *GG* = homozigoto selvagem; *GA* = heterozigoto; *_/A* = genótipo com ao menos um alelo polimórfico *A*.

O valor de IMC médio para os diferentes períodos de pesagem foi comparado para os diferentes genótipos do polimorfismo *rs4680* do gene *COMT* (Tabela 16), e não foi observada diferença significativa entre os grupos, em nenhum dos períodos analisados (p>0,05).

Tabela 16. Comparação intergrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso dos pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em relação aos diferentes genótipos do polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*

	Com TCAP N=85	**Sem TCAP N=72**	
IMC/Genótipo	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**
P1			
GG	48,55±5,22	47,98±7,26	0,756
GA	51,85±8,71	48,91±8,93	0,155
AA	48,57±5,83	50,47±6,63	0,411
_/A	50,67±7,89	49,26±8,42	0,379
P2			
GG	30,67±4,17	30,90±5,32	0,867
GA	32,77±6,59	31,97±5,42	0,574
AA	31,57±5,32	33,38±6,88	0,425
_/A	32,33±6,13	32,28±5,71	0,966
P3			
GG	34,33±3,88	34,96±5,38	0,692
GA	37,60±7,25	35,59±7,28	0,391
AA	34,39±5,56	38,83±6,77	0,122
_/A	36,16±6,66	36,40±7,15	0,888
Recidiva (%)			
GG	23,53±14,38	24,14±32,12	0,813
GA	21,24±16,94	19,14±4,49	0,832
AA	24,39±14,28	22,17±12,01	0,736
_/A	22,69±15,65	20,83±4,30	0,956

Teste t; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório, P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; N = número de pacientes; M= Média; DP= Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; *GG* = homozigoto selvagem; *GA* = heterozigoto; *_/A:* genótipo com ao menos um alelo polimórfico.

O IMC também foi comparado para os diferentes genótipos intragrupos (Tabela 17). Para pacientes com TCAP, o IMC não variou para os diferentes genótipos (*p*>0,05) para todos os momentos investigados (P1, P2 e P3). O mesmo ocorreu para a análise intragrupos em pacientes sem TCAP.

Tabela 17. Comparação intragrupo do Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de recidiva de peso para pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) com genótipo *GG* e *_/A* do polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*

	Com TCAP			**Sem TCAP**		
	GG **N=27**	***_/A*** **N=58**		***GG*** **N=21**	***_/A*** **N=51**	
IMC	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**	**M±DP**	**M±DP**	***p*-valor**
P1	46,62±3,97	50,32±8,12	0,856	50,33±6,73	47,95±8,98	1,000
P2	29,47±2,79	32,14±6,45	0,951	31,6±5,3	31,0±5,69	1,000
P3	34,06±3,02	36,11±6,8	0,994	35,63±6,67	34,84±6,36	1,000
Recidiva (%)	23,63±7,47	28,3±16,8	0,997	27,11±13,73	26,9±18,58	1,000

Teste t; P1 = pré-operatório; P2 = dois anos de pós-operatório, P3 = cinco anos de pós-operatório; valor de p = nível de significância para p <0,05; N = número de pacientes; M= Média; DP= Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corporal; *GG* = homozigoto selvagem; *_/A:* genótipo com ao menos um alelo polimórfico.

A Tabela 18 mostra as combinações genotípicas para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT*. Nesse caso, não foi observada diferença significativa entre as combinações genotípicas e grupos analisados (p>0,05).

Ambos os grupos estavam dentro do equilíbrio de Hardy-Weinberg (p>0,05) para os polimorfismos *OPRM1* (X^2=0.662) e *COMT* (X^2=0.998).

Tabela 18. Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 79		**N = 65**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AG + GG + AG + AA	30	37,9	21	32,3	0,999
AA + GG	10	12,7	7	10,8	2,82/ (1,15-6,55)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

A Tabela 19 mostra as combinações genotípicas para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs1800497* do gene *DRD2*. Observou-se que a combinação dos genótipos *_G* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* e *_T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2* foi mais frequente nos pacientes com TCAP (29,1%) em relação ao grupo sem o transtorno (23,1%; p=0,04), apontando que em sinergismo esses dois polimorfismos podem conferir risco ao TCAP. Além disso, foi observado que a combinação dos genótipos *AA* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* e *CC* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2* foi mais frequente naqueles pacientes sem o TCAP (35,4%) em relação ao grupo com o transtorno (16,5%; p=0,04), apontando que em sinergismo esses dois polimorfismos podem conferir proteção ao TCAP.

Tabela 19. Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs1800497* do gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 79		**N = 65**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AG + GG + CT + TT	23	29,1	15	23,1	**0,04**
AA + CC	13	16,5	23	35,4	2,7/ (1,1-9,7)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

Resultados divergentes foram observados para as combinações genotípicas para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs6265* do gene *BDNF* (Tabela 20), pois não foi observada diferença significativa entre as combinações genotípicas (p>0,05).

Tabela 20. Combinação genotípica para os polimorfismos *A188G* do gene *OPRM1* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 79		**N = 65**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AG + GG + GA +AA	14	17,7	7	10,8	0,072
AA + GG	21	26,6	29	44,6	2,76/ (0,95-8,03)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

A Tabela 21 mostra as combinações genotípicas para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs1800497* do gene *DRD2*. Não foi observada diferença significativa entre as combinações genotípicas (p>0,05).

Tabela 21. Combinação genotípica para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs1800497* do gene *DRD2* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 85		**N = 72**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AG + AA + CT + TT	34	40,0	21	29,2	0,348
GG + CC	13	15,3	14	19,4	1,7/ (0,7-4,4)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

Resultados similares foram observados para as combinações genotípicas para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs6265* do gene *BDNF* (Tabela 22).

Tabela 22. Combinação genotípica para os polimorfismos *rs4680* do gene *COMT* e *rs6265* do gene *BDNF* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 85		**N = 72**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AG + AA + GA + AA	20	23,5	10	13,9	0,604
GG + GG	19	22,4	14	19,4	1,5/ (0,5-4,1)

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

A Tabela 23 mostra as combinações genotípicas para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2*, *rs6265* do gene *BDNF*, *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT* em pacientes com e sem TCAP. Nesse caso, observou-se que a combinação dos genótipos com pelo menos um alelo *T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, um alelo *A* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, um alelo *G* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e* um alelo *A* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*, foi mais frequente naqueles pacientes com o TCAP (8,8%) em relação ao grupo sem o transtorno (0%; p=0,0004), apontando que em conjunto, esses quatro polimorfismos podem predispor ao TCAP. Por outro lado, observou-se que a combinação dos genótipos *CC* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, *GG* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *AA* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e GG* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*, foi mais frequente naqueles pacientes sem o TCAP (7,7%) em relação ao grupo com TCAP (1,3%; p=0,0004), mostrando que em conjunto, esses quatro genótipos podem conferir proteção ao desenvolvimento do TCAP.

Tabela 23. Combinação genotípica para os polimorfismos *rs1800497* do gene *DRD2*, *rs6265* do gene *BDNF*, *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT* em pacientes com e sem Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)

Variáveis	**Com TCAP**		**Sem TCAP**		**Valor p (OR/IC)**
	N = 79		**N = 65**		
	n	**%**	**n**	**%**	
AA+ GA + TT + TC + GG + AG + AA + GA	7	8,8	0	0	**0,0004** / (----------)
GG + CC + AA + GG	1	1,3	5	7,7	

Teste exato de Fisher ou X^2; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; valor *p*= nível de significância para p<0,05; N e n = número de pacientes.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Parâmetros antropométricos e indicadores bioquímicos

Em relação aos parâmetros antropométricos da amostra completa (N=177), não houve diferença estatisticamente significante na comparação do peso para os grupos com e sem TCAP em P1 (p=0,737), P2 (p=0,336) e P3 (p=0,636). O mesmo ocorreu para o IMC, mostrando que os grupos eram homogêneos para esses indicadores. Por outro lado, a análise de um grupo de pacientes (N=118), mostrou que no quinto ano de pós-operatório apenas os pacientes com TCAP (N=61) apresentaram maior peso e de IMC em relação ao segundo ano (p=0,003, p=0,013, respectivamente) em comparação aos pacientes sem TCAP (N=57). Apesar do ganho de peso ser multifatorial, esses resultados estão em concordância com a literatura, que sugerem a recidiva do TCAP após 5 anos da cirurgia, contribuindo para o aumento do peso e do IMC desses pacientes (KALARCHIAN et al., 2002; KOFMAN; LENT; SWENCIONIS, 2010).

Em relação à circunferência abdominal (CA), foi observada redução significativa desse parâmetro entre P1 e P2 ($p<0,05$), seguida de manutenção até P3, nos dois grupos analisados. Apesar da redução, na última análise foi identificado que os indivíduos de ambos os grupos e ambos os sexos, mantiveram valores de CA acima dos estipulados pela OMS: ≤ 80 cm para mulheres e ≤ 94 cm para homens (BJORNTORP et al., 2000 in *WHO Technical Report Series*), e que estão associados a um maior risco cardiometabólico nessa população (KRAKAUER; KRAKAUER, 2018).

Após o *bypass* gástrico, foi observada redução significativa ($p<0,05$) na massa magra (kg) e na massa gorda (kg e %), e aumento significativo ($p<0,05$) do percentual de massa magra. Resultados similares são demostrados na literatura (FRASZCZYK, et al., 2020) e estão associados aos efeitos da cirurgia, principalmente após os dois primeiros anos do pós-operatório, visto que foi observada estabilização destes parâmetros após esse período, até a última análise em P3 ($p<0,05$).

O TCAP além de estar associado com a obesidade, também está relacionado com outras comorbidades, como diabetes, dislipidemias e doenças cardiovasculares (MCCUEN-WURST et al., 2017). Com base nisso, foi realizada a avaliação de indicadores bioquímicos no pré-operatório e ao longo do pós-operatório da população do estudo. Em relação à glicemia, foi observado que apenas os pacientes sem TCAP apresentaram redução significativa nesse parâmetro entre P1 e P2 (p=0,023), seguida de

manutenção nesse indicador até P3 (p=0,998). Além disso, não foi identificada diferença significativa na glicemia média entre os grupos, nos três períodos analisados (p>0,05). Apesar da não observação de redução da glicemia média no grupo com TCAP, foi observada uma redução na frequência de inadequação (>100 mg/dL) nesse parâmetro em P1 (40%) para P2 (8,2%), nos pacientes com TCAP, demonstrando os efeitos fisiológicos do *bypass* gástrico na melhora do controle glicêmico nessa população (FRASZCZYK, et al., 2020).

Em relação ao colesterol total, foi identificada maior frequência de inadequação (>200 mg/dL) nos pacientes com TCAP em P1 e em P3 (29,5%; p=0,022 e 8,2%; p=0,027, respectivamente), em relação aos pacientes sem TCAP (12,3% e 0,0%, respectivamente). O aumento do colesterol endógeno é multifatorial e muito individual. Nesse caso, a maior frequência de inadequação no colesterol total identificada em P3 nos pacientes com TCAP, possivelmente está associada às modificações dietéticas desses indivíduos, e ao aumento do peso e do IMC que também foram identificados em P3.

Apesar da hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia estarem associadas à obesidade (FRASZCZYK, et al., 2020), foi observado uma melhora nesses indicadores bioquímicos após o *bypass* gástrico, em ambos os grupos, de forma similar. Resultados similares são demostrados na literatura (FRASZCZYK, et al., 2020) e estão associados aos efeitos da cirurgia.

Ansiedade, depressão e compulsão alimentar

A recidiva de peso identificada nos pacientes do estudo condiz com a literatura, visto que nesse período é comum que os pacientes voltem a ganhar peso, sendo que decorridos 5 anos do peso máximo perdido, 43,6% recuperaram 5 pontos de IMC e 67,3% recuperaram 20% do peso máximo perdido (KING et al., 2018). Além disso, nos primeiros anos de pós-operatório os pacientes apresentam limitações físicas em relação às quantidades ingeridas e os episódios de compulsão alimentar podem diminuir ou até mesmo serem eliminados. Porém, estudos de longo prazo relatam uma quantidade considerável de episódios de compulsão alimentar após a cirurgia bariátrica, principalmente se já eram presentes no pré-operatório, até a recidiva do TCAP (KALARCHIAN et al., 2002; KOFMAN; LENT; SWENCIONIS, 2010).

Outro fator relevante para a recidiva de peso no pós-operatório são os distúrbios psiquiátricos, como a ansiedade e a depressão. Muitos estudos demonstraram uma

prevalência maior desses distúrbios entre pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica (MARZOCCHI et al., 2008; MCGARRITY et al., 2019; GRAVANI et al., 2020). Nesta casuísta, todos os pacientes apresentaram algum grau de ansiedade e depressão no pré-operatório, mas os pacientes com TCAP apresentaram maior prevalência dos tipos moderados e graves desses distúrbios. Foi observado que o grupo com TCAP apresentou pontuação média maior que o grupo sem TCAP ($p<0,05$), na avaliação dos sintomas de depressão por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI), no pré-operatório, e maior frequência de depressão de intensidade grave (13,11%; $p=0,0079$). Além disso, também foi observado que o grupo com TCAP apresentou pontuação média maior que o grupo sem TCAP ($p<0,05$), na avaliação dos sintomas de ansiedade por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), no pré-operatório, e maior frequência de ansiedade moderada (22,95%; $p=0,0022$) e grave (14,75%; $p=0,005$).

Os resultados identificados sobre a avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão na população do estudo estão em concordância com a literatura, sendo que estudos mostram que indivíduos com obesidade e TCAP têm taxas maiores de depressão e ansiedade do que indivíduos com obesidade e sem TCAP (GRILO et al., 2009; AZARBAD et al., 2010; JONES-CORNEILLE et al., 2012). Em adição, um estudo realizado por Peterson et al. (2012) identificou em uma casuística de 32 mulheres com obesidade grau I, que as pacientes com TCAP (n=15) apresentaram significativamente mais sintomas de depressão (10,1 versus 4,8, $p=0,005$) e ansiedade (8,5 versus 2,7, $p=0,003$), que as pacientes em eutrofia (n=17), demonstrando que indivíduos em eutrofia e sem TCAP apresentam uma menor frequência desses sintomas.

Variantes genéticas

Foi observado neste estudo que os genótipos com pelo menos um alelo *_/T* para o SNP *rs1800497* do gene *DRD2*, e *_/A* para o SNP *rs6265* do gene *BDNF* foram mais prevalentes nos pacientes com TCAP. Por outro lado, o mesmo não foi observado para os SNPs *A188G* do gene *OPRM1* e *rs4680* do gene *COMT*. Contudo, a combinação genotípica dos quatro polimorfismos associados revelou que a presença dos genótipos polimórficos pode conferir proteção para o TCAP (Tabela 23).

SNP rs1800497 do gene DRD2

Os achados do presente estudo mostram que a presença de pelo menos um alelo *T*, (*rs1800497 – DRD2*) foi mais prevalente em pacientes com obesidade, associada ao TCAP, se comparado ao grupo com obesidade e sem TCAP. Logo, a presença do referido genótipo (*_/T*) mostrou-se favorável a compulsão alimentar (p=0,004). Tal resultado corrobora com a literatura que aponta maior prevalência do SNP *rs1800497* do gene *DRD2* entre os pacientes com transtorno (PALACIOS et al., 2018; DAVIS et al., 2012). Sabe-se que a presença do referido polimorfismo está associada com função reduzida da dopamina no cérebro (JONSSON et al., 1999; CARDEL et al., 2019) em cerca de 30 a 40% do valor normal (NICOLETTI et al., 2019). Além disso, parecem estar relacionadas ao aumento do IMC e transtornos alimentares como bulimia em mulheres (THALER et al., 2012; PENG et al., 2016), sendo considerado um marcador de risco para desenvolvimento de comportamento alimentar patológico (NISOLI et al., 2007). Em adição, outros estudos mostram que a presença do alelo *T* para o gene *DRD2* está associado com alimentação não saudável, concentrações séricas anormais de glicose e triglicerídeos (RIVERA-INIGUEZ et al., 2019), outros comportamentos aditivos aliados ao sobrepeso (BLUM et al., 1996), obesidade (SUN et al., 2017) alimentação hedônica (ALIASGHARI et al., 2020), e alta sensibilidade à recompensa (DAVIS et al., 2008), o que influencia diretamente no aumento da ingestão calórica (EPSTEIN et al., 2007). Contudo é importante ressaltar que essas variáveis não foram avaliadas neste estudo.

A maior prevalência do SNP *rs1800497* do gene *DRD2* identificada entre os pacientes com TCAP apoia a visão de que esse transtorno alimentar pode estar relacionado com a hipersensibilidade à recompensa, sendo este polimorfismo uma predisposição para uma maior ingestão de alimentos altamente palatáveis e calóricos (DAVIS et al., 2012). Por outro lado, outro estudo que também avaliou indivíduos com obesidade com e sem TCAP, mostrou maior prevalência do alelo *T* no grupo sem o transtorno (DAVIS et al., 2009), enquanto outro não encontrou diferença significativa entre os grupos (PALMEIRA et al., 2019), mostrando que os resultados ainda são conflitantes na literatura.

Ainda, é relatado na literatura que o genótipo *TT* no gene *DRD2*, está associado ao aumento da gordura corporal e aumento da adiposidade se comparado com os genótipos *CT* e *CC* (CARDEL et al., 2019). Contudo, a baixa frequência do referido genótipo na casuística do presente estudo pode ser considerada uma limitação, devido

principalmente ao tamanho amostral. Sendo assim, não foi possível avaliar seu efeito. Além disso, nossos dados não mostraram correlação entre a presença de TCAP no pré-operatório com o IMC tanto no pré quanto no pós-operatório, independente dos genótipos analisados.

SNP rs6265 do gene BDNF

O presente estudo mostrou predominância do genótipo *GA* nos indivíduos com TCAP (p=0,025), revelando que a presença de pelo menos um alelo *A* pode ser um fator agravante para o TCAP (*Odds Ratio*: 2,34; Intervalo de Confiança: 1,10-4,7; p=0,025). Alguns estudos mostraram que a presença do polimorfismo está associada à obesidade (MA et al., 2012; FU et al., 2017), assim como o excesso de peso na infância (ZANDONA et al., 2017; WU et al., 2010; MARTÍNEZ-EZQUERRO et al., 2017). Contudo, outro estudo envolvendo três grupos de pacientes (bulimia nervosa, TCAP e controles saudáveis), todas do sexo feminino, revelou que no grupo com TCAP, os indivíduos com o genótipo *AA* exibiam maior gravidade da compulsão alimentar do que aqueles com o genótipo *GA* e *GG* (MONTELEONE et al., 2006). A análise no presente estudo para o genótipo *AA* não foi possível, pois apenas um paciente apresentou tal genótipo.

Outro estudo analisando a interação do SNP *rs6265* do gene *BDNF* e o sexo, mostrou que homens com o genótipo *GG* apresentaram maior IMC, circunferência da cintura, e peso do que portadores de *GA* ou *AA*. Por outro lado, mulheres com o genótipo *GG* apresentaram IMC menor do que portadoras de *GA* ou *AA*. Assim, o SNP *rs6265* do gene *BDNF* está associado ao risco de obesidade de acordo com o sexo (MA et al., 2012). Estudo conduzido apenas com pacientes do sexo feminino encontrou associação entre a obesidade e a presença do alelo *A* (BECKERS et al., 2008). Outro estudo também realizado com pacientes do sexo feminino não encontrou diferenças da frequência genotípica entre os grupos com e sem TCAP (PALMEIRA et al., 2019). Devido a prevalência do sexo feminino em 85% da casuística, não foi possível a análise para investigar a predominância do genótipo entre os sexos nesse estudo. Contudo, é importante ressaltar que o genótipo *GG* mostrou-se um fator protetor para a obesidade (*Odds Ratio*: 0,42; Intervalo de confiança: 0,21-0,86; p=0,017) e o genótipo *GA*, fator de risco (*Odds Ratio*: 2,23; Intervalo de confiança: 1,10-4,51).

Nesse estudo, a recidiva de peso após o *bypass* gástrico esteve presente em pacientes com e sem TCAP. Não houve diferença da média do IMC entre os grupos para

cada um dos genótipos estudados. A literatura sobre recidiva de peso para os polimorfismos estudados é escassa, porém, um estudo revelou que não houve efeito do SNP *rs6265* do gene *BDNF* no ganho de peso ao longo da vida em pacientes acompanhados dos 40 aos 70 anos de idade (PERKOVIC et al., 2013). Além disso, estudo que acompanhou 1406 pacientes por mais de seis anos após a cirurgia bariátrica revelou que mais de 67% dos pacientes chegam a recuperar 20% ou mais do peso perdido nos dois primeiros anos (KING et al., 2018). Nesse contexto, a obesidade é caracterizada como uma doença multifatorial, e as evidências apresentadas pela literatura apontam que mesmo após diferentes tipos de tratamentos para perda de peso (cirúrgicos ou não), ocorre uma recidiva ao longo dos anos. Assim vários fatores, incluindo os genéticos, podem atuar para esse reganho de peso após os tratamentos.

SNP A188G do gene OPRM1

Em relação ao polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1*, a frequência do genótipo *_/G* foi mais frequente nos dois grupos analisados (56,96% em pacientes com TCAP e 50,77 em pacientes sem TCAP), sem diferença entre eles (p>0,05). Outros estudos conduzidos que compararam pacientes eutróficos e com obesidade também não encontraram relação significativa entre os diferentes genótipos e os grupos estudados (XU et al., 2009; SANSOM, 2018). Contudo, em estudo similar, conduzido em pacientes com obesidade com e sem TCAP, o genótipo *AA* foi mais frequente em ambos os grupos, e o genótipo *_/G* foi associado ao TCAP (DAVIS et al., 2009), sugerindo que a presença de ao menos um alelo polimórfico *G* seja fator de risco para o TCAP em pacientes com obesidade.

Nesta casuística a comparação das médias do IMC entre os grupos com e sem TCAP, considerando um mesmo genótipo, não diferiram para nenhum dos três períodos estudados. Além disso, o IMC médio de pacientes com genótipo *AA* não diferiu da média do IMC dos pacientes com genótipo *_/G*, independente dos grupos, para nenhum dos 3 períodos avaliados. Estudo envolvendo população com obesidade grau III, com frequência genotípica similar (0,78 para o alelo *A* e 0,22 para o alelo *G*) também não encontrou variação do IMC para os diferentes genótipos analisados (LLORET-LINARES et al., 2011).

Um estudo realizado por Davis et al., 2011, conduzido em adultos comparou o comportamento alimentar de pacientes para os diferentes genótipos do polimorfismo

A118G do gene *OPRM1* e encontrou associação entre o genótipo *GG* e maior ingestão de alimentos ricos em açúcar e gorduras. Contudo, tal estudo não realizou análise do IMC dos participantes, mas sugere que o genótipo *GG* seja fator de risco para ingestão aumentada de alimentos ricos em gorduras e açúcares.

Um outro estudo, realizado por Xu et al., 2009, conduzido em população africana associou menores valores de IMC em pacientes com genótipo *GG*, sendo a média do IMC deste grupo igual a 25,49 ±4,39 kg/m^2. Contudo, a média do IMC dos pacientes com genótipo *AA* foi de 26,78±4,39 kg/m^2, sugerindo que apesar dos grupos diferirem, a diferença no IMC foi de apenas 1,29 kg/m^2, sendo ambos os grupos classificados com sobrepeso. Tal estudo sugere, portanto, que o genótipo *GG* pode ser um fator protetor o IMC aumentado.

Em um estudo experimental, realizado em cobaias, o IMC pareceu não sofrer variação quando comparados os genótipos *AA* e *GG* para o gene *OPRM1* (SACHDEO, 2019). Além disso, a literatura carece de estudos que relacionam o IMC e o polimorfismo *A118G* do gene *OPRM1*. Nesta casuística, a presença do alelo polimórfico *G* não se relacionou com variação no IMC e nem com a recidiva de peso em pacientes submetidos ao *bypass* gástrico.

Ao considerar comportamentos de adição como uso de drogas e etilismo ao polimorfismo *A118G* do gene *OPRM1*, um estudo não identificou relação entre a adição por cocaína e heroína com este polimorfismo (CLARKE et al., 2013), enquanto outro estudo identificou o alelo *A* como fator de risco para o etilismo em população indiana, mas não encontrou essa mesma relação para malasianos e chineses (TAN et al., 2003). Outro estudo aponta risco aumentado para etilismo e recaídas em pacientes portadores de ao menos um alelo *G* (BACH et al., 2015). Tais estudos sugerem que o efeito do polimorfismo parece diferir nas diferentes populações, talvez relacionado a um caráter multifatorial do desencadeamento da adição. Logo, é possível pensar em fatores ambientais agindo sobre o indivíduo como também a interação desse polimorfismo com outros genes.

Estudos relatam associação do polimorfismo *A118G* do gene *OPRM1* atuando em sinergismo com outros SNPs presentes em outros genes. Um exemplo de relação apontada pela literatura é a interação deste polimorfismo com polimorfismos do gene *DRD2* (CARPENTER et al., 2013). Resultados similares foram identificados no presente estudo, sendo que foi observada maior frequência da combinação de genótipos _*G* para o

polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* e *_T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2* nos pacientes com TCAP (29,1%) em relação ao grupo sem o transtorno (23,1%; p=0,04), apontando que em sinergismo esses dois polimorfismos podem conferir risco ao TCAP. Além disso, foi observado que a combinação dos genótipos *AA* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1* e *CC* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2* foi mais frequente naqueles pacientes sem o TCAP (35,4%) em relação ao grupo com o transtorno (16,5%; p=0,04), apontando que em sinergismo esses dois polimorfismos podem conferir proteção ao TCAP.

SNP rs4680 para o gene COMT

Em relação ao polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT*, foi observado que a frequência do alelo *A* foi de 68,23% para o grupo TCAP e 70,83% para o grupo sem TCAP, sem apresentar diferença significativa entre os grupos (p=0,858). Além disso, não foi identificada diferença significativa entre o IMC intragrupo e intergrupo em todos os períodos analisados de acordo com os genótipos analisados para este polimorfismo, e nem diferença significativa entre as combinações genotípicas com os outros polimorfismos analisados no estudo. São escassos os estudos que avaliaram a relação entre a obesidade e o TCAP com o polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT*. Alguns relacionam esse SNP somente com a obesidade e apresentam resultados divergentes (AVSAR et al., 2017; WALLACE et al., 2015). Avsar et al. (2017), identificaram maior frequência (p=0,04) do polimorfismo *rs4680* para o gene *COMT* no grupo controle (n=214), em relação ao grupo de indivíduos com obesidade (n=234). Por outro lado, Wallace et al. (2015), não identificaram relação deste SNP com o IMC, mas a presença do polimorfismo contribuiu para preferência por alimentos não saudáveis e para o aumento da ingestão alimentar.

Combinação genotípica para os SNPs rs1800497 do gene DRD2, rs6265 do gene BDNF, A188G do gene OPRM1 e rs4680 do gene COMT

A análise combinando genótipos dos polimorfismos *rs1800497 do gene DRD2, rs6265 do gene BDNF*, revelou que a presença de pelo menos um alelo *T* para o gene *DRD2* e um alelo *A* para o gene *BDNF* foram predominantes no grupo com TCAP (p=0,002). A literatura avaliando a combinação dos referidos polimorfismos é escassa, contudo diante dos dados obtidos neste estudo, foi observado um sinergismo entre essas variantes genéticas, uma vez que a função de ambos os genes está relacionada com o vício

de substâncias químicas como o álcool e a cocaína (JUNG et al., 2019; NOBLE, 1994; HAERIAN, 2013), distúrbios psiquiátricos (PONCE et al., 2009; GONZÁLEZ-CASTRO et al., 2019) e transtornos alimentares (BLUM et al., 1996; MONTELEONE et al., 2006).

Além disso, a presença desses referidos SNPs sugere uma redução da expressão de ambos dos genes e pré-disposição a compulsão alimentar. A presença do SNP *rs1800497* do gene *DRD2*, tem sido associado à redução da densidade de receptores do tipo D2 na membrana pré-sináptica das vias mesolímbicas, causando aumento da concentração de dopamina na fenda sináptica e contribuindo para comportamento de abuso e compulsão (BAIK, 2013). Já o SNP *rs6265* do gene *BDNF* foi relacionado com a diminuição da produção de neurotrofinas que agem no hipotálamo e estimulam a produção de hormônios relacionados com a saciedade como o TRH e CRH (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2004).

Além disso, apesar da limitação do tamanho da casuística do presente estudo, foram realizadas combinações dos genótipos *_/T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, *_/A* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *_/G* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e _/A* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*, a qual foi mais frequente nos pacientes com o TCAP (8,8%), em relação ao grupo sem TCAP (0%; p=0,0004), apontando que em conjunto, esses quatro SNPs podem predispor ao TCAP. Por outro lado, foi observado que a combinação dos genótipos *CC* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, *GG* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *AA* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e GG* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*, foi mais frequente no grupo sem o TCAP (7,7%), em relação ao grupo com TCAP (1,3%; p=0,0004), mostrando que em conjunto, esses quatro genótipos podem conferir proteção ao desenvolvimento do TCAP.

Pontos fortes e limitações

O ponto crucial deste estudo está relacionado à associação significativa dos polimorfismos avaliados e o TCAP. A abordagem dessa associação na literatura é escassa e no presente trabalho, mesmo com uma amostra reduzida, foi possível observar esse efeito. Por outro lado, a principal limitação deste estudo refere-se ao pequeno tamanho da amostra. No entanto, esse fator não foi limitante o suficiente para mostrar a associação dos polimorfismos estudados tanto de forma independente, quanto em sinergismo ou em ação conjunta. Além disso, a ausência de um grupo com indivíduos eutróficos também

pode ser considerada uma limitação. Já os estudos envolvendo a frequência desses SNPs com TCAP em indivíduos eutróficos também são escassos ou inexistentes na literatura. Fato que poderia auxiliar na elucidação da frequência dessas variantes genéticas na casuística eutrófica. Em adição, não foi possível obter todos dados dos indicadores bioquímicos da amostra completa (n=177) ao longo de 5 anos de pós-operatório, pois muitos pacientes perderam seguimento no pós-operatório, por motivos desconhecidos e, não foi realizada a reavaliação da presença de TCAP e dos sintomas de depressão e ansiedade nos outros períodos, pois estas são feitas rotineiramente no pré-operatório da cirurgia bariátrica, por profissionais da área de saúde mental.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

O *bypass* gástrico contribuiu para redução de peso, IMC, circunferência abdominal, massa gorda (% e kg) e massa magra (kg), assim como para o aumento da massa magra (%), melhora da glicemia e do lipidograma na casuística analisada. No pré-operatório, 53,1% dos pacientes foram diagnosticados com TCAP e 46,9% sem TCAP, sendo que os pacientes com TCAP apresentaram níveis mais elevados de sintomas de depressão e ansiedade, sendo frequência de 13,11% de depressão grave, e de ansiedade moderada (22,95%) e grave (14,75%), enquanto os pacientes sem TCAP apresentaram frequência nula (0,0%) de depressão grave e de ansiedade grave, e de 1,75% de ansiedade moderada.

Os genótipos *CC* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, e *GG* para o SNP *rs6265* do gene *BDNF* parecem proteger os pacientes do TCAP. Por outro lado, a presença de pelo menos um alelo *T* (*DRD2*) e pelo menos um alelo *A* (*BDNF*) confere maior risco para desenvolvimento do TCAP. Além disso, a combinação dos genótipos *_/T* para o polimorfismo *rs1800497* do gene *DRD2*, *_/A* para o polimorfismo *rs6265* do gene *BDNF*, *_/G* para o polimorfismo *A188G* do gene *OPRM1 e _/A* para o polimorfismo *rs4680* do gene *COMT*, se associa a presença do TCAP, enquanto a combinação dos genótipos *CC* para o polimorfismo *rs1800497 (DRD2)*, *GG* para o polimorfismo *rs6265 (BDNF)*, *AA* para o polimorfismo *A188G (OPRM1) e GG* para o polimorfismo *rs4680* (*COMT)*, confere proteção ao desenvolvimento do TCAP.

O IMC dos pacientes com e sem transtorno não se correlacionaram com os diferentes genótipos dos polimorfismos avaliados, mostrando que a recidiva de peso parece ter um caráter multifatorial.

Diante disso, destaca-se a importância de mais estudos sobre essa temática e a implementação de intervenções e manuseio personalizado desses pacientes, como forma de evitar o insucesso da cirurgia bariátrica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFMAN, L.; MÜLLER, M. Nutrigenomics: From molecular nutrition to prevention of disease. **Journal of the AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION**, v. 106, n. 2, p. 569–576, 2006.

2. AKBARIAN, S.A.; SALEHI-ABARGOUEI, A.; POURMASOUMI, M.; KELISHADI, R.; NIKPOUR, P.; HEIDARI-BENI, M. Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. **Adv Med Sci.** 63(1):43-56, 2018.

3. ALIASGHARI, F.; NAZM, S.A.; YASARI, S.; MAHDAVI, R.; BONYADI, M. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. **Eat Weight Disord**, 2020.

4. ALONSO, R.; FARÍAS, M.; ALVAREZ, V.; CUEVAS, A. Translational Cardiometabolic Genomic: The Genetics of Obesity. **Boston: Academic Press.**, 2016.

5. ALMEIDA, K. A.; STRUNZ, C. M. C.; MARANHÃO, R. C.; ANTONIO, P. Polimorfismo S447X da Lipase Lipoprotéica : Influência sobre a Incidência de Doença Arterial Coronariana Prematura e sobre os Lípides Plasmáticos. **Arq Bras Cardiol**, n. 88, p. 297–303, 2007.

6. ALTSHULER, D. L.; DURBIN, R. M.; ABECASIS, G. R.; BENTLEY, D. R. A map of human genome variation from population-scale sequencing. **Nature**, v. 467, n. 7319, p. 1061–1073, 2010.

7. ARKOVA, O. V.; PONOMARENKO, M. P.; RASSKAZOV, D. A.; DRACHKOVA, I. A.; ARSHINOVA, T. V.; PONOMARENKO, P. M.; SAVINKOVA, L. K.; KOLCHANOV, N. A. Obesity-related known and candidate SNP markers can significantly change affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. **BMC Genomics**, v. 16, n. 13, p. 1–13, 2015.

8. ARTERBURN, D. E., & COURCOULAS, A. P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. **BMJ,** 349(aug27 9), g3961–g3961, 2014. doi:10.1136/bmj.g3961

9. AVENA, N. M. The study of food addiction using animal models of binge eating. **Appetite**, v. 55, n. 3, p. 734–737, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2010.09.010>.

10. AVENA, N. M.; BOCARSLY, M. E. Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 1, p. 87–96, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.010>.

11. AVSAR, O.; KUSKUCU, A.; SANCAK, S.; GENC, E. Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? **Neurosci Lett.** 27;654:28-32, 2017. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.023.

12. AZARBAD, L.; CORSICA, J.; HALL, B.; HOOD, M. Psychosocial correlates of binge eating in Hispanic, African American, and Caucasian women presenting for bariatric surgery. **Eating Behaviors.** 2010;11(2):79–84.

13. BACH, P.; VOLLSTA, S.; KIRSCH, M. et al. Increased mesolimbic cue-reactivity in carriers of the mu-opioid-receptor gene OPRM1 A118G polymorphism predicts drinking outcome: a functional imaging study in alcohol dependent subjects. **European neuropsychopharmacology**: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2015;25(8):1128-35.

14. BAIK, J. H. Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. **BMB reports.** 46(11):519-26, 2013.

15. BASTOS, E. C.; BARBOSA, E. M.; SORIANO, G. M.; DOS-SANTOS, E.A.; VASCONCELOS, S. M. Determinants of weight regain after bariatric surgery. **Arq Bras Cir Dig.** 26(1):26-32, 2013

16. BECK, A. T.; EPSTEIN, N.; BROWN, G.; STEER, R. A. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology,** 56(6), 893, 1988. https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893.

17. BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. Na inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 4(6), 561-571, 1961. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

18. BECKERS, S.; PEETERS, A.; ZEGERS, D.; MERTENS, I.; GAAL, L. Van; VAN HUL, W. Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 95, n. 1–2, p. 110–112, 2008.

19. BERRIDGE, K. C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. **Psychopharmacology.** (Berl); 191: 391-431, 2007.

20. BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E.; ALDRIDGE, J. W. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. **Current opinion in pharmacology**. 9(1):65-73, 2009.

21. BERTHOUD, H. R.; MUNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. **Gastroenterology**. 152: 1728-1738, 2017.

22. BJORNTORP, P.; BRAY, G. A.; CARROLL, K. K.; CHUCHALIN, A.; DIETZ, W. H.; EHRLICH, G. E.; HILL, J. O.; PI-SUNYER, F. X.; SARIS, W. H. M.; SEIDELL, J. C.; ZIMMET, P. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. **WHO Technical Report Series**, p. 253, 2000.

23. BLUM, K.; BRAVERMAN, E. R.; WOOD, R. C.; GILL, J.; LI, C.; CHEN, T. J.; TAUB, M.; MONTGOMERY, A. R.; SHERIDAN, P. J.; CULL, J. G. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. **Pharmacogenetics**. 6(4):297-305, 1996.

24. BLUNDELL, J. E.; HALFORD, J. C. G. Appetite: Physiological and Neurobiological Aspects. **Encyclopedia of Human Nutrition.** London.: Academic Press, p. 121–126, 1998.

25. BROLIN, R. E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 22, p. 2793–2796, 2002.

26. BUCHWALD, H.; OIEN, D. M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. **Obesity Surgery**, v. 23, n. 4, p. 427–436, 2013.

27. BULIK, C. M.; SULLIVAN, P. F.; KENDLER, K. S. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. **International Journal of Eating Disorders**, v. 33, n. 3, p. 293–298, 2003.

28. BUSETTO, L.; DICKER, D.; AZRAN, C.; et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. **Obesity facts**, 10(6):597–632, 2017.

29. CAMBI, M. P.; MARCHESINI, S. D.; BARETTA, G. A. Post-bariatric surgery weight regain: evaluation of nutritional profile of candidate patients for endoscopic argon plasma coagulation. **Arq Bras Cir Dig**. 28(1):40-3, 2015.

30. CAMILLERI, M.; ACOSTA, A. Combination Therapies for Obesity. **Metabolic Syndrome and Related Disorders,** 2018. doi:10.1089/met.2018.0075

31. CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. The Weight Reduction Operation of Choice: Vertical Banded Gastroplasty or Gastric Bypass? **The American Journal of Surgery**, v. 171, p. 74–79, 1996.

32. CARDEL, M. I.; LEMAS, D. J.; LEE, A. M.; MILLER, D. R.; HUO, T.; KLIMENTIDIS, Y. C.; FERNANDEZ, J. R. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children. **Pediatr Obes.** 14(2):e12470, 2019.

33. CARLIER, N.; MARSHE, V. S.; CMOREJOVA, J.; DAVIS, C.; MULLER, D. J. Genetic Similarities between Compulsive Overeating and Addiction Phenotypes: A Case for "Food Addiction"? **Current psychiatry reports.** 17(12):96, 2015.

34. CARPENTER, C. L.; WONG, A. M.; LI, Z.; NOBLE, E. P.; HEBER, D. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. **Obesity** (Silver Spring, Md). 21(9):E467-73, 2013.

35. CENEVIVA, R.; SILVA, G. A.; VIEGAS, M. M.; SANKARANKUTTY, A. K.; CHUEIRE, F. B. Cirurgia Bariátrica e Apneia do Sono. **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP**, v. 39, n. 2, p. 235–245, 2006.

36. CHAMBERS, A. P.; SANDOVAL, D. A.; SEELEY, R. J. Integration of satiety signals by the central nervous system. **Curr Biol.** 23: R379-388, 2013.

37. CHEN, J.; LIPSKA, B. K.; HALIM, N.; MA, Q. D.; MATSUMOTO, M.; MELHEM, S.; et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. **American Journal of Human Genetics**. 75(5), 807–821, 2004. 10.1086/425589.

38. CLARKE, T. K.; CRIST, R. C.; KAMPMAN, K. M.; DACKIS, C. A.; PETTINATI, H. M.; O'BRIEN, C. P., et al. Low frequency genetic variants in the mu-opioid receptor (OPRM1) affect risk for addiction to heroin and cocaine. **Neuroscience letters.** 542:71-5, 2013.

39. COADY, S. A.; JAQUISH, C. E.; FABSITZ, R. R.; LARSON, M. G.; CUPPLES, L. A.; MYERS, R. H. Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in framingham families. **Obes.Res.**, v. 10, n. 1071–7323 (Print), p. 675–681, 2002.

40. COLONNA, V.; AYUB, Q.; CHEN, Y.; PAGANI, L.; LUISI, P.; PYBUS, M.; GARRISON, E.; XUE, Y.; TYLER-SMITH, C.; ARTICLE, I.; URL, A.; BIOLOGY, G.; CENTRAL, P.; BIOLOGY, G. Human genomic regions with exceptionally high levels of population differentiation identified from. **Genome biology**, p. 1–14, 2014.

41. CONCEIÇÃO, E.; BASTOS, A. P.; BRANDÃO, I.; VAZ, A. R.; RAMALHO, S.; ARROJADO, F.; DA COSTA, J. M.; MACHADO, P. P. P. Loss of control eating and weight outcomes after bariatric surgery: A study with a Portuguese sample. **Eating and Weight Disorders**, v. 19, n. 1, p. 103–109, 2014.

42. CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: **Casa do Psicólogo**, 2001.

43. DAIGER, S. P.; SULLIVAN, L. S.; BOWNE, S. J. Chapter 31 - Genetic Mechanisms of Retinal Disease. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, et al., editors. Retina (Fifth Edition). London:

W.B. Saunders; p. 624-34, 2013.

44. DALLEY, J. W.; & ROISER, J. P. Dopamine, serotonin and impulsivity. **Neuroscience**, 215, 42–58, 2012. 10.1016/j.neuroscience. 2012.03.065.

45. DAVIS, C.; ZAI, C.; LEVITAN, R. D.; KAPLAN, A. S.; CARTER, J. C.; REID-WESTOBY, C.; et al. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. **International journal of obesity**. 35(10):1347-54, 2011.

46. DAVIS, C.; LEVITAN, R. D.; CARTER, J.; KAPLAN, A. S.; REID, C.; CURTIS, C., et al. Personality and eating behaviors: a case-control study of binge eating disorder. **The International journal of eating disorders.** 41(3):243-50, 2008.

47. DAVIS, C.; LEVITAN, R. D.; KAPLAN, A. S.; CARTER, J.; REID, C.; CURTIS, C.; PATTE, K.; HWANG, R.; KENNEDY, J. L. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 32(3):620-8., 2008.

48. DAVIS, C. A.; LEVITAN, R. D.; REID, C.; CARTER, J. C.; KAPLAN, A. S.; PATTE, K. A.; KING, N.; CURTIS, C.; KENNEDY, J. L. Dopamine for wanting and opioids for liking: A comparison of obese adults with and without binge eating. **Obesity**, v. 17, n. 6, p. 1220–1225, 2009.

49. DAVIS, C.; LEVITAN, R. D.; YILMAZ, Z.; KAPLAN, A. S.; CARTER, J. C.; KENNEDY, J. L. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: Genotypes and sub-phenotypes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 328–335, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.002>.

50. DAVIS, C.; ZAI, C.; LEVITAN, R. D.; KAPLAN, A. S.; CARTER, J. C.; REID-WESTOBY, C.; et al. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. **International journal of obesity**. 2011;35(10):1347-54, 2005.

51. DEB, I.; CHAKRABORTY, J.; GANGOPADHYAY, P. K.; CHOUDHURY, S. R.; DAS, S. Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by mu-opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. **Journal of neurochemistry**. 112(2):486-96, 2010.

52. DINGEMANS, A.; BRUNA, M.; VAN FURTH, E. Binge eating disorder: a review. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 3, p. 299–307, 2002. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/0801949>.

53. DOUGKAS, A.; YAQOOB, P.; GIVENS, D. I.; REYNOLDS, C. K.; MINIHANE, A. M. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 6, p. 1151–1156, 2013.

54. DUNHAM, I.; KUNDAJE, A.; ALDRED, S. F.; COLLINS, P. J. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. **Nature**, v. 489, n. 7414, p. 57–74, 2012.

55. ENGIN, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 1–17, 2017. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1

56. EPSTEIN, L. H.; TEMPLE, J. L.; NEADERHISER, B. J.; SALIS, R. J.; ERBE, R. W.; LEDDY, J. J. Food reinforcement, the dopamine D2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. **Behav Neurosci.** 121(5):877-86, 2007.

57. FAIRBURN, C. G.; HARRISON, P. J. Eating disorders. **The Lancet**, v. 361, n. 9355, p. 407–416, 2003.

58. FAITH, M. S.; PIETROBELLI, A.; NUÑEZ, C.; HEO, M.; HEYMSFIELD, S. B.; ALLISON, D. B. Evidence for Independent Genetic Influences on Fat Mass and Body Mass Index in a Pediatric Twin Sample. **Pediatrics**, v. 104, n. 1, p. 61–67, 1999. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.104.1.61>.

59. FALLGATTER, A. J.; LESCH, K. P. 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 10(3), 295–299, 2007. 10.1017/s1461145706006985.

60. FANDIÑO, J.; BENCHIMOL, A. K.; COUTINHO, W. F.; APPOLINÁRIO, J. C. Cirurgia bariátrica: aspectos psicológicos e psiquiátricos. **R Psiquiatr RS**, v. 31, n. 11, p. 199–201, 2004.

61. FARR, O. M.; SOFOPOULOS, M.; TSOUKAS, M. A.; DINCER, F.; THAKKAR, B.; SAHIN-EFE, A.; et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. **Diabetologia**. 59: 954-965, 2016

62. FENECH, M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics - diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 4, p. 1365–1370, 2008.

63. FENG, J. Role of Cyfip2 in Binge Eating. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 9, p. e77–e78, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.008>.

64. FERREIRA, C.; PH, N.; PAULA, A.; PEREZ, R.; D, D. O. R.; JOSE, M.; BROCHADO, F.; PH, D.; PARENTI, B.; D, D. O. M.; AUGUSTA, M.; PINHEL, D. S.; PH, D.; SERGIO, J.; PH, M.; ERNESTO, J.; PH, D.; SALGADO, W.; PH, J.; SILVA, W. A.; D, J. P.; BARBOSA, C.; PH, N. UCP1 -3826 A > G polymorphism affects weight , fat mass , and risk of type 2 diabetes mellitus in grade III obese patients. **Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 83–87, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.07.016>.

65. FREITAS, S.; et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. **Rev Bras Psiquiatr,** v. 23, n.4, p. 215-220, 2001.

66. FIGLEWICZ, D. P. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physio.** 284: R882-892, 2003.

67. FILBEY, F. M.; RAY, L.; SMOLEN, A.; CLAUS, E. D.; AUDETTE, A.; HUTCHISON, K. E. Differential neural response to alcohol priming and alcohol taste cues is associated with DRD4 VNTR and OPRM1 genotypes. **Alcohol Clin Exp Res.** 32(7):1113-23, 2008.

68. FRASZCZYK, E.; LUIJTEN, M.; SPIJKERMAN, A.M.W. et al. The effects of bariatric surgery on clinical profile, DNA methylation, and ageing in severely obese patients. **Clin Epigenet.** 14, 2020. https://doi.org/10.1186/s13148-019-0790-2

69. FU, L. W.; ZHANG, M. X.; WU, L. J.; GAO, L. W.; MI, J. Gene-gene interaction on central obesity in school-aged children in China. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.** 38(7):883-888, 2017.

70. GHALANDARI, H.; HOSSEINI-ESFAHANI, F.; MIRMIRAN, P. The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. **Int J Endocrinol Metab.** 13(3):e19073, 2015.

71. GALLICCHIO, L.; CHANG, H. H.; CHRISTO, D. K.; THUITA, L.; HUANG, H. Y.; STRICKLAND, P.; RUCZINSKI, I.; CLIPP, S.; HELZLSOUER, K. J. Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study. **BMC Medical Genetics**, v. 10, p. 103, 2009.

72. GONZÁLEZ-CASTRO, T. B.; POOL-GARCÍA, S.; TOVILLA-ZÁRATE, C. A.; JUÁREZ-ROJOP, I. E.; LÓPEZ-NARVÁEZ, M. L.; FRÉSAN, A.; GENIS-MENDOZA, A. D.; PÉREZ-HERNÁNDEZ, N.; NICOLINI, H. Association between BDNF Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case-control study. **Medicine** (Baltimore). 98(11):e14838, 2019.

73. GLOY, V. L.; BRIEL, M.; BHATT, D. L.; KASHYAP, S. R.; SCHAUER, P. R.; MINGRONE, G.; BUCHER, H. C.; NORDMANN, A. J. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Bmj**, v. 347, n. oct22 1, p. f5934–f5934, 2013. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f5934>.

74. GOODARZI, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **The Lancet Diabetes & Endocrinology.** 6(3):223-36, 2018.

75. GORESTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev. psiquiatr. clín.** São Paulo, 25(5):245-50, 1998

76. GORMALLY, J.; et al. The assessment of binge-eating severity among obese persons. **Addictive behaviors,** v. 7, n.1, p.47-55, 1982.

77. GRAVANI, S.; MATIATOU, M.; NIKOLAIDIS, P. T.; MENENAKOS, E.; ZOGRAFOS, C. G.; ZOGRAFOS, G.; ALBANOPOULOS, K. Anxiety and Depression Affect Early Postoperative Pain Dimensions after Bariatric Surgery. J Clin Med. Dec 25;10(1):53, 2020. doi: 10.3390/jcm10010053.

78. GRILO, C. M.; WHITE, M. A.; MASHEB, R. M. DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders.** 42(3):228–234, 2009.

79. GRUPSKI, A. E.; HOOD, M. M.; HALL, B. J.; AZARBAD, L.; FITZPATRICK, S. L. Examining the Binge Eating Scale in Screening for Binge Eating Disorder in Bariatric Surgery Candidates. **Obesity Surgery**, n. 23, p. 1–6, 2013.

80. HAERIAN, B. S.; HAERIAN, M. S. OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: evidence from a meta-analysis. **Pharmacogenomics.** 14(7):813-24, 2013.

81. HAGHIGHI, A.; MELKA MG, BERNARD M, ABRAHAMOWICZ M, LEONARD GT, RICHER L, et al. Opioid receptor mu 1 gene, fat intake and obesity in adolescence. **Molecular psychiatry.** 19(1):63-8, 2014.

82. HARDMAN, C. A.; ROGERS, P. J.; TIMPSON, N. J.; MUNAFO, M. R. Lack of association between DRD2 and OPRM1 genotypes and adiposity. **International journal of obesity**. 38(5):730-6, 2014.

83. HARRIS, G. C.; WIMMER, M.; ASTON-JONES, G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. **Nature**. 437: 556-559, 2005.

84. HAUK, L. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **AORN Journal,** 107(3), P12–P14, 2018. doi:10.1002/aorn.12107

85. HELDER, S. G.; COLLIER, D. A. The genetics of eating disorders. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 6, n. 1, p. 157–175, 2011.

86. HERNANDEZ, L.; HOEBEL, B. G. Food intake and lateral hypothalamic self-stimulation covary after medial hypothalamic lesions or ventral midbrain 6-hydroxydopamine injections that cause obesity. **Behav Neurosci**. 103: 412-422, 1989.

87. HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673–689, 2016.

88. HU, N.; WANG, C.; HU, Y.; YANG, H. H.; GIFFEN, C.; TANG, Z.; HAN, X.; GOLDSTEIN, A. M.; EMMERT-BUCK, M. R.; BUETOW, K. H.; TAYLOR, P. R.; LEE, M. P. Genome-Wide Association Study in Esophageal Cancer Using GeneChip Mapping 10K Array Genome-Wide Association Study in Esophageal Cancer Using GeneChip Mapping 10K Array. n. 7, p. 2542–2546, 2005.

89. HUDSON, J. I.; LALONDE, J. K.; BERRY, J. M.; PINDYCK, L. J.; BULIK, C. M.; CROW, S. J.; MCELROY, S. L.; LAIRD, N. M.; TSUANG, M. T.; WALSH, B. T.; ROSENTHAL, N. R.; POPE, H. G. Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 3, p. 313–319, 2006.

90. HUNT, M. S.; KATZMARZYK, P. T.; PÉRUSSE, L.; RICE, T.; RAO, D. C.; BOUCHARD, C. Familial resemblance of 7-year changes in body mass and adiposity. **Obesity Research**, v. 10, n. 6, p. 507–517, 2002.

91. JACKSON, V. M.; BREEN, D. M.; FORTIN, J.-P.; LIOU, A.; KUZMISKI, J. B.; LOOMIS, A. K.; CARPINO, P. A. Latest approaches for the treatment of obesity. **Expert Opinion on Drug Discovery**, 10(8), 825–839, 2015. doi:10.1517/17460441.2015.1044966

92. JAVARAS, K. N.; LAIRD, N. M.; REICHBORN-KJENNERUD, T.; BULIK, C. M.; POPE, H. G.; HUDSON, J. I. Familiality and heritability of binge eating disorder: results of a case-control family study and a twin study. **The International journal of eating disorders**, v. 41, n. 2, p. 174–179, 2008.

93. JERLHAG, E.; JANSON, A. C.; WATERS, S.; ENGEL, J. A. Concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats. **PLoS One**. 7: e49557, 2012.

94. JONES-CORNEILLE, L.; WADDEN, T.; SARWER, D.; et al. Axis I psychopathology in bariatric surgery candidates with and without binge eating disorder: results of structured clinical interviews. **Obesity Surgery.** 22(3):389–397, 2012.

95. JONSSON, E. G.; NOTHEN, M. M.; GRUNHAGE, F.; FARDE, L.; NAKASHIMA, Y.; PROPPING, P.; SEDVALL, G. C. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. **Mol Psychiatr.** 4(3):290-6, 1999.

96. JUNG, Y.; MONTEL, R. A.; SHEN, P. H.; MASH, D. C.; GOLDMAN D. Assessment of the Association of D2 Dopamine Receptor Gene and Reported Allele Frequencies With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open.** 2(11):e1914940, 2019.

97. KALARCHIAN, M. A.; MARCUS, M. D.; WILSON, G. T.; LABOUVIE, E. W.; BROLIN, R. E.; LAMARCA, L. B. Binge eating among gastric bypass patients at long-term follow-up. **Obesity Surgery**, v. 12, n. 2, p. 270–275, 2002.

98. KALARCHIAN, M. A.; WILSON, G. T.; BROLIN, R. E.; BRADLEY, L. Binge eating in bariatric surgery patients. **International Journal of Eating Disorders**, v. 23, n. 1, p. 89–92, 1998. Disponível em: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9429923&retmode=ref&cmd=prlinks>.

99. KEARNS, K.; DEE, A.; FITZGERALD, A. P.; DOHERTY, E.; PERRY, I. J. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: The effects of a small BMI reduction at population level. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014. Disponível em: <BMC Public Health>.

100. KELLY, T.; YANG, W.; CHEN, C. S.; REYNOLDS, K.; HE, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431–1437, 2008.

101. KESSLER, R. M.; HUTSON, P. H.; HERMAN, B. K.; POTENZA, M. N. The neurobiological basis of binge-eating disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 63, p. 223–238, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>.

102. KHERA, A.V.; CHAFFIN, M.; WADE, K. H.; et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. **Cell.** 2019;177(3):587-596.e9. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028

103. KIM, O. Y.; SHIN, M. J.; MOON, J.; CHUNG, J. H. Plasma ceruloplasmin as a biomarker for obesity: A proteomic approach. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 5–6, p. 351–356, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.01.014>.

104. KING, W. C.; HINERMAN, A. S.; BELLE, S. H.; WAHED, A. S.; COURCOULAS, A. P. Comprison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association with Clinical Outcomes. **JAMA.** 320(15):1560-9, 2018.

105. KLUMP, K. L.; SUISMAN, J. L.; BURT, S. A.; MCGUE, M.; IACONO, W. G. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. **J Abnorm Psychol.** 118: 797-805, 2009.

106. KOCH, T. R.; FINELLI, F. C. Postoperative Metabolic and Nutritional Complications of Bariatric Surgery. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 39, n. 1, p. 109–124, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2009.12.003>.

107. KONTUREK, S. J.; KONTUREK, J. W.; PAWLIK, T.; BRZOZOWSKI T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. **J Physiol Pharmacol**. 55: 137-154, 2004.

108. KORNER, J.; LEIBEL, R. L. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. **N Engl J Med**. 349: 926-928, 2003.

109. KRAKAUER, N. Y.; KRAKAUER, J. C. Untangling Waist Circumference and Hip Circumference from Body Mass Index with a Body Shape Index, Hip Index, and Anthropometric Risk Indicator. **Metab Syndr Relat Disord.** May;16(4):160-165, 2018. doi: 10.1089/met.2017.0166.

110. KUIKKA, J. T.; TAMMELA, L.; KARHUNEN, L.; RISSANEN, A.; BERGSTRÖM, K. A.; NAUKKARINEN, H.; VANNINEN, E.; KARHU, J.; LAPPALAINEN, R.; REPO-TIIHONEN, E.; TIIHONEN, J.; UUSITUPA, M. Reduced serotonin transporter binding in binge eating women. **Psychopharmacology**, v. 155, n. 3, p. 310–314, 2001.

111. KUSHNER, R. F.; SORENSEN, K. W. Prevention of Weight Regain Following Bariatric Surgery. **Curr Obes Rep.** 4(2):198-206, 2015.

112. LATAPY, C.; BEAULIEU, J. M. Chapter Eleven - β-Arrestins in the Central Nervous System. In: Luttrell LM, editor. Progress in molecular biology and translational science. 118: **Academic Press.** p. 267-95, 2013.

113. LEBRUN, B.; BARIOHAY, B.; MOYSE, E.; JEAN, A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: A minireview. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 126–127, p. 30–38, 2006.

114. LEEHR, E.; SCHAG, K.; BRUCKMANN, C.; PLEWNIA, C.; ZIPFEL, S.; NIERATSCHKER, V.; GIEL, K. A putative association of COMT Val(108/158)Met with impulsivity in Binge Eating Disorder. **Eur Eat Disord Rev.** Mar;24(2):169-73, 2016. doi: 10.1002/erv.2421. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26621270.

115. LEVITAN, R. D.; MASELLIS, M.; BASILE, V. S.; LAM, R. W.; KAPLAN, A. S.; DAVIS, C.; MUGLIA, P.; MACKENZIE, B.; THARMALINGAM, S.; KENNEDY, S. H.; MACCIARDI, F.; KENNEDY, J. L. The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: An evolutionary perspective. **Biological Psychiatry**, v. 56, n. 9, p. 665–669, 2004.

116. LLORET, L. C.; HAJJ, A.; POITOU, C.; SIMONEAU, G.; CLEMENT, K.; LAPLANCHE, J. L, et al. Pilot study examining the frequency of several gene polymorphisms involved in morphine pharmacodynamics and pharmacokinetics in a morbidly obese population. **Obes Surg.** 21(8):1257-64, 2011.

117. LOCKE, A. E.; KAHALI, B.; BERNDT, S. I.; JUSTICE, A. E. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197–206, 2015.

118. MA, X. Y.; QIU, W. Q.; SMITH, C. E.; PARNELL, L. D.; JIANG, Z. Y.; ORDOVAS, J. M.; TUCKER, K. L.; LAI, C. Q. Association between BDNF rs6265 and obesity in the Boston Puerto Rican Health Study. **J Obes.** 2012:102942, 2012.

119. MACLEAN, P. S.; BLUNDELL, J. E.; MENNELLA, J. A.; BATTERHAM, R. L. Biological control of appetite: A daunting complexity. **Obesity** (Silver Spring). 25 Suppl 1: S8-S16, 2017.

120. MALECKAS, A.; GUDAITYTE, R.; PETEREIT, R.; VENCLAUSKAS, L.; VELICKIENE, D. Weight regain after gastric bypass: etiology and treatment options. **Gland Surg.** 5(6):617-24, 2016.

121. MALIK, S.; MCGLONE, F.; BEDROSSIAN, D.; DAGHER, A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. **Cell Metab**. 7: 400-409, 2008.

122. MANFREDI, L.; ACCOTO, A.; COUYOUMDJIAN, A.; CONVERSI, D. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. **Nutrients.** 13(3):848, 2021.

123. MARTIN, C. K.; BELLANGER, D. E.; RAU, K. K.; COULON, S.; GREENWAY, F. L. Safety of the Ullorex oral intragastric balloon for the treatment of obesity. **J Diabetes Sci Technol.** 1: 574-581, 2007.

124. MARTÍNEZ-EZQUERRO, J. D.; RENDÓN-MACÍAS, M. E.; ZAMORA-MENDOZA, G.; SERRANO-MENESES, J.; ROSALES-RODRÍGUEZ, B.; et al. Association Between the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Overweight/Obesity in Pediatric Population. **Arch Med Res.** 48(7):599-608, 2017

125. MARZOCCHI, R.; MOSCATIELLO, S.; VILLANOVA, N.; SUPPINI, A.; MARCHESINI, G. Psychological Profile and Quality of Life of Morbid Obese Patients Attending a Cognitive Behavioural Program. **Psihol. Teme.** 17, 349–360, 2008.

126. MATAFOME, P.; SEICA, R. The Role of Brain in Energy Balance. **Adv Neurobiol.** 19: 33-48, 2017.

127. MATHES, W. F.; BROWNLEY, K. A.; MO, X.; BULIK, C. M. The biology of binge eating. **Appetite**, v. 52, n. 3, p. 545–553, 2009.

128. MCCUEN-WURST, C.; RUGGIERI, M.; ALLISON, K. C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. Ann N Y Acad Sci. Jan;1411(1):96-105, 2018. doi: 10.1111/nyas.13467.

129. MCGARRITY, L.A.; PERRY, N.S.; DERBIDGE, C.M.; TRAPP, S.K.; TERRILL, A.L.; SMITH, T.W.; IBELE, A.R.; MACKENZIE, J.J. Associations Between Approach and Avoidance Coping, Psychological Distress, and Disordered Eating Among Candidates for Bariatric Surgery. **Obes. Surg.** *29*, 3596–3604, 2019.

130. MEANY, G.; CONCEIÇÃO, E.; MITCHELL, J. E. Binge eating, binge eating disorder and loss of control eating: Effects on weight outcomes after bariatric surgery. **European Eating Disorders Review**, v. 22, n. 2, p. 87–91, 2014.

131. MEBEL, D. M.; WONG, J. C.; DONG, Y. J.; BORGLAND, S. L. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. **Eur J Neurosci.** 36: 2336-2346, 2012.

132. MEGUID, M. M.; YANG, Z. J.; KOSEKI, M. Eating induced rise in LHA-dopamine correlates with meal size in normal and bulbectomized rats. **Brain Res Bull.** 36: 487-490, 1995.

133. MICHAELIDES, M.; THANOS, P. K.; VOLKOW, N. D.; WANG, G. J. Dopamine-related frontostriatal abnormalities in obesity and binge-eating disorder: emerging evidence for developmental psychopathology. **International review of psychiatry** (Abingdon, England). 24(3):211-8, 2012.

134. MIRAS, A. D.; LE ROUX, C. W. Bariatric surgery and taste: Novel mechanisms of weight loss. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, n. 2, p. 140–145, 2010.

135. MISHRA, A.; SINGH, S.; SHUKLA, S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. **J Exp Neurosci.** 12:1-8, 2018.

136. MITCHELL, J. E.; LANCASTER, K. L.; BURGARD, M. A.; HOWELL, L. M.; KRAHN, D. D.; CROSBY, R. D.; WONDERLICH, S. A.; GOSNELL, B. A. Long-term follow-up of patients' status after gastric bypass. **Obesity surgery**, v. 11, n. 4, p. 464–468, 2001. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11501356>.

137. MITCHELL, K. S.; NEALE, M. C.; BULIK, C. M.; AGGEN, S. H.; KENDLER, K. S.; MAZZEO, S. E. Binge eating disorder: A symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. **Psychological Medicine**, v. 40, n. 11, p. 1899–1906, 2010.

138. MONACO-FERREIRA, D. V.; LEANDRO-MERHI, V. A. Weight Regain 10 Years After Roux-en-Y Gastric Bypass. **Obes Surg.** 27(5):1137-44, 2017.

139. MONTELEONE, P.; TORTORELLA, A.; CASTALDO, E.; MAJ, M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 141B, n. 1, p. 7–9, 2006a. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30232>.

140. MONTELEONE, P.; ZANARDINI, R.; TORTORELLA, A.; GENNARELLI, M.; CASTALDO, E.; CANESTRELLI, B.; MAJ, M. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. **Neuroscience Letters**, v. 406, n. 1–2, p. 133–137, 2006b.

141. MORTON, G. J.; MEEK, T. H.; SCHWARTZ, M. W. Neurobiology of food intake in health and disease. **Nat Rev Neurosci**. 15(6):367-78, 2014.

142. MUST, A.; SPADANO, J.; COAKLEY, E. H.; FIELD, A. E.; COLDITZ, G.; DIETZ, W. H. The Disease Burden Associated With. **The Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 16, p. 1523–1529, 1999.

143. NAUKKARINEN, J.; RISSANEN, A.; KAPRIO, J.; PIETILÄINEN, K. H. Causes and consequences of obesity: The contribution of recent twin studies. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 8, p. 1017–1024, 2012.

144. [NCBI] National Center for Biotechnology Information - National Library of Medicine: Gene BDNF. 2021. Bethesda, MD. [accessed 2021 Apr 30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/627.

145. [NCBI] National Center for Biotechnology Information - National Library of Medicine: Gene DRD2. 2021. Bethesda, MD. [accessed 2021 Apr 30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1813.

146. NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. **Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014.

147. NICOLETTI, C. F.; CORTES-OLIVEIRA, C.; PINHEL, M. A. S.; NONINO, C. B. Bariatric surgery and precision nutrition. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1–13, 2017a.

148. NICOLETTI, C. F.; PH, D.; PAULA, A.; D, R. P. D. O. R.; D, F. B. P.; PINHEL, M. A. S.; PH, D.; S, B. A. P. D. O. M.; MARCHINI, J. S.; PH, D.; SALGADO, W.; PH, J.; S, N. M. C. M.; S, M.; SILVA, W. A.; PH, J.; NONINO, C. B.; PH, D.; FERREIRA, L.; ARA, D. The Ala55Val and -866G > A polymorphisms of the UCP2 gene could be biomarkers for weight loss in patients who had Roux-en-Y gastric bypass. **Nutrition**, v. 33, p. 326–330, 2017b.

149. NICOLETTI, C. F.; DELFINO, H. B. P.; FERREIRA, F. C.; PINHEL, M. A. S.; NONINO, C. B. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. **Rev Endocr Metab Disord.** 20(1):115-25, 2019.

150. NIEH, E. H.; MATTHEWS, G. A.; ALLSOP, S. A.; PRESBREY, K. N.; LEPPLA, C. A.; WICHMANN. R.; et al. Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. **Cell.** 160: 528-541, 2015.

151. NIEH, E. H.; VANDER-WEELE, C. M.; MATTHEWS, G. A.; PRESBREY, K. N.; WICHMANN, R.; LEPPLA, C. A.; et al. Inhibitory Input from the Lateral Hypothalamus to the Ventral Tegmental Area Disinhibits Dopamine Neurons and Promotes Behavioral Activation. **Neuron**. 90: 1286-1298, 2016.

152. NIH. OPRM1 gene [Internet]. 2021 [cited 25/06/2021]. Available from: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/OPRM1.

153. NISOLI, E.; BRUNANI, A.; BORGOMAINERIO, E.; TONELLO, C.; DIONI, L.; BRISCINI, L.; REDAELLI, G.; MOLINARI, E.; CAVAGNINI, F.; CARRUBA, M. O. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. **Eat Weight Disord.** 12(2):91-6, 2007.

154. NONINO, C.B.; BARATO, M.; FERREIRA, F.C.; DELFINO, H. B. P.; et al. *DRD2* and *BDNF* polymorphisms are associated with binge eating disorder in patients with weight regain after bariatric surgery. **Eat Weight Disord.** 2021. https://doi.org/10.1007/s40519-021-01290-6

155. NJIKE, V. Y.; SMITH, T. M.; SHUVAL, O.; SHUVAL, K.; EDSHTEYN, I.; KALANTARI, V.; et al. Snack Food, Satiety, and Weight. **Adv Nutr.** 7: 866-878, 2016.

156. ORCI, L.; CHILCOTT, M.; HUBER, O. Short versus long roux-limb length in Roux-en-Y gastric bypass surgery for the treatment of morbid and super obesity: A systematic review of the literature. **Obesity Surgery**, v. 21, n. 6, p. 797–804, 2011.

157. ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional Genomics. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 5, n. 1, p. 71–118, 2004. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.5.061903.180008>.

158. PALACIOS, A.; CANTO, P.; TEJEDA, M. E.; STEPHANO, S.; LUJÁN, H.; GARCÍA-GARCÍA, E.; ROJANO-MEJÍA, D.; MÉNDEZ, J. P. Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. **Eur Psychiatry.**54:59-64, 2018.

159. PALMEIRA, L.; CUNHA, M.; PADEZ, C.; ALVAREZ, M.; PINTO-GOUVEIA, J.; MANCO, L. Association study of variants in genes FTO, SLC6A4, DRD2, BDNF and GHRL with binge eating disorder (BED) in Portuguese women. **Psychiatry Res.** 273:309-11, 2019.

160. PANAGIOTOU, G.; NIELSEN, J. Nutritional Systems Biology: Definitions and Approaches. **Annual Review of Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 329–339, 2009. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-080508-141138>.

161. PANARO, B. L.; TOUGH, I. R.; ENGELSTOFT, M. S.; MATTHEWS, R. T.; DIGBY, G. J.; MOLLER, C. L.; et al. The melanocortin-4 receptor is expressed in enteroendocrine L cells and regulates the release of peptide YY and glucagon-like peptide 1 in vivo. **Cell Metab**. 20: 1018-1029, 2014.

162. PENG, S.; YU, S.; WANG, Q.; KANG, Q.; ZHANG, Y.; ZHANG, R.; JIANG, W.; QIAN, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, M.; ET AL. Dopamine receptor D2 and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms associated with anorexia nervosa in Chinese Han population: DRD2 and COMT gene polymorphisms were associated with AN. **Neurosci Lett.** 616:147-51, 2016.

163. PEKKARINEN, T.; KOSKELA, K.; HUIKURI, K.; MUSTAJOKI, P. Long-Term Results of Gastroplasty for Morbid Obesity: Binge-Eating as a Predictor of Poor Outcome. **Obesity Surgery: Including Laparoscopy and Allied Care**, v. 4, n. 3, p. 248–255, 1994.

164. PERKOVIC, M. N.; MUSTAPIC, M.; PAVLOVIC, M.; UZUN, S.; KOZUMPLIK, O.; BARISIC, I.; MUCK-SELER, D.; PIVAC, N. Lack of association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and body mass index change over time in healthy adults. **Neurosci. Lett.** 545:127-31, 2013.

165. PETERSON, R. E.; LATENDRESSE, S. J.; BARTHOLOME, L. T.; WARREN, C. S.; RAYMOND, N. C. Binge Eating Disorder Mediates Links between Symptoms of Depression, Anxiety, and Caloric Intake in Overweight and Obese Women. **Journal of obesity,** 2012. https://doi.org/10.1155/2012/407103

166. POITOU BERNERT, C.; CIANGURA, C.; COUPAYE, M.; CZERNICHOW, S.; BOUILLOT, J. L.; BASDEVANT, A. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. **Diabetes and Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 13–24, 2007.

167. Project G. ss1322962066 NCBI dbSNP Short Genetic Vartiations [Internet]. NCBI. 2014 [cited 03/10/2021]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ss.cgi?ss=ss1322962066.

168. RAMOS, E. J.; MEGUID, M. M.; CAMPOS, A. C.; COELHO, J. C. Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. **Nutrition.** 21: 269-279, 2005.

169. RANKINEN, T.; ZUBERI, A.; CHAGNON, Y. C.; WEISNAGEL, S. J.; ARGYROPOULOS, G.; WALTS, B.; PÉRUSSE, L.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: The 2005 update. **Obesity**, v. 14, n. 4, p. 529–644, 2006.

170. RASMUSSEN, P.; BRASSARD, P.; ADSER, H.; PEDERSEN, M.V.; LEICK, L.; HART, E.; SECHER, N. H.; PEDERSEN, B. K.; PILEGAARD, H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Exp Physiol.** 94(10):1062-9, 2009.

171. RAY, L. A.; BARR, C. S.; BLENDY, J. A.; OSLIN, D.; GOLDMAN, D.; ANTON, R. F. The role of the Asn40Asp polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) on alcoholism etiology and treatment: a critical review. **Alcohol Clin Exp Res.** 36(3):385-94, 2012.

172. RESSLER, K. J.; NEMEROFF, C. B. Peptides and Psychiatry. In: Smelser NJ, Baltes PB, editors. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. Oxford: Pergamon. p. 11189-95, 2001.

173. RITCHIE, T.; NOBLE, E. P. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. **Neurochem Res.** 28(1):73-82, 2003.

174. RIVERA-INIGUEZ, I.; PANDURO, A.; RAMOS-LOPEZ, O.; VILLASENOR-BAYARDO, S. J.; ROMAN, S. DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. **Eat Weight Disord.** 24(5):835-44, 2019.

175. ROHDE, K.; KELLER, M.; LA COUR POULSEN, L.; BLÜHER, M.; KOVACS, P.; BÖTTCHER, Y. Genetics and epigenetics in obesity. **Metabolism.** 92:37-50, 2019.

176. ROZENBLAT, V.; ONG, D.; FULLER-TYSZKIEWICZ, M.; AKKERMANN, K.; COLLIER, D.; ENGELS, R. C. M. E.; FERNANDEZ-ARANDA, F.; HARRO, J.; HOMBERG, J. R.; KARWAUTZ, A.; KIIVE, E.; KLUMP, K. L.; LARSON, C. L.; RACINE, S. E.; RICHARDSON, J.; STEIGER, H.; STOLTENBERG, S. F.; VAN STRIEN, T.; WAGNER, G.; TREASURE, J.; KRUG, I. A systematic review and secondary data analysis of the interactions between the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and environmental and psychological factors in eating disorders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 84, p. 62–72, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.023>.

177. RUI, L. Brain regulation of energy balance and body weight. **Rev Endocr Metab Disord**. 14: 387-407, 2013.

178. SACHDEO, B. L. Y.; YU, L.; GIUNTA, G. M.; BELLO, N. T. Binge-Like Eating Is Not Influenced by the Murine Model of OPRM1 A118G Polymorphism. **Frontiers in Psychology.** 10(246), 2019.

179. SANSOM, B. The prevalence of eight single nucleotide variations in overweight and obese participants: University of Pretoria; 2018.

180. SARWER, D. B.; COHN, N. I.; GIBBONS, L. M.; MAGEE, L.; CRERAND, C. E.; RAPER, S. E.; ROSATO, E. F.; WILLIAMS, N. N.; WADDEN, T. A. Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. **Obesity Surgery**, v. 14, n. 9, p. 1148–1156, 2004.

181. SAUNDERS, R. Binge eating in gastric bypass patients before surgery. **Obesity surgery**, v. 9, n. 1, p. 72–76, 1999.

182. SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature.** 404: 661-671, 2000.

183. SELASSIE, M.; SINHA, A. C. The epidemiology and aetiology of obesity: A global challenge. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 25, n. 1, p. 1–9, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2011.01.002>.

184. SHANKAR, P.; BOYLAN, M.; SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition**, v. 26, n. 11–12, p. 1031–1037, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.12.003>.

185. SHERRY, S. T. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 1, p. 308–311, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/29.1.308>.

186. SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes rendus biologies.** 340(2):87-108, 2017.

187. SINGH, R.; TAKAHASHI, T.; TOKUNAGA, M.; et al. Effect of Brain Derived Neurotrophic Factor, In Relation to Diet and Lifestyle Factors, for Prevention of Neuropsychiatric and Vascular Diseases and Diabetes. **The Open Nutraceuticals J.** 7:5-14, 2014.

188. SMITH, K. S.; BERRIDGE, K. C. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. **The Journal of neuroscience:** the official journal of the Society for Neuroscience. 27(7):1594-605, 2007.

189. SPELLICY, C. J.; HARDING, M. J.; HAMON, S. C.; MAHONEY, J. J. 3RD; REYES, J. A.; et al. A variant in ANKK1 modulates acute subjective effects of cocaine: a preliminary study. **Genes Brain Behav.** 13(6):559-64, 2014.

190. SPIEGELMAN, B. M.; HU, E.; KIM, J. B.; BRUN, R. PPARγ and the control of adipogenesis. **Biochimie**, v. 79, n. 2–3, p. 111–112, 1997.

191. STANLEY, S.; WYNNE, K.; MCGOWAN, B.; BLOOM, S. Hormonal regulation of food intake. **Physiol Rev.** 85: 1131-1158, 2005.

192. STEIGER, H.; THALER, L.; GAUVIN, L.; JOOBER, R.; LABBE, A.; ISRAEL, M.; KUCER, A. Epistatic interactions involving DRD2, DRD4, and COMT polymorphisms and risk of substance abuse in women with binge-purge eating disturbances. **Journal of Psychiatric Research**, v. 77, p. 8–14, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.011>.

193. STEIN, R. I.; KENARDY, J.; WISEMAN, C. V; DOUNCHIS, J. Z.; ARNOW, B. A.; WIFLEY, D. E. What's driving the Binge Eating Disorder?: A prospective examination of precursors and consequences. **The International journal of eating disorders**, v. 40, n. 3, p. 195–203, 2008.

194. STEINFELDT, L.; ANAND, J.; MURAYI, T. Food reporting patterns in the USDA Automated Multiple-Pass Method. **Procedia Food Sciences 2**, 145-146, 2013.

195. SUN, X.; LUQUET, S.; SMALL, D. M. DRD2: Bridging the Genome and Ingestive Behavior. **Trends Cogn Sci**. 21(5):372-84, 2017.

196. SUSTAR, A.; NIKOLAC PERKOVIC, M.; NEDIC ERJAVEC, G.; SVOB STRAC, D.; PIVAC, N. A protective effect of the BDNF Met/Met genotype in obesity in healthy Caucasian subjects but not in patients with coronary heart disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 20(16):3417-26, 2016.

197. SUZUKI, K.; SIMPSON, K. A.; MINNION, J. S.; SHILLITO, J. C.; BLOOM, S. R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. **Endocr J**. 57: 359-372, 2010.

198. TAPIA-ARANCIBIA, L.; RAGE, F.; GIVALOIS, L.; ARANCIBIA, S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. **Front Neuroendocrinol.** 25(2):77-107, 2004.

199. TAN, E. C.; TAN, C. H.; KARUPATHIVAN, U.; YAP, E. P. Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. **Neuroreport.** 14(4):569-72, 2003.

200. THALER, L.; GROLEAU, P.; BADAWI, G.; SYCZ, L.; ZERAMDINI, N.; TOO, A.; ISRAEL, M.; JOOBER, R.; BRUCE, K. R.; STEIGER, H. Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): relationships to eating- and personality-related psychopathology. **Prog Neuro-Psychoph.** 39(1):120-8, 2012.

201. TRAYHURN, P.; BING, C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. 361: 1237-1249, 2006.

202. TREASURE, J. Eating disorders. **Medicine**, v. 36, n. 8, p. 430–435, 2008.

203. TREASURE, J. Eating disorders. **Medicine (United Kingdom)**, v. 44, n. 11, p. 672–678, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.08.001>.

204. TREASURE, J.; CLAUDINO, A. M.; ZUCKER, N. Eating disorders. **The Lancet**, v. 375, n. 9714, p. 583–593, 2010.

205. TREMBLAY, A.; BELLISLE, F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. **Appl Physiol Nutr Metab**. 40: 971-979, 2015.

206. VAL-LAILLET, D.; AARTS, E.; WEBER, B.; FERRARI, M.; QUARESIMA, V.; STOECKEL, L. E.; et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. **Neuroimage Clin**, 8, 1–31, 2015. 10.1016/j.nicl.2015.03.016.

207. VAN HOUT, G. C. M.; VERSCHURE, S. K. M.; VAN HECK, G. L. Psychosocial Predictors of Success following Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v. 15, n. 4, p. 552–560, 2005. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1381/0960892053723484>.

208. VIGITEL BRASIL.Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não transmissíveis, 2019.

209. VOIGT, J. P.; FINK, H. Serotonin controlling feeding and satiety. **Behav Brain Res**. 277: 14-31, 2015.

210. VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; BALER, R. D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. **Trends Cogn Sci**. 15: 37-46, 2011.

211. VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; FOWLER, J. S.; TELANG, F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, **Biological sciences.** 363(1507):3191-200, 2008.

212. VOLKOW, N. D.; WANG, G. J.; TOMASI, D.; BALER, R. D. The addictive dimensionality of obesity. **Biol Psychiatry.** 73(9):811-8, 2013.

213. WALLACE, D. L.; AARTS, E.; D'OLEIRE UQUILLAS, F.; DANG, L. C.; GREER, S. M.; JAGUST, W. J.; D'ESPOSITO, M. Genotype status of the dopamine-related catechol-O-methyltransferase (COMT) gene corresponds with desirability of "unhealthy" foods. **Appetite.** Sep;92:74-80, 2015. doi: 10.1016/j.appet.2015.05.004.

214. WANG, H.; ECKEL, R. H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. **Am.J.Physiol Endocrinol.Metab**, v. 297, n. 1522–1555 (Electronic), p. E271–E288, 2009.

215. WANG, Y.; MI, J.; SHAN, X. Y.; WANG, Q. J.; GE, K. Y. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. **International Journal of Obesity**, v. 31, n. 1, p. 177–188, 2007.

216. WEINSIER, R. L.; HUNTER, G. R.; HEINI, A. F.; GORAN, M. I.; SELL, S. M. The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. **American Journal of Medicine**, v. 105, n. 2, p. 145–150, 1998.

217. WILL, M. J.; FRANZBLAU, E. B.; KELLEY, A. E. The amygdala is critical for opioid-mediated binge eating of fat. **Neuroreport.** 15(12):1857-60, 2004.

218. WISE, R. A. Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 361: 1149-1158, 2006.

219. WRIGHT, S.M.; ARONNE, L.J. Causes of obesity. **Abdom Radiol**. 3**7,** 730–732, 2012. https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x

220. WU, L.; XI, B.; ZHANG, M.; SHEN, Y.; ZHAO, X.; CHENG, H.; HOU, D.; SUN, D.; OTT, J.; WANG, X.; ET AL. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. **Diabetes.** 59(12):3085-9, 2010.

221. WYLER, S. C.; LORD, C. C.; LEE, S.; ELMQUIST, J. K.; LIU, C. Serotonergic Control of Metabolic Homeostasis. **Front Cell Neurosci.** 11: 277, 2017.

222. XU, L.; ZHANG, F.; ZHANG, D. D.; CHEN, X. D.; LU, M.; LIN, R. Y.; et al. OPRM1 gene is associated with BMI in Uyghur population. **Obesity** (Silver Spring, Md). 17(1):121-5, 2009.

223. XU, P.; HE, Y.; CAO, X.; VALENCIA-TORRES, L.; YAN, X.; SAITO, K.; WANG, C.; YANG, Y.; HINTON, A.; ZHU, L.; SHU, G.; MYERS, M. G.; WU, Q.; TONG, Q.; HEISLER, L. K.; XU, Y. Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 9, p. 737–747, 2017.

224. YANG, R.; BAROUCH, L. A. Leptin signaling and obesity: Cardiovascular consequences. **Circulation Research**, v. 101, n. 6, p. 545–559, 2007.

225. YANG, Z. J.; KOSEKI, M.; MEGUID, M. M.; LAVIANO, A. Eating-related increase of dopamine concentration in the LHA with oronasal stimulation. **Am J Physiol.** 270: R315-318, 1996.

226. YU, Y. H.; VASSELLI, J. R.; ZHANG, Y.; MECHANICK, J. I.; KORNER, J.; PETERLI, R. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. **Obes Rev**. 16: 234-247, 2015.

227. YUMUK, V.; TSIGOS, C.; FRIED, M.; SCHINDLER, K.; BUSETTO, L.; MICIC, D.; TOPLAK, H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. **Obesity Facts**, v. 8, n. 6, p. 402–424, 2015.

228. ZANDONA, M. R.; SANGALLI, C. N.; CAMPAGNOLO, P. D.; VITOLO, M. R.; ALMEIDA, S.; MATTEVI, V. S. Validation of obesity susceptibility loci identified by genome-wide association studies in early childhood in South Brazilian children. **Pediatr Obes.**12(1):85-92, 2017.

229. ZHANG, X.; QI, Q.; ZHANG, C.; SMITH, S. R.; HU, F. B.; SACKS, F. M.; et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. **Diabetes**. 61: 3005-3011, 2012.

230. ZHANG, Y.; PICETTI, R.; BUTELMAN, E. R.; HO, A.; BLENDY, J. A.; KREEK, M. J. Mouse model of the OPRM1 (A118G) polymorphism: differential heroin self-administration behavior compared with wild-type mice. **Neuropsychopharmacology:** official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 40(5):1091-100, 2015.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HCFMRP/USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 07 de fevereiro de 2019.

Ofício nº 425/2019
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 14375/2018

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"INFLUÊNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS À OBESIDADE E AO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (TCAP) NO PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DA CIRURGIA BARIÁTRICA"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 483ª Reunião Ordinária realizada em 04/02/2019, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Biorrepositório e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e para Guarda de Material Biológico Versão 1 data: 29/11/2018.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRA. MARCIA GUIMARÃES VELLANOVA
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCRP E DA FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
HEITOR BERNARDES PEREIRA DELFINO
ORIENTADORA: PROFA. DRA. CARLA BARBOSA NONINO
Depto. de Ciências da Saúde

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP
Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002188 e Registro PS/CONEP nº 5440
(016)3602-2228/ e-mail cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO-FAMERP - SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil endoscópico e aplicação do plasma de argônio e ou clipe metálico em pacientes submetidos a bypass gástrico após reganho de peso

Pesquisador: GUSTAVO DE CARVALHO GURIAN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65678117.7.0000.5415

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA S J RIO PRETO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.011.577

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, que será realizado com pacientes com pós orperatório de cirurgia bariatrica.Justifica-se a presente pesquisa, pois do ponto de vista endoscópico, informações como diâmetro da anastomose e tamanho do pouch, complicações pós cirurgia bariátrica e quantidade de aplicações de argônio podem contribuir para a melhor indicação de critérios a serem adotados em pacientes com reganho de peso pós bypass gástrico.A qualidade de vida de pacientes com reganho de peso submetidos à aplicação de argônio e ou clipe metálico pode melhorar consideravelmente, pois com a redução do diâmetro da anastomose gastrojejunal possivelmente ocorrerá perda de peso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Será investigar o perfil endoscópico e aplicação do plasma de argônio e ou clipe metálico em pacientes submetidos a bypass gástrico após reganho de peso.

Objetivo específico: Será investigar associação entre perfil endoscópico e aplicação do plasma de argônio e ou clipe metálico em pacientes submetidos a bypass gástrico após reganho de peso e aspectos demográficos, clínicos, operatórios e endoscópicos.

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SÃO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO-FAMERP - SP

Continuação do Parecer: 2.011.677

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A taxa de complicações da aplicação do plasmo de argônio e ou clipe metabólico é baixa, mas pode ocorrer dor, sangramento e estenose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa traz os principais benefícios que incluem perda de peso, diminuição do diâmetro de anastomose e número menor de sessões de aplicação de argônio. Reforça que esses benefícios podem evitar o reoperação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As declarações de apresentação obrigatórias foram apresentadas pelo pesquisador responsável e estão adequadamente preenchidas e assinadas.

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho atendeu as correções solicitadas.

O projeto está liberado para dar continuidade

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_856402.pdf	09/04/2017 21:18:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	09/04/2017 21:17:28	GUSTAVO DE CARVALHO GURIAN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.jpg	13/03/2017 19:48:07	GUSTAVO DE CARVALHO GURIAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento.doc	13/03/2017 19:24:52	GUSTAVO DE CARVALHO GURIAN	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	11/02/2017 14:11:29	GUSTAVO DE CARVALHO GURIAN	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa HB/FAMERP

FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO-FAMERP - SP

Continuação do Parecer: 2.011.877

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 11 de Abril de 2017

Assinado por:
GERARDO MARIA DE ARAUJO FILHO
(Coordenador)

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E PARA GUARDA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Título da pesquisa: Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório tardio da cirurgia bariátrica

Pesquisadores responsáveis: Heitor Bernardes Pereira Delfino (16) 98114-0807 e Carla Barbosa Nonino (16) 3315-4810

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento em duas vias. Caso o(a) senhor(a) não aceite participar da pesquisa, não será penalizado(a) de forma alguma e seu atendimento não será prejudicado na Instituição. O objetivo da pesquisa é analisar a influência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes associados à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica nas alterações antropométricas, bioquímicas e comportamentais no pós-operatório tardio (5 anos) de indivíduos com obesidade submetidos à DGYR, e comparar todos esses dados com o grupo de indivíduos eutróficos, o qual o(a) senhor(a) fará parte.

Caso concorde em participar, o(a) senhor(a) deverá inicialmente passar por uma única avaliação de antecedentes pessoais, por meio de um questionário, em seguida realizar avaliação antropométrica, como o peso, estatura e análise de composição corporal pelo método de Bioimpedância Elétrica e, em terceiro, por uma avaliação psicológica. Além disso, serão coletas amostras de sangue no período da manhã após doze horas de jejum, serão coletados 8 ml de sangue, sendo 4 ml para as análises genéticas (genotipagem) e 4 ml para as análises bioquímicas.

Os riscos ou desconfortos da pesquisa são mínimos, possíveis dores semelhantes a uma picada nas coletas de sangue. Contudo, a pesquisa não causará sensações que possam oferecer riscos a sua saúde. Além disso, caso ocorra algum dano direto ou indireto

decorrente da sua participação desta pesquisa, será fornecida toda assistência médica necessária. Os benefícios esperados da pesquisa são fundamentais para o entendimento, assim como para o desenvolvimento de estratégias para prevenir e tratar a obesidade e o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e o(a) senhor(a) tem liberdade deixar de participar a qualquer momento, é só avisar algum dos pesquisadores. Caso não aceite participar o seu tratamento no Hospital será o mesmo. Será mantido sigilo absoluto dos dados obtidos individualmente neste estudo, para assegurar a privacidade dos participantes. Caso o(a) senhor(a) se sinta prejudicado em participar desta pesquisa, o(a)senhor(a) poderá buscar indenização de acordo com as normas vigentes no país.

Os pesquisadores estarão disponíveis para qualquer dúvida a qualquer momento durante o estudo e o sr.(a) tem a garantia de acesso aos resultados da pesquisa. Caso tenha dúvidas sobre aspectos éticos desta pesquisa o(a) senhor(a) também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo telefone (16) 3602-2228.

Esta pesquisa está vinculada ao biorrepositório Genômica Nutricional criado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP com o objetivo de guardar amostras de sangue para que se possa manter a integridade do material e ser utilizado em futuros estudos. Gostaríamos de convidá-lo(a) a autorizar a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano de sangue para fins de pesquisa e análise científica.

Após coletado, o material será armazenado em freezer a -80ºC em biorrepositório localizado no Laboratório de Estudos em Nutrigenômica situado dentro da Universidade de São Paulo, cujo o telefone para contato é (16) 3315-4810, onde as amostras serão armazenadas durante 5 anos. Os pesquisadores responsáveis pela equipe se comprometem a identificar as amostras e os dados coletados de modo que garanta o seu sigilo e a sua confidencialidade, para isso a sua amostra de sangue será identificada por meio de números. Quanto ao material, será coletado 5 mL de sangue (1 colher de sopa). Em decorrência da coleta poderá sentir leves desconfortos como dores e hematomas no local, sendo que será fornecida toda assistência médica necessária.

Sua participação é voluntária, tendo liberdade de aceitar ou não que sua amostra seja guardada, sem risco de qualquer penalização ou prejuízo no atendimento que lhe for prestado. O(A) Sr.(a) também tem o direito de retirar seu consentimento de guarda e

utilização do material biológico armazenado a qualquer momento. Solicitamos também os dados de contato do(a) senhor(a), para que seja possível encontrá-lo(a) posteriormente. Através dos contatos, garantimos fornecer as informações de seu interesse, além de receber eventuais benefícios provenientes do estudo com seu material biológico. Também solicitaremos sua autorização, se necessário, para o descarte do material armazenado em decorrência do armazenamento inadequado.

Declaramos para os devidos fins que a cada a nova pesquisa o Sr.(a) será contatado para a utilização do seu material biológico armazenado neste biorrepositório, e a nova pesquisa será submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Solicitamos seus dados de contato e sua assinatura, tendo recebido as informações acima, para confirmação de aceitação de participação. Também afirmamos que uma via deste documento, devidamente assinada e rubricada, será entregue ao senhor (a).

Dados do participante:

Nome:_____,RG:_____,

Endereço: _____, nº_____,

Bairro _____, cidade _____, telefone _____

Abaixo também seguem os dados de contato do pesquisador responsável, caso o(a) senhor(a) tenha alguma dúvida posteriormente.

Nome do participante:_____

Assinatura:_____ data:_____

Nome do pesquisador:_____

Assinatura:_____ data:_____

Dados do responsável legal ou testemunha (caso aplicável):

Nome legível:_____

Assinatura: _____ data: _____

APÊNDICE B – Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA – BES (*BINGE EATING SCALE*)

Autores: Gormally J, et al (1982).
Traduzida e adaptada para o português: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome:_____ Data:___/___/_____

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 ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
( ) 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
( ) 3. Eu tenho o hábito 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 ideia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

REFERÊNCIAS

1. FREITAS, S.; et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. **Rev Bras Psiquiatr,** v. 23, n.4, p. 215-220, 2001.

2. GORMALLY, J.; et al. The assessment of binge-eating severity among obese persons. **Addictive behaviors,** v. 7, n.1, p.47-55, 1982.

APÊNDICE C – Grade de correção da ECAP

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

Escores:
Menor ou igual 17 = sem TCAP
Entre 17 e 30 = TCAP moderada
30 ou mais = TCAP grave

APÊNDICE D – Inventário de Depressão de Beck

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Nome:_____ **Idade:**_____ **Data:** ____/____/____

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

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

APÊNDICE E – Inventário de Ansiedade de Beck

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BAI

Nome:_____ **Idade:**_____ **Data:** ____/____/____

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

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