

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

Tatiana d'Almeida Mattos Vianna

Variantes genéticas do *BDNF* e transtornos alimentares: uma revisão sistemática

São Paulo
2022

TATIANA D'ALMEIDA MATTOS VIANNA

Variantes genéticas do *BDNF* e transtornos alimentares: uma revisão sistemática

Versão corrigida

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Táki Athanássios Cordás
Co-Orientadora: Dra. Sophie Marie Michèle Deram

São Paulo
2022

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.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

d'Almeida Mattos Vianna, Tatiana

Variantes genéticas do BDNF e transtornos alimentares: uma revisão
sistemática / Tatiana d'Almeida Mattos Vianna; orientadora Tâki Athanássios
Cordás; co-orientadora Sophie Marie Michèle Deram. -- São Paulo, 2022.

95 f.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e
Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2022.

1. Transtornos de ingestão de alimentos. 2. Anorexia nervosa. 3. Bulimia. 4.
Transtorno da compulsão alimentar. 5. Polimorfismo. I. Athanássios Cordás,
Tâki, orient. II. Marie Michèle Deram, Sophie, co-orient. III. Título.

Nome: Vianna, Tatiana d'Almeida Mattos

Título: Variantes genéticas do *BDNF* e transtornos alimentares: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para a obtenção de título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Táki Cordás que de forma admirável com sua sabedoria e conhecimento contribuiu para meu desenvolvimento intelectual e profissional. Confiou e acreditou em mim ao longo de todo o processo e tornou possível a realização do meu objetivo. Que honra foi tê-lo como meu orientador. Obrigada por tanto!

À Prof. Dra. Sophie Deram, que através do seu curso, seus ensinamentos e sua generosidade estendeu sua mão, me acolheu como voluntária e me apresentou ao mundo incrível e até então desconhecido para mim: a genética. Sophie me encorajou ao mestrado e se tornou minha coorientadora. Fiz as pazes com a nutrição. Muito obrigada!

Ao meu pai (Adalto) que mesmo não mais neste plano, tenho a certeza do seu apoio e torcida por mim. A minha mãe (Léia) e minha irmã (Alessandra), sem palavras para agradecer todo amor e cumplicidade compartilhados. As coloquei em momentos de tanto estresse, viveram comigo cada etapa dessa jornada. À torcida em especial do meu irmão (Fábio) sempre presente perguntando se estava estudando ou fazendo “continhas”. Meu amor infinito por vocês!

Ao meu companheiro, meu parceiro, meu namorado, Carlos, que mesmo estando tão longe (Madrid) sempre esteve tão próximo. Tantos desafios, uma pandemia, a distância, choro, nervosismo, ansiedade e ele sempre com seu jeito paciente e amoroso tinha as palavras certas para acalantar minha alma. Ele me deu força para superar os desafios e seguir adiante. Obrigada por me escolher todos esses dias!

As minhas amigas e companheiras Marcela Carvalho e Andreza Lopes, juro sem vocês seria quase impossível. Vocês foram um presente deste mestrado. Nosso grupo, nossos encontros, nossas conversas de incentivo e desabaços foram inesquecíveis. Cada desespero que foi suavizado por palavras tão gentis. Levarei comigo para sempre. Meu eterno obrigada!

À Prof. Dra. Paula Costa Teixeira, suas orientações e apoio foram fundamentais no início de todo o processo.

À amiga e profissional Prof. Dra. Felícia Sarrassini, em todo o processo de construção desse trabalho enriqueceu cada etapa com sua experiência, escuta e acolhimento. Sempre com um telefonema, uma mensagem, uma palavra carinhosa. No meu coração para sempre. Gratidão Fê!

Ao profissional nutricionista que admiro e que prontamente me ajudou em situações pontuais e importantes, Prof. João Motarelli. Muito obrigada!

À Prof. Dra. Daniela Bonci, ao Moisés (CCP) e ao Gustavo (CPG) por todos os esclarecimentos, paciência e compreensão no decorrer desses anos. Vocês foram fundamentais.

Ao Universo de infinitas possibilidades, sempre tão generoso e próspero comigo! Gratidão por me guiar, me amparar e me renovar a cada dia!

“Las neuronas son como misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.”
(Ramón y Cajal)

RESUMO

Tatiana, M.V. (2021). Variantes genéticas do *BDNF* e transtornos alimentares – uma revisão sistemática. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é expresso e presente na maioria das principais regiões cerebrais, especialmente no hipotálamo (centro do apetite), como um regulador chave no comportamento alimentar, regulação do peso corpóreo e balanço energético na suscetibilidade para o transtorno alimentar (TA). A presente pesquisa tem por objetivo revisar de maneira sistemática os dados disponíveis na literatura para a associação ou não das variantes do gene do *BDNF* e do seu receptor de alta afinidade tirosina cinase (*TrkB*) codificado pelo gene *NTRK2*, descritas em humano, com quatro subtipos de transtornos alimentares: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), transtorno da compulsão alimentar (TCA) e transtorno alimentar restritivo evitativo (TARE) descritos no DSM-V em comparação ao grupo controle. Inspirada nas recomendações propostas pela Colaboração Cochrane essa revisão sistemática tem na estratégia de busca os componentes do PECO em diferentes bases de dados. Foram incluídos 23 estudos, dos quais alguns não encontram associação significativa dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene *BDNF*, enquanto outros sugerem uma possível associação; certa influência nos traços de personalidade associados com maior risco de anorexia nervosa foi observada; uma associação positiva entre o alelo Met do SNP rs6265 do gene *BDNF* na anorexia nervosa tipo restritivo e baixo IMC foi bem relatada; forte associação entre os SNP gene *NTRK2* rs1187325 e rs1047896, principalmente anorexia nervosa tipo purgativo e bulimia nervosa, respectivamente; alguns estudos sugerem que o SNP rs6265 predispõe a um comportamento de compulsão alimentar mais severo; outro associa o genótipo do SNP rs16917237 do gene *BDNF* com maior peso corpóreo e IMC em pacientes com bulimia nervosa. Ou seja, o desfecho é marcado por uma alta frequência de estudos com resultados não replicados, divergentes mostrando diferentes associações, com os diferentes diagnósticos de TA, permanecendo incerto se os SNP dos genes *BDNF* e *NTRK2* são fatores de risco independentes ou interagem para conferir suscetibilidade para os transtornos alimentares.

Palavras-chave: Transtorno de ingestão de alimentos. Anorexia nervosa. Bulimia. Transtorno da compulsão alimentar. Polimorfismo. Fator neurotrófico derivado do cérebro. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Tatiana, M.V. (2021). *BDNF* genetic variants and eating disorders – a systematic review. (Dissertação de Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is expressed and present in most major brain regions (especially in hypothalamus – the center of appetite) as key regulator of feeding behavior, body weight regulation and energy balance in susceptibility of eating disorder (ED). This study systematically reviews the data for variants of *BDNF* encoding-gene and its high-affinity receptor TrkB, encoded by *NTRK2* gene, described in humans, aiming to find associations between any SNP in the *BDNF* gene and ED subtypes: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), binge eating disorder (BED) and avoidant or restrictive food intake disorder (ARFID) described in DSM-V in comparison to the control group. Inspired in the recommendations proposed by the Cochrane Collaboration this systematic review has as a strategy seeking the components of PECO in different data bases. In total, 23 studies were included, some of which did not find significant association of the single nucleotide polymorphisms (SNP) of the *BDNF* gene; while others suggest a possible association; certain influence on personality traits associated with highest RI in r anorexia nervosa was observed; a positive association between the Met allele of the SNP rs6265 of the *BDNF* gene in the anorexia nervosa restrictive and low BMI was well reported; strong association between *NTRK2* gene SNPs rs1187325 and rs1047896, principally the purgative type of anorexia nervosa and bulimia nervosa, respectively; some studies suggest that the SNP rs6265 predisposed to a more severe binge eating behavior; another associates the genotype of SNPrs16917237 of the *BDNF* gene with a greater body weight and BMI in patients with bulimia nervosa. Ultimately, the outcome is marked by a high frequency of studies with non-replicated results, diverging and showing different associations, with the different diagnosis of ED, it remains uncertain if the SNP of the *BDNF* and *NTRK2* genes are independent risk factors or if they interact to confirm susceptibility. for eating disorders.

Keywords: Eating disorders. Anorexia nervosa. Bulimia. Binge-eating disorder. Polymorphism. Brain-derived neurotrophic factor. Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).....	17
Figura 2 – Mecanismos de produção ou liberação do BDNF.....	18
Figura 3 - Controle da homeostase energética pelos neurônios no núcleo arqueado.....	20
Figura 4 – BDNF e centros hipotalâmicos.....	22
Figura 5 - Um modelo integrativo para o papel do BDNF no risco de desenvolver obesidade, com ou sem comorbidade psiquiátrica.....	30
Figura 6 – Ações biológicas do BDNF.....	33
Figura 7 – Visão geral sinalização BDNF.....	34
Figura 8 - Estrutura do gene <i>BDNF</i> e localização do SNP Val66Met no éxon codificante IX.....	35
Figura 9 – PRISMA fluxograma – identificação e seleção dos estudos	43
Figura 10 – Revisão do risco de viés	53
Figura 11 – Forest Plot anorexia nervosa genótipo Val/Val.....	54
Figura 12 – Forest Plot anorexia nervosa tipo restritivo genótipo Val/Val.....	54
Figura 13 – Forest Plot anorexia nervosa genótipo Val/Met.....	55
Figura 14 – Forest Plot anorexia nervosa tipo restritivo genótipo Val/Met.....	55
Figura 15 – Forest Plot anorexia nervosa genótipo Met/Met	56
Figura 16 – Forest Plot anorexia nervosa tipo retritivo genótipo Met/Met.....	56
Figura 17 – Forest Plot anorexia nervosa alelo Met	57
Figura 18 – Forest Plot bulimia nervosa genótipo Val/Val.....	60
Figura 19 – Forest Plot bulimia nervosa genótipo Val/Met.....	60
Figura 20 – Forest Plot bulimia nervosa genótipo Met/Met.....	61
Figura 21 – Forest Plot bulimia nervosa alelo Met.....	61
Figura 22 – Forest Plot transtorno compulsão alimentar genótipo Val/Val.....	64
Figura 23 – Forest Plot transtorno compulsão alimentar genótipo Val/Met.....	64
Figura 24 - Forest Plot transtorno compulsão alimentar genótipo Met/Met.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo características dos estudos incluídos (extração de dados.....	46 e 47
Tabela 2 – Meta-análise estudos anorexia nervosa (gene <i>BDNF</i> - SNP rs6265)	58
Tabela 3 – GRADE gene <i>BDNF</i> (rs6265) – anorexia nervosa e anorexia nervosa tipo restritivo.....	59
Tabela 4 – Meta-análise estudos bulimia nervosa (gene <i>BDNF</i> - SNP rs6265)	62
Tabela 5 – GRADE gene <i>BDNF</i> (rs6265) – bulimia nervosa.....	63
Tabela 6 – Meta-análise estudos transtorno da compulsão alimentar (gene <i>BDNF</i> – SNP rs6265)	66
Tabela 7 – GRADE gene <i>BDNF</i> (rs6265) – transtorno da compulsão alimentar.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgRP	Proteína relacionada ao gene <i>Agouti</i>
AN	Anorexia nervosa
AP	Área postrema
ARC	Núcleo arqueado
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BN	Bulimia nervosa
CART	Transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina
CCK	Colecistocinina
DA	Dopamina
DMNX	Núcleo motor dorsal do nervo vago
DVC	Complexo dorsal vagal
eQTLs	Locus controladores de caracteres fenotípicos quantitativos
GRADE Evaluation	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GDNF	Fator neurotrófico da glia
GIANT	Genetic Investigation of Anthropometric Traits consortium
GWAS	Genome Wide Association
HL	Hipotálamo lateral
IMC	Índice de massa corporal
LTD	Depressão de longo prazo
LTP	Potencialização de longo prazo
MET	Metionina
MCH	Hormônio concentrador melanina
NGF	Fator de crescimento neural
NPY	Neuropeptídeo Y
NT	Neurotrofina
NT-3	Neurotrofina-3
NT-4	Neurotrofina-4
NTRK2	Neurotrofina tirosina cinase receptor tipo 2

NTS	Núcleo trato solitarius
OR	Odds ratio
p75 ^{NTR}	Neurotrofina receptor P75
POMC	Pró-ópio-melanocortina
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses
PRÓSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PVN	Núcleo paraventricular
QUIPS	Quality in prognosis studies
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TA	Transtorno alimentar
TARE	Transtorno alimentar restritivo evitativo
TCA	Transtorno da compulsão alimentar
TRkB	Tirosina cinase receptor tipo B
VAL	Valina
VMH	Núcleo hipotalâmico ventromedial
*MSH	Hormônio alfa-melanócito estimulador
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO LITERÁRIA	16
2.1 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).....	16
2.2 BDNF no controle de peso e apetite.....	19
2.2.1 As evidências.....	19
2.2.2 Circuito neuronal hipotalâmico.....	19
2.2.3 BDNF e centros hipotalâmicos.....	21
2.3 Transtornos alimentares e níveis séricos de BDNF.....	23
2.3.1 Os transtornos alimentares.....	23
2.3.1.1 Anorexia nervosa.....	23
2.3.1.2 Bulimia nervosa.....	24
2.3.1.3 Transtorno da compulsão alimentar.....	24
2.3.1.4 Transtorno alimentar evitativo restritivo.....	25
2.3.2 BDNF e níveis séricos.....	26
2.3.3 BDNF e TA.....	26
2.4 BDNF e os neurotransmissores monoaminérgicos.....	28
2.5 Genética dos TA e BDNF.....	31
2.5.1 O gene <i>BDNF</i> / receptor TrkB, variantes e TA.....	32
2.5.1.1 rs6265 (Val66Met)	35
2.5.1.2 rs56164415 (C270T)	37
2.5.1.3 Y722.....	37
2.5.2 Considerações.....	37
3 JUSTIFICATIVA	39

4 OBJETIVOS E HIPÓTESES	40
4.1 Objetivo geral.....	40
4.2 Objetivos específicos.....	40
4.3 Hipóteses.....	40
5 MÉTODOS	40
5.1 Delineamento metodológico.....	40
5.2 Estratégias de busca.....	41
5.3 Critérios de estudos.....	42
5.3.1 Tipos de estudo.....	42
5.3.2 Tipos de participantes.....	42
5.3.3 Tipos de exposição.....	42
5.4 Coleta e análise de dados.....	42
5.4.1 Seleção de estudos.....	42
5.4.2 Extração e gerenciamento de dados.....	43
5.4.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....	44
5.4.3.1 Análise sensitiva.....	44
5.4.4 Avaliação da heterogeneidade.....	44
5.4.4.1 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade.....	45
5.4.5 Síntese de dados.....	45
6 RESULTADOS	48
7 DISCUSSÃO	68
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE	86

1. INTRODUÇÃO

Transtornos alimentares (TA) são uma condição psiquiátrica severa que impacta negativamente o desenvolvimento biopsicossocial de milhões de pessoas mundialmente apresentando elevada morbimortalidade (Ceccarini et al., 2020a; Treasure et al., 2020; van Hoeken & Hoek, 2020). Presente em ambos os sexos, etnias e níveis socioeconômicos, as estimativas de prevalência costumam ser difíceis de comparar entre estudos, em parte devido as diferenças nos métodos de pesquisa e até mesmo devido ao cruzamento de diagnóstico observável ao longo do curso das doenças, além de grandes diferenças na prevalência dos TA em diferentes regiões do mundo.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua quinta edição (DSM-5, APA, 2013) ou com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em sua décima edição, CID-10 (apesar da aprovação da décima primeira edição, o CID-11 entrou em vigor em janeiro de 2022), os transtornos alimentares são clinicamente categorizados em diferentes subtipos como por exemplo: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), transtorno da compulsão alimentar (TCA) e transtorno alimentar restritivo evitativo (TARE) (Association, n.d.; Ceccarini et al., 2020a; Frank et al., 2019) .

Dados de diversos estudos apontam que fatores biológicos (predisposição genética, etnia, sexo, comorbidades), psicológicos (traços de personalidade, distúrbios imagem corporal), psicossociais (ambiente familiar, cultura, traumas) e comportamentais (controle peso corporal, isolamento) podem interferir para o desenvolvimento dos transtornos alimentares. Se não reconhecidos ou tratados de forma rápida e adequada podem ter um longo curso e se tornarem crônicos ou graves e duradouros.

A herdabilidade é moderada a alta, variando de 56% a 84% para AN (Ceccarini et al., 2020a), 41% to 83% para BN (Ceccarini et al., 2020a) e 41% to 57% para TCA (Mayhew et al., 2018). A contribuição de fatores genéticos é evidenciada na suscetibilidade para os TA.

Diversas linhas de evidência sugerem que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor de alta afinidade tirosina-cinase (TRkB) contribuem para ingestão

alimentar e controle peso corporal (Lebrun et al., 2006). BDNF é uma neurotrofina abundante e se expressa de forma ubíqua no sistema nervoso central (SNC), controla diferentes comportamentos associados à regulação da ingestão alimentar por meio da atuação nos centros cerebrais reguladores de apetite, especialmente no hipotálamo como um mediador chave no comportamento alimentar, ajustagem do peso corporal e balanço energético (Scherag et al., 2010) e de saciedade por meio de uma rede interativa complexa (Ceccarini et al., 2020a). Estudos genéticos, em humanos, tem mostrado que alterações nos genes *BDNF* ou de seu receptor de alta afinidade tirosina cinase B (TRKB) codificado pelo gene *NTRK2* (neurotrofina tirosina cinase receptor tipo 2) podem ser responsáveis por certo tipo de obesidade e outras formas de transtorno alimentar (Farooq et al., 2021; Lebrun et al., 2006; Thorleifsson et al., 2009; Yeo et al., 2004).

Contudo, há divergências quanto à associação dos polimorfismos do gene *BDNF* e TA. Os resultados controversos dos estudos podem ser devido à limitação do tamanho da amostra, do sexo, estágios de desenvolvimento (alteração hormonal), etnia, interação gene-gene que poderiam conectar com os aspectos ambientais e alterar o risco para promoção dos transtornos alimentares. Além de alguns estudos prévios se limitarem a pesquisa a um ou outro TA, por exemplo no estudo de Al Hassan et al., 2020 abordando apenas anorexia nervosa (Abou et al., 2020) e por pequenos tamanhos de amostras que leva a uma heterogeneidade e baixo poder estatístico e conseqüentemente muitos estudos não podem ser replicados.

Esta pesquisa revê de maneira sistemática na literatura os dados para as variantes genéticas do gene *BDNF* e do seu receptor TrKB, descrito em humanos, para evidenciar a associação ou não em pacientes com os seguintes subtipos de transtornos alimentares: AN, BN, TCA e TARE em comparação a população controle.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF)

Os fatores neurotróficos são proteínas solúveis endógenas que regulam a sobrevivência, o crescimento, a plasticidade morfológica e a síntese de novos neurônios com funções diferenciadas. Esses fatores compõem duas famílias principais: as neurotrofinas (NT) e a do fator neurotrófico da glia (GDNF) (Airaksinen & Saarma, 2002). As neurotrofinas são uma classe fundamental de fatores de crescimento expressos no sistema nervoso central. Têm sido identificadas como reguladores fundamentais para o desenvolvimento normal do cérebro, homeostase e plasticidade. Além disso, as neurotrofinas têm sido implicadas em alguns estados e distúrbios patológicos, incluindo os transtornos psiquiátricos (Michael Notaras & van den Buuse, 2019).

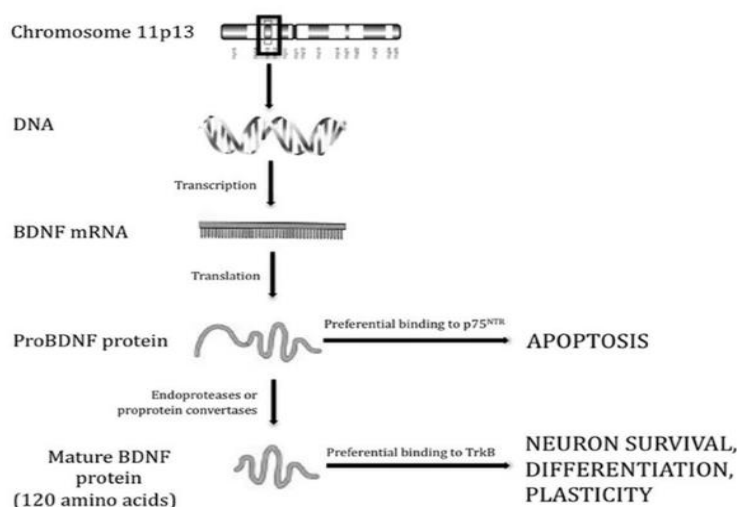
A família das neurotrofinas compreende: o fator de crescimento neural (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) e neurotrofina-4 (NT-4). Cada uma dessas moléculas contém a região “prodomain” (pro-domínio) que é clivada para produzir a isoforma madura, no qual possibilita a ligação a um receptor cognato de alta afinidade para exercer seus efeitos tróficos (Michael Notaras & van den Buuse, 2019).

O BDNF, sigla para “brain-derived neurotrophic factor”, é a neurotrofina mais abundante no sistema nervoso central (SNC) e é essencial para proliferação, diferenciação e sobrevivência dos neurônios durante o desenvolvimento. Encontrado somente em espécies de vertebrados (Ooi et al., 2012), descoberto por Bared e colaboradores em 1982 e foi mostrado promover a sobrevivência de uma subpopulação de neurônios do gânglio da raiz dorsal e posteriormente purificado do cérebro do porco (Binder & Scharfman, 2004). Seu envolvimento em mecanismos moleculares subjacentes à plasticidade neural e conectividade dos sistemas nervosos central e periférico é bem documentada.

O BDNF é produzido durante toda a vida com o intuito de preservação de funções essenciais como o aprendizado e memória (Yamada et al., 2002). Em relação ao contexto cromossômico (Figura 1), o gene *BDNF* que o codifica está localizado no braço curto do cromossomo 11p14.1 (da Fonseca et al., 2021). O gene *BDNF* humano tem 11 éxons e 9 promotores funcionais, evidências indicam que esses transcritos são diferencialmente distribuídos em diferentes regiões do cérebro, em diferentes tipos de células e até mesmo

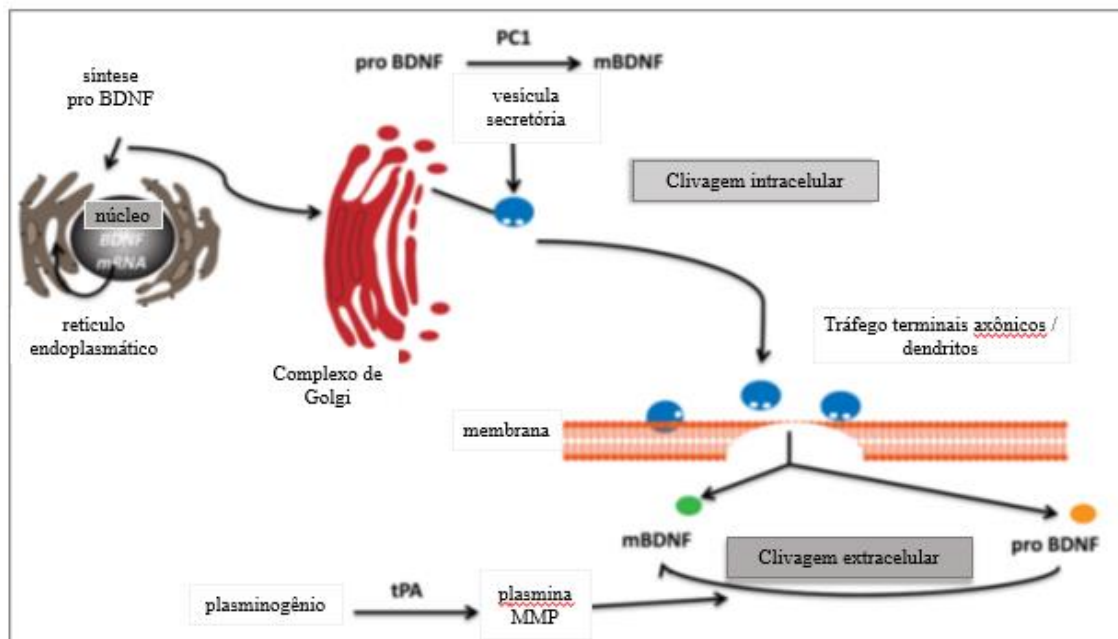
em diferentes partes do neurônio (Martinowich et al., 2007; Pruunsild et al., 2007). A síntese da proteína BDNF (Figura 1) começa com “preproBDNF” – uma proteína de 247 aminoácidos, no qual é formada por meio do BDNF mRNA dentro do retículo endoplasmático da célula. Depois da remoção do fragmento “pre” no retículo endoplasmático, a proteína é enviada como “proBDNF” (precursores da proteína BDNF) – forma imatura de BDNF - para o Complexo de Golgi e empacotado em vesículas secretoras onde o BDNF é direcionado a duas diferentes vias secretoras: via secretora constitutiva (liberação espontânea) ou, mais frequentemente regulada por Ca^{2+} dependente (liberação em respostas a estímulos), na via secretora (Martinowich et al., 2007; McGregor & English, 2019). Em condições normais, a maior parte do BDNF neuronal é empacotado na via regulada (McGregor & English, 2019). A célula pode liberar tanto “proBDNF”, ou remover o “pro” fragmento e liberar a forma madura de BDNF pela proteína convertase 1 extracelular dentro das vesículas (Figura 2). Os grânulos secretores são trafegados para os locais de liberação nos terminais axonais ou dendríticos. O plasminogênio tipo tecido ativador (tPA) forma o mBDNF pela ativação do plasminogênio, que então cliva o precursor da molécula. Alternativamente, metaloproteinases extracelulares processam proBDNF para gerar o mBDNF (Figura 2). O BDNF-maduro é composto por 120 aminoácidos (Figura 1) (Ooi et al., 2012) considerado biologicamente a forma ativa.

Figura 1 – A síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)



Fonte: Ooi, C., et al 2012.

Figura 2 – Mecanismos de produção e liberação do BDNF



Fonte: Marosi and Mattson, 2014.

A proteína BDNF pode se ligar com dois distintos receptores na superfície celular: a tirosina-cinase (TrkB) de alta afinidade e a neurotrofina receptor P75 ($p75^{\text{NTR}}$) de baixa afinidade (Ooi et al., 2012). O BDNF e TrkB são amplamente expressos em diversos locais no cérebro, como no SNC (sistema nervoso central) e tecidos periféricos (como células endoteliais e plaquetas), músculos esqueléticos, tecido adiposo e órgãos internos.

A ação do BDNF por meio da ligação com receptor TrkB ativa uma intrínseca atividade cinase, sofre uma autofosforilação e ativa um conjunto complexo de cascata de sinalização intracelular. Essa ligação do BDNF-TrkB provou ser de importância elementar para os efeitos do BDNF na eficiência sináptica e potencialização de longo prazo (Sasi et al., 2017).

Desde sua descoberta, BDNF gerou uma literatura que atualmente abrange 35 anos de pesquisa (Michael Notaras & van den Buuse, 2019). Tornou-se a neurotrofina mais amplamente pesquisada devido a suas amplas funções na homeostase, saúde e transtornos mentais.

2.2 BDNF NO CONTROLE DE PESO E APETITE

2.2.1 As evidências

A primeira evidência sobre o envolvimento do BDNF no controle de peso corporal surgiu de um resultado bastante casual. Ao avaliar os efeitos neuroprotetores das neurotrofinas em 1992 os pesquisadores Lapchack e Hefti descobriram que a infusão crônica intracerebroventricular de BDNF em ratos adultos após lesão fimbrial reduziu o peso corporal (Takei et al., 2014).

Outra evidência que o BDNF desempenha um papel crucial na ingestão alimentar surgiu de estudos com camundongos geneticamente modificados. Ratos com deleção heterozigota para o gene que codifica o BDNF (*BDNF +/-*) produzem metade do tipo “selvagem” da proteína BDNF e apresentam um fenótipo severamente obeso devido ao excesso ao comer (Takei et al., 2014). A administração focal de BDNF ao núcleo paraventricular (PVN) reduziu a ingestão alimentar em ratos saudáveis e mostrou melhora da obesidade induzida por dieta (C. Wang et al., 2010).

Uma ação anorexígena central do BDNF tem sido documentada, com um foco principal no hipotálamo e também no tronco encefálico na parte de integração da homeostase energética, o complexo vagal dorsal (Lebrun et al., 2006).

2.2.2 Circuito neuronal hipotalâmico

Quando o assunto é controle central da alimentação e gasto energético o hipotálamo é uma das regiões cerebrais melhor estudadas e mais importantes (Timper & Brüning, 2017), pois integra sinais de nutrientes (glicose, aminoácidos e lipídeos) e hormônios (como leptina e insulina).

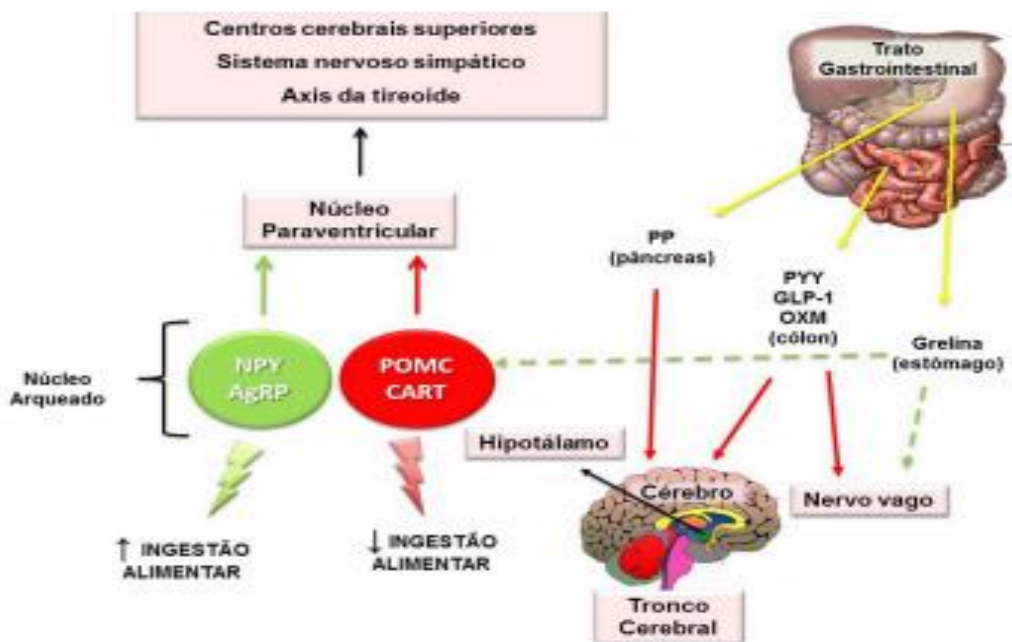
O hipotálamo é essencialmente um centro de circuitos chave que integra entradas sensoriais, coordena e regula alguns parâmetros como, por exemplo, temperatura corporal, balanço eletrolítico, ciclo circadiano, homeostase energética (Figura 3). Em particular, o núcleo arqueado (ARC) localizado na porção mediobasal do hipotálamo é crítico para o metabolismo e regulação da ingestão alimentar (Timper & Brüning, 2017).

Neuropeptídeos sintetizados neste local expressam dois grandes grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos e anorexígenos da regulação alimentar (Sainsbury et al., 2002) (Alvarez-leite, 2011).

Os dois potentes neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao gene *Agouti* (AgRP) – um antagonista dos receptores de melanocortina estimuladores de ingestão alimentar, e os outros potentes anorexígenos são o pró-ópio-melanocortina (POMC) – precursora do hormônio alfa-melanócito estimulador (α MSH) que exerce seu efeito por meio da ligação a receptores de melanocortina acoplados a proteína G, como *MC4R* e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) que induzem à perda de apetite (Figura 3) (Halpern et al., 2004).

Segundo Sainsbury et al., (2002), os neurônios que expressam esses neuropeptídeos presentes no núcleo arqueado, NPY/AgRP de um lado e POMC do outro tem como um dos principais alvos o núcleo paraventricular (PVN) – área hipotalâmica que serve como um importante sítio de ação do BDNF em seus efeitos na regulação tanto da ingestão quanto do gasto energético, atuando como um fator catabólico (Levin, 2007; C. F. Wang et al., 2007b)

Figura 3 - Controle da homeostase energética pelos neurônios no núcleo arqueado



“Principais sítios de ação dos hormônios intestinais influenciando a ingestão alimentar: hipotálamo, tronco cerebral e nervo vago. NPY: neuropeptídeo y, AgRP: proteína relacionada à agouti, POMC: pró-ópiomelanocortina, CART: transcrito regulado por anfetamina e cocaína”

Fonte: Alvarez-Leite, Soares, Teixeira (2011, Cap. 16, p.391)

2.2.3 BDNF e circuitos hipotalâmicos

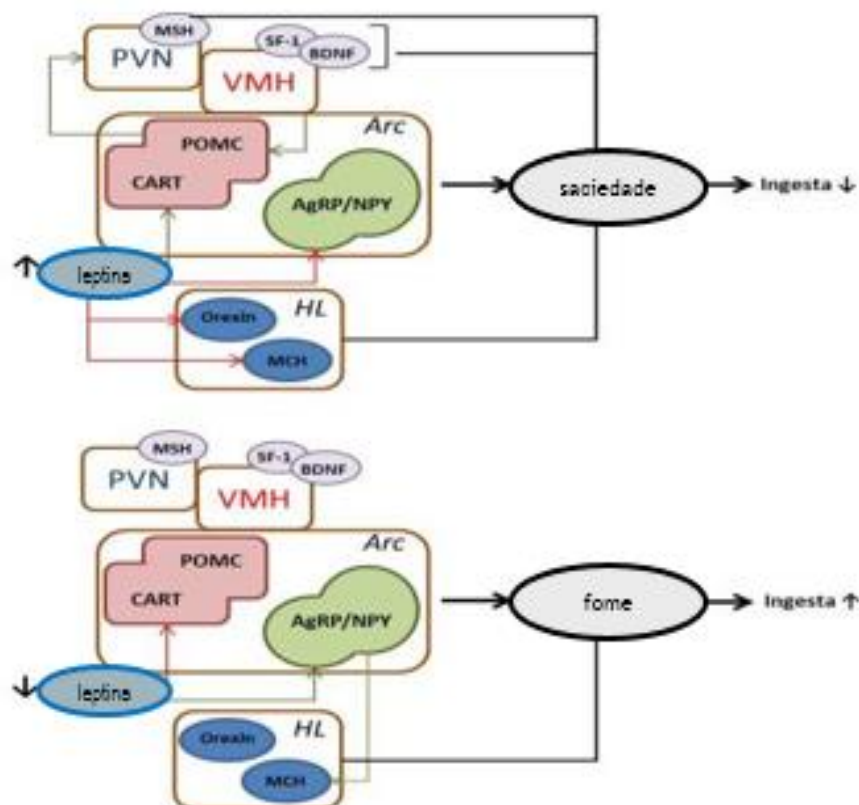
No sistema nervoso central maduro, BDNF e TrkB são altamente expressos nos dois maiores centros integrativos autônomos envolvidos na homeostase energética: o hipotálamo e complexo vagal dorsal (DVC) (Figura 4) (Lebrun et al., 2006). O DVC é localizado no tronco encefálico e compreende três estruturas: trato solitarius (NTS), área postrema (AP) e núcleo motor dorsal do nervo vago (DMNX). A maioria dos estudos sobre o papel do BDNF na regulação da ingestão alimentar tem como foco o hipotálamo como um provável centro de ação, analisa-se o possível lugar do BDNF dentro do quebra-cabeça dos circuitos hipotalâmicos que regulam a ingestão de alimentos (Lebrun et al., 2006)

Alguns estudos observam que a administração de BDNF no núcleo paraventricular (PVN) reduz o ganho de peso corporal via inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético devido a taxa metabólica de repouso aumentada. Aumenta a expressão da proteína desacopladora (UCP1) no tecido adiposo marrom o que pode contribuir para o gasto de energia elevado.(C. F. Wang et al., 2007a).

A expressão mais elevada de BDNF ocorre no núcleo hipotalâmico ventromedial (VMH) local importante na regulação do metabolismo energético (C. Wang et al., 2010) onde sua expressão é regulada pelo estado nutricional e pela sinalização do MC4R (Xu et al., 2003). Tem-se comprovado que o BDNF participa da regulação da homeostase energética “downstream” da sinalização da leptina (Figura 4). Na verdade, em vários modelos de resistência à leptina, o BDNF reduz eficientemente a ingestão de alimentos, como por exemplo, em ratos *db/db* com um receptor de leptina disfuncional (Lebrun et al., 2006).

Portanto, a ação central do BDNF na regulação da ingestão alimentar tem sido claramente documentada em estudos. Até o momento, dois locais no cérebro adulto tem sido destacados como importantes para o papel anorexígeno do BDNF: o núcleo VMH no hipotálamo onde os níveis de mRNA BDNF são modulados pelo estado nutricional e pela sinalização de melanocortina, e complexo dorsal vagal (DVC) onde a infusão de BDNF exógeno induz anorexia e níveis de proteína BDNF endógeno são modulados pelo estado nutricional e por tratamentos periféricos com leptina e colecistocinina (CCK) , ambos reduzem a ingestão alimentar de maneira sinérgica (Lebrun et al., 2006).

Figura 4 - BDNF e Centros Hipotalâmicos



No que diz respeito a homeostase energética, os subnúcleos mais implicados e afetados pela ação da leptina são o núcleo arqueado (Arc), o hipotálamo lateral (HL), o hipotálamo ventromedial (VMH) e o núcleo paraventricular (PVN). Em relação ao Arc a leptina atua em um circuito neural complexo para o controle de ingestão mediante dois mecanismos principais: a) estimulação de neurônios que sintetizam duas proteínas com propriedades anorexígenas: pró-ópiomelanocortina (POMC) e a transcrição regulada pela cocaína e anfetamina (CART); b) inibição de neurônios que sintetizam duas proteínas orexígenas: neuropeptídeo Y (NPY) e proteína-agouti (AgRP). O equilíbrio entre esses sistemas se regula por feedback. Quando a leptina está presente em níveis suficientes, o sinal de saciedade se prioriza pela ação da POMC e CART. Ao contrário, durante o jejum os níveis de leptina no sangue diminuem rapidamente. Esta queda e redução de leptina no organismo estimula a síntese de AgRP e NPY ao mesmo tempo que suprime POMC e CART, que aumenta a sensação de fome e diminui o gasto energético. O núcleo arqueado também recebe “input” do núcleo VMH. Por sua vez, foi visto que a leptina ativa no VMH a secreção de dois neuropeptídeos anorexígenos: SF-1 e BDNF. O Arc se inerva para o PVN que possui neurônios com receptores do hormônio alfa-melanócito estimulador (MSH). Quando os neurônios POMC produzem MSH induzidos pela leptina, os neurônios do PVN se ativam e participam no sinal de saciedade. O HL contém neurônios que expressam o hormônio concentrador de melanina (MCH) e orexina. Esses dois hormônios participam do sinal de fome, mas suas atividades diminuem com a presença de leptina. O AgRP é um antagonista dos receptores de MCH o que potencializa ainda mais o sinal de fome (se há pouca leptina se origina mais AgRP que além de ser orexígeno impede o efeito do MCH).

Fonte: Adaptado <https://dameunsilbidito.wordpress.com/tag/suficiente/page/2/>

2.3 TRANSTORNOS ALIMENTARES E NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF

2.3.1 Os transtornos alimentares

Os transtornos alimentares (TA) abordados nesta pesquisa a anorexia nervosa (AN), a bulimia nervosa (BN), o transtorno da compulsão alimentar (TCA) e o transtorno alimentar restritivo evitativo (TARE) estão descritos no DSM-5 (Association, n.d.) e caracterizam-se por severas perturbações no comportamento alimentar. Os transtornos alimentares apresentam elevada morbimortalidade e sua patogênese inclui fatores biológicos, psicológicos e socioculturais.

2.3.1.1 Anorexia nervosa

Um dos mais severos transtornos alimentares. É um transtorno psiquiátrico crônico com consequências somáticas potencialmente graves. Sua sintomatologia comportamental leva a uma importante perda de peso e má nutrição caracterizada por uma incapacidade emocional e cognitiva para manter o peso corpóreo eutrófico e uma constante luta contra a sensação de fome e ganho de peso. Sua prevalência varia entre 0.9% e 3% em mulheres e entre 0.16% e 0.3% em homens (Faysoil et al., 2021; Hay, 2020).

Segundo o DSM-5 (APA, 2013) os critérios diagnósticos para AN são:

A. Restrição da ingestão calórica em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física.

Peso significativamente baixo é definido como um peso inferior ao peso mínimo normal ou, no caso de crianças e adolescentes, menor do que o minimamente esperado.

B. Medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso, mesmo estando com peso significativamente baixo.

C. Perturbação no modo como o próprio peso ou a forma corporal são vivenciados, influência indevida do peso ou da forma corporal na autoavaliação ou ausência persistente de reconhecimento da gravidade do baixo peso corporal atual. (Association, n.d.)

2.3.1.2 Bulimia nervosa

Transtorno alimentar grave com importantes consequências clínicas, psicológicas e sociais. É caracterizado por uma compulsão alimentar recorrente, comportamentos compensatórios inapropriados e preocupação com a imagem corporal. Normalmente de início tardio na adolescência (Hagan & Walsh, 2021). Afeta aproximadamente 1.9% no sexo feminino e 0.6% no sexo masculino (Hay, 2020; Yao et al., 2021).

Os critérios diagnósticos para BN segundo DSM-5 (APA, 2013) são:

Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos seguintes aspectos:

1. Ingestão, em um período de tempo determinado (p. ex., dentro de cada período de duas horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria dos indivíduos consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes.
 2. Sensação de falta de controle sobre a ingestão durante o episódio (p. ex., sentimento de não conseguir parar de comer ou controlar o que e o quanto se está ingerindo).
- B. Comportamentos compensatórios inapropriados recorrentes a fim de impedir o ganho de peso, como vômitos autoinduzidos; uso indevido de laxantes, diuréticos ou outros medicamentos; jejum; ou exercício em excesso.
- C. A compulsão alimentar e os comportamentos compensatórios inapropriados ocorrem, em média, no mínimo uma vez por semana durante três meses.
- D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma pelo peso corporais. (Association, n.d.)

2.3.1.3 Transtorno da compulsão alimentar

Transtorno psiquiátrico caracterizado por episódios frequentes no consumo de uma larga quantidade de comida em um curto período de tempo com um senso subjetivo de perda de controle durante o ato sem subsequente comportamentos compensatórios (Boswell et al., 2021). A prevalência ao longo da vida varia entre 3.5% e 2% em mulheres e homens, respectivamente (Bulik et al., 2020; Hay, 2020).

Conforme DSM-5 (APA, 2013) os critérios diagnósticos para TCA são:

Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos seguintes aspectos:

1. Ingestão, em um período determinado (p. ex., dentro de cada período de duas horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes.

2. Sensação de falta de controle sobre a ingestão durante o episódio (p. ex., sentimento de não conseguir parar de comer ou controlar o que e o quanto se está ingerindo).

B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes aspectos:

1. Comer mais rapidamente do que o normal.
2. Comer até se sentir desconfortavelmente cheio.
3. Comer grandes quantidades de alimento na ausência da sensação física de fome.
4. Comer sozinho por vergonha do quanto se está comendo.
5. Sentir-se desgostoso de si mesmo, deprimido ou muito culpado em seguida.

C. Sofrimento marcante em virtude da compulsão alimentar.

D. Os episódios de compulsão alimentar ocorrem, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses. (Association, n.d.)

2.3.1.4 Transtorno alimentar restritivo evitativo

Caracterizado por uma restrição e ou evitação alimentar e ausência de distorção cognitiva relacionada a peso, comida e imagem corporal (Cañas et al., 2021). Não somente caracterizado em crianças mas também em adolescentes e adultos, resultando de uma deficiência nutricional significativa, considerável perda de peso ou fracasso para o ganho como esperado, dependência de uma suplementação nutricional oral ou enteral e uma pontual interferência no funcionamento psicossocial do indivíduo (Schöffel et al., 2021). A prevalência na população em geral é de 3.2% e em unidades específicas de transtorno alimentar juvenil varia entre 13% a 31% (Cañas et al., 2021).

Os critérios diagnósticos para TARE segundo o DSM-5 (APA, 2013) são:

Uma perturbação alimentar (p. ex., falta aparente de interesse na alimentação ou em alimentos; esquivas baseadas nas características sensoriais do alimento; preocupação acerca de consequências aversivas alimentar) manifestada por fracasso persistente em satisfazer as necessidades nutricionais e/ou energéticas associadas a um (ou mais) dos seguintes aspectos:

1. Perda de peso significativa (ou insucesso em obter o ganho de peso esperado ou atraso de crescimento em crianças).
2. Deficiência nutricional significativa.
3. Dependência de alimentação enteral ou suplementos nutricionais orais.
4. Interferência marcante no funcionamento psicossocial. (Association, n.d.)

2.3.2 BDNF e níveis séricos

O BDNF periférico é estocado nas plaquetas humanas e circula no plasma (Lommatzsch et al., 2005). Em humanos, a maioria dos estudos quantitativos de BDNF foi baseada nos níveis séricos por questões práticas. Foi sugerido que os níveis séricos são representativos dos níveis do sistema nervoso central pois acredita-se que a proteína BDNF atravessa a barreira a hematoencefálica livremente (Pan et al., 1998) e os níveis de BDNF no soro e plasma são altamente correlacionáveis com os níveis do líquido cefalorraquidiano e cérebro, e que sofrem alterações semelhantes durante maturação e envelhecimento (Karege et al., 2002; Knorr et al., 2017).

Em um estudo prospectivo com adultos saudáveis foi elucidado o impacto da idade e parâmetros físicos dos níveis de BDNF nas plaquetas e plasma. Verificou-se que os níveis de BDNF no plasma diminuem significativamente com o aumento da idade e peso enquanto o mesmo resultado não foi verificado nos níveis nas plaquetas. Esses parâmetros de idade e peso impactam nos níveis de BDNF periféricos circulante (Lommatzsch et al., 2005).

Apesar de dados do soro e plasma serem interpretados da mesma forma, eles não são altamente correlacionados. Estudos em roedores e humanos mostram concentrações no plasma e soro diferentes. Pesquisas sugerem que as concentrações no plasma são mais sensíveis às influências do ambiente (por exemplo: dieta) do que as concentrações do soro.

2.3.3 BDNF sérico e transtornos alimentares

Estudos de correlação entre níveis séricos de BDNF e transtornos alimentares tem sugerido que os níveis de BDNF estão negativamente correlacionados com a gravidade do transtorno alimentar e comorbidade depressiva (Brandys et al., 2011).

Foi inicialmente sugerido que a redução de BDNF circulante em pacientes com transtorno alimentar poderia ser relacionado à depressão e não ao transtorno alimentar de per si, desde que os níveis séricos de BDNF estavam negativamente correlacionados com sintomas depressivos (Michiko Nakazato et al., 2003). Contudo, essa hipótese foi descartada em estudos subsequentes os quais mostraram uma significativa correlação positiva entre níveis séricos de BDNF, peso corporal e IMC e não com a severidade sintomatológica da depressão (Monteleone et al., 2004).

Diversos estudos têm observado a relação entre níveis séricos de BDNF, comportamentos alimentares “anormais”, e regulação de peso. Em adultos, esses níveis estão aumentados em pacientes com obesidade e significativamente reduzidos em pacientes com AN (níveis de BDNF dependem do estado e o grau de hipoleptinemia) e BN e significativamente aumentados em mulheres com obesidade em comparação ao grupo controle (Lebrun et al., 2006).

Não se sabe se os baixos níveis séricos de BDNF encontrados em pacientes com AN são devidos a uma deficiência calórica e nutricional, por exemplo, ou se está associado a uma reação do corpo ao estresse. Outra questão é que o BDNF tem efeito sacietógeno e portanto seu declínio pode ser uma adaptação à restrição da AN que visa promover a ingestão de alimentos (Brandys et al., 2011).

Essas alterações do BDNF são provavelmente secundárias às alterações do balanço energético que ocorrem nesses quadros e podem representar mecanismos adaptativos que visam neutralizar as mudanças de comportamento e no gasto energético (Monteleone et al., 2004)

Em geral, as concentrações de BDNF aparecem aumentar com a recuperação da AN e em pacientes completamente recuperados os níveis são iguais ou até mais elevados que o grupo controle (Ehrlich et al., 2009). O estudo sugere que esse aumento parte de um processo regenerativo após lesão neuronal bioquímica e molecular devido à má nutrição prolongada. Além disso, níveis séricos de BDNF estão significativa e positivamente correlacionados com peso corporal e índice de massa corporal (Lebrun et al., 2006; Monteleone et al., 2004).

Como baixos níveis séricos de BDNF não foram encontrados em pacientes recuperados da AN (M. Nakazato et al., 2009), esses achados podem refletir um mecanismo homeostático compensatório desencadeado pela diminuição da ingestão alimentar em vez do efeito causador do BDNF na alimentação (Ooi et al., 2012). Somente um pequeno estudo demonstrou que níveis circulantes diminuídos de BDNF não sofreram elevação após recuperação de peso nos pacientes AN (Ehrlich et al., 2009).

2.4 BDNF E OS NEUROTRANSMISSORES MONOAMINÉRGICOS (DOPAMINA E SEROTONINA)

A revisão da literatura tem demonstrado diversas e importantes conexões entre o BDNF, o comportamento alimentar e a regulação do balanço energético tanto em animais quanto em humanos (Ooi et al., 2012). Uma questão importante relacionada é se essas associações refletem efeitos diretos do BDNF em diversas áreas do cérebro e/ou efeitos indiretos do BDNF com base em seus efeitos neurotróficos em neurônios envolvidos em uma importante via central das monoaminas (Figura 5) (Ooi et al., 2012). Essa última possibilidade merece uma atenção especial em função de algumas questões: (A) os neurotransmissores monoaminérgicos tal qual serotonina (5-HT) e dopamina (DA) desempenham um papel crítico no comportamento alimentar; (B) o BDNF tem um importante efeito no desenvolvimento, estrutura, e funcionamento dessas monoaminas; e (C) obesidade pode se desenvolver no contexto clínico e durante o tratamento dos transtornos onde ocorrem alterações das monoaminas cerebrais (Ooi et al., 2012).

Estudos demonstram a atividade dos neurônios e as interações entre os neurotransmissores no controle da expressão do BDNF no hipocampo.

No hipocampo mudanças no turnover da serotonina tem dado as primeiras indicações do efeito direto do BDNF nos circuitos hipotalâmicos envolvidos com a regulação da ingestão de alimentos (Lebrun et al., 2006).

Estudos em humanos começaram a demonstrar um possível link entre BDNF, vias da dopamina e comportamento alimentar. Kaplan et al. (2008) reportaram uma interação gene-gene envolvendo o polimorfismo Val66Met, o gene do receptor da dopamina D4 (*DRD4*) localizado no cromossomo 11p15.5 e apresentam sequências repetidas que variam de 2 (2R) a 11 (11R) repetições, em especial, alelo 7R (sete repetições) e maior índice de massa corporal em mulheres com bulimia nervosa durante a vida. Ou seja, indivíduos que carregam tanto variante hipofuncional do *BDNF* quanto variante hipofuncional da dopamina têm maior índice de massa corporal durante a vida no contexto de bulimia nervosa (Kaplan et al., 2008). Contudo, quando analisaram o polimorfismo Val66Met sozinho, nenhum efeito deste no índice de massa corporal foi constatado. A hipótese dos autores é que a interação hipofuncional dos alelos aumenta a ingestão devido a altos níveis de dopamina ou baixos níveis de BDNF circulantes no qual resulta em elevado índice de massa corporal (Kaplan et al., 2008).

Esses resultados sugerem que o BDNF atua diretamente no circuito hipotalâmico que regula ingestão alimentar e metabolismo, assim controlando o peso corporal (Takei et al., 2014).

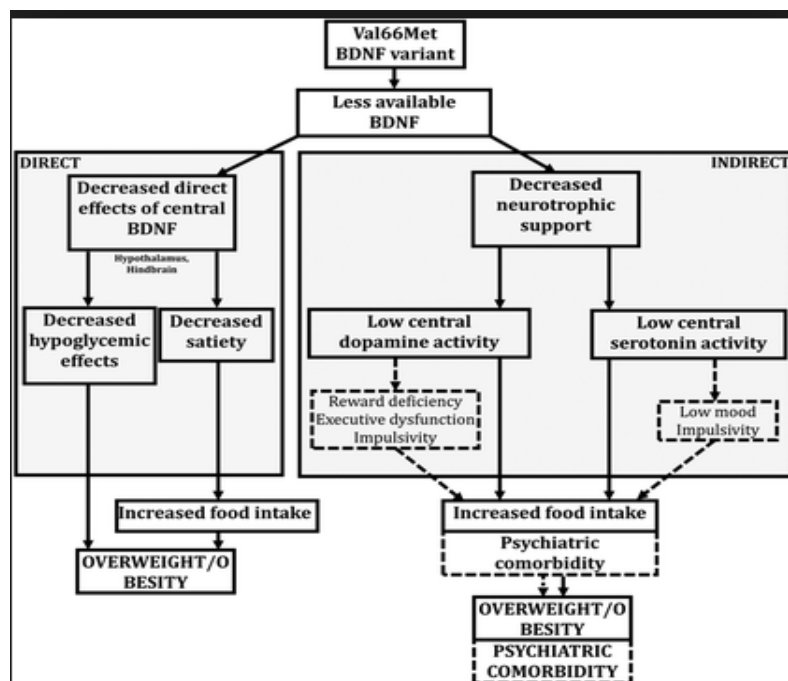
Duas vias distintas (Figura 5) são propostas ligando a diminuição da atividade do BDNF com aumento da ingestão alimentar, balanço energético positivo e aumentado risco de obesidade ao longo do tempo.

A primeira via (direta) (Figura 5) liga a baixa atividade do BDNF com diminuição de promoção da saciedade e reduzido efeito hipoglicêmico em vários centros cerebrais envolvidos na regulação do balanço energético. Esse mecanismo pode explicar melhor o papel da baixa atividade do BDNF em casos de hiperfagia, sobrepeso, e obesidade sem comorbidades neuropsiquiátricas (Ooi et al., 2012).

A segunda via (indireta) (Figura 5) conecta baixa atividade do BDNF com hiperfagia e obesidade via efeitos neurotróficos diminuídos nas principais vias serotonina e dopamina. Embora, isso possa diminuir a saciedade por si só, serotonina e dopamina também atuam em vários traços comportamentais relevantes para ingestão alimentar como impulsividade, ansiedade elevada, diminuição do humor e deficiência de recompensa.

Assim, a ruptura nessa via pode explicar melhor o comer exagerado e obesidade no contexto de um ou mais distúrbios neuropsiquiátricos incluindo transtornos de humor, déficit de atenção e compulsão alimentar. Em outras palavras, o comer em excesso e obesidade mediados pelos efeitos do BDNF na via indireta pode ser apenas um aspecto dentro de um conjunto complexo de comportamentos ligados ao sistema de serotonina e dopamina (Ooi et al., 2012).

Figura 5 - Um modelo integrativo para o papel do BDNF no risco de desenvolver obesidade, com ou sem comorbidade psiquiátrica.



Um modelo integrativo para o papel do BDNF no risco de desenvolvimento da obesidade, com ou sem comorbidade psiquiátrica. O SNP Val66Met resulta em BDNF menos disponível e pode, portanto predispor geneticamente os indivíduos ao risco de desenvolver obesidade por duas vias distintas. O primeiro mecanismo direto é o resultado da ação do BDNF como um fator direto de saciedade em várias áreas centrais, incluindo o hipotálamo e o rombencéfalo. A diminuição do BDNF disponível resulta na diminuição da saciedade e no aumento da ingestão de alimentos, bem como na diminuição dos efeitos hipoglicêmicos. Esse mecanismo pode explicar um fenótipo de sobrepeso / obesidade no qual não há comorbidade psiquiátrica concomitante. O segundo explica um fenótipo de sobrepeso / obesidade no qual não há comorbidade psiquiátrica concomitante. A segunda via considera a ação do BDNF como um fator neurotrófico e seu papel mais global no desenvolvimento das principais vias da monoamina. As deficiências de dopamina e serotonina afetam diretamente a regulação da ingestão de alimentos, resultando em aumento da ingestão de alimentos e risco de desenvolver obesidade. Além disso, a dopamina e a serotonina estão implicadas em várias características, como impulsividade, mau humor e dificuldade de recompensa. Os traços não são apenas características essenciais de vários transtornos psiquiátricos, mas também podem influenciar a regulação da ingestão alimentar. Nesse modelo, uma deficiência relativa de BDNF iria, portanto, predispor os indivíduos à obesidade e à psicopatologia comórbida.

Fonte: Ooi, C. et al 2012

Há limitações nos estudos para explicar por que o baixo nível de BDNF pode disparar a via direta em alguns casos e a indireta em outros. A depleção precoce do BDNF talvez tenha grandes efeitos na maturação do sistema monoanérgico. Se sim, a via indireta seria recrutada como proposto anteriormente, resultando em um fenótipo comportamental muito mais complexo de comer patológico e ganho de peso.

2.5 GENÉTICA DOS TA E BDNF

O desenvolvimento dos TA, é uma complexa interação de vários fatores psicológicos, influências socioculturais, e predisposição biológica e genética (Mayhew et al., 2018).

Atualmente genes candidatos para os transtornos alimentares são amplamente pesquisados e dependem de evidências genéticas, farmacológicas, bioquímicas e ou fisiológicas para mostrar o envolvimento de um gene específico na patogênese do fenótipo sob consideração (Ceccarini et al., 2020a).

Mais de 100 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) relacionados a 43 genes têm sido apontados por desempenharem um papel importante nos TA fornecendo úteis informações quanto a mecanismos moleculares por trás dos componentes herdáveis (Ceccarini et al., 2020a).

Estudos com família, gêmeos e adoção têm fortemente demonstrado que os transtornos alimentares refletem o padrão de herança de traços complexos sendo influenciados por ambos fatores genéticos e ambientais (Hübel et al., 2019).

Diferentes estratégias têm sido usadas para determinar a arquitetura genética e epigenética dos TA incluindo estudos de herdabilidade, estudos de ligação, GWAS, estudos de metilação do gene e do genoma completo (Mayhew et al., 2018).

Estudos genéticos moleculares têm sido realizados para identificar alterações na sequência no DNA e/ ou na expressão gênica que possam estar envolvidas na patogênese dos comportamentos alimentares disruptivos, sintomas e outros distúrbios correlacionados.

Uma das direções mais proeminentes tem sido o extenso conjunto de estudos sobre loci de características quantitativas de expressão (eQTLs ou QTL, do termo em inglês “Quantitative Trait Loci”), ou seja, um locus que explica uma fração da variância genética da expressão fenotípica do gene. A análise de eQTL mostrou que muitos loci associados a doenças influenciam a regulação de genes próximos, mas ainda assim, uma fração substancial de loci associados a doenças permanece inexplicável (Strober et al., 2019). Apesar do impressionante sucesso do GWAS, há uma lacuna substancial entre as

variantes de suscetibilidade descobertas e a compreensão de como esses respectivos loci contribuem para a doença (Nica & Dermitzakis, 2013; Strober et al., 2019).

Comparar os níveis de expressão de genes individuais entre casos e controles pode não ser suficientemente poderoso para detectar diferenças significativas e discriminar entre mudanças de expressão causais e reativas. No entanto, marcadores genéticos associados simultaneamente ao estado da doença e aos eQTLs são muito interessantes, pois se um alelo é mais frequente nos casos do que nos controles e, ao mesmo tempo, é causal para os efeitos da expressão gênica de um gene próximo, o que por si só é importante para a doença, então é provável que a causalidade possa ser estabelecida (Nica & Dermitzakis, 2013; Strober et al., 2019).

Esses estudos têm oferecido promessa não apenas para a caracterização da variação da sequência funcional, mas também para a compreensão dos processos básicos de regulação da expressão gênica e interpretação de estudos de associação de todo o genoma (Strober et al., 2019)

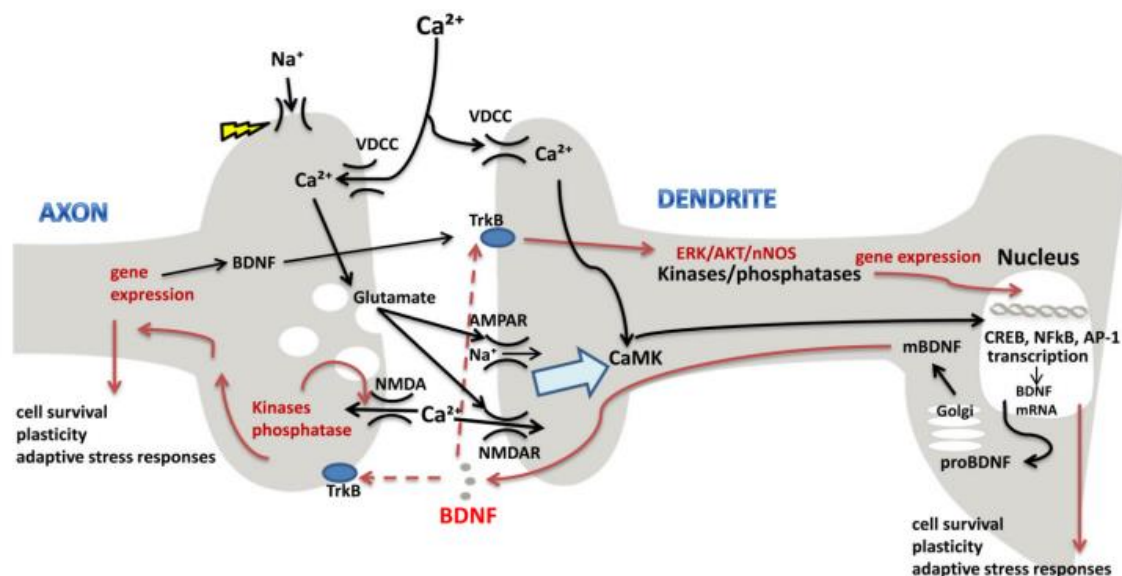
2.5.1 O gene *BDNF* / receptor TrkB, variantes e TA

BDNF humano é expresso a partir de um único locus do gene, e a transcrição do gene *BDNF* é fortemente regulada e controlada pela atividade neural, assim como a expressão e secreção regulada do *BDNF* estão sob esse controle e dependem do aumento do cálcio intracelular no local de liberação do *BDNF*, por exemplo, pela atividade-dependente do influxo de cálcio, pela ação da AMPc ou pela própria ação do *BDNF* (Sasi et al., 2017). Sua estrutura é altamente conservada em todos os mamíferos, indicando que há uma forte pressão na conservação dos elementos reguladores não codificantes (Sasi et al., 2017).

Todos os produtos do gene *BDNF*, pro*BDNF*, *BDNF*-maduro e até mesmo o domínio pro*BDNF* isolado exerce atividade funcional. Uma das características mais importantes do *BDNF* é que ele atua como um fator local, parácrino e autócrino, tanto em sítios-alvo pré-sinápticos quanto pós-sinápticos (Sasi et al., 2017) e também com participação de células gliais. A expressão e liberação de *BDNF* são estimuladas por atividade sináptica e por certos neuropeptídeos e hormônios (Figura 6). O glutamato liberado das sinapses excitatórias se ligam a receptores na membrana sináptica resultando no influxo de Na^+ e Ca^{2+} via receptor AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), receptor NMDA (N-metil, D-Aspartato) e canais Ca^{2+} voltagem-dependente (VDCC). O Ca^{2+} ativa a classe de enzimas proteína-cinase dependente de Ca^{2+}

/ calmodulina (CaMK), proteína kinase C (PKC), proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs), que por sua vez ativam os fatores de transcrição de proteína de ligação em resposta ao AMPc (CREB) e fator nuclear (NF- κ B) para induzir a transcrição do gene *BDNF*. A liberação do BDNF ocorre em resposta à ativação do receptor de glutamato (Figura 6).

Figura 6 – Ações biológicas do BDNF

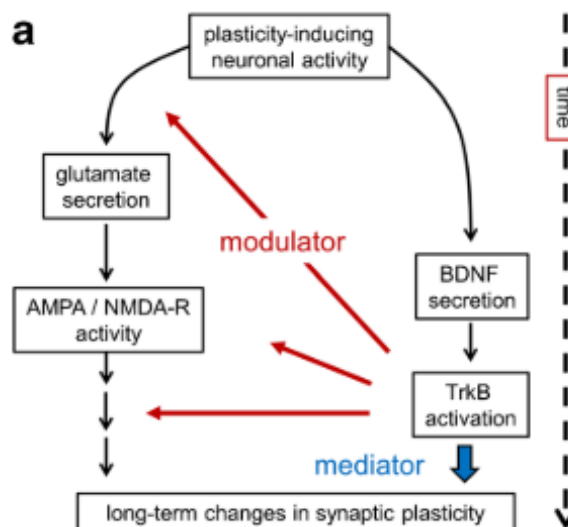


Quando um potencial axonal atinge o terminal pré-sináptico, o influxo de Na^+ despolariza a membrana plasmática, que desencadeia o influxo de Ca^{2+} e a liberação do neurotransmissor glutamato na fenda sináptica. O glutamato se liga aos receptores AMPA e NMDA na membrana pós-sináptica. A ativação do receptor AMPA resulta na despolarização da membrana e influxo de Ca^{2+} via NMDA e VDCC. O Ca^{2+} envolve CaMKs que ativa CREB e NF- κ B que por sua vez induzem a transcrição do gene *BDNF*. O mBDNF é liberado nas sinapses e ativa receptores TrkB resultando em uma cascata de sinalização, incluindo PLC γ , PI3K e MAPKs e subsequente expressão de genes críticos para a sobrevivência e plasticidade dos neurônios. A sinalização de BDNF também provoca efeitos rápidos na excitabilidade da membrana e na transmissão sináptica através da alteração da cinética de ativação de receptores NMDA e aumentando o número de vesículas sinápticas ancoradas no terminal pré-sináptico. Abreviações: AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico); NMDA (N-metil, D-Aspartato); VDCC (canais Ca^{2+} voltagem-dependente); CaMK (proteína-cinase dependente de Ca^{2+} / calmodulina); CREB (fatores de transcrição de proteína de ligação em resposta ao AMPc); PLC γ (fosfolipase C γ); PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase); MAPKs (proteínas cinases ativadas por mitógeno).

Fonte: Adaptado Marosi & Matson, 2014

Um das principais fontes de BDNF no cérebro é a sinapse glutaminérgica excitatória (Figura 7), uma sinapse principal de plasticidade sináptica, aprendizagem e memória e células microgliais sendo encontradas como outra fonte fisiológica de BDNF (Sasi et al., 2017).

Figura 7 – Visão geral sinalização BDNF



Uma das principais fontes de BDNF no cérebro é a sinapse glutaminérgica excitatória, uma sinapse principal da plasticidade sináptica, aprendizado e memória. Durante a atividade neuronal indutora da plasticidade, BDNF e glutamato são liberados nas sinapses. A secreção de BDNF ocorre em uma escala de tempo mais lenta do que a liberação de glutamato. O BDNF se liga ao seu receptor TRkB para ativar cascatas de sinalização modulatória. Nas pré-sinapses, a sinalização BDNF-TRkB aumenta a liberação de neurotransmissores. No lado pós-sináptico, a sinalização BDNF/TRkB aumenta a função ou a probabilidade de aberturas de canais ionotrópicos de glutamato. Além disso, modula as cascatas de sinalização a jusante da excitação neuronal. O BDNF como mediador pode influenciar diretamente os efeitos tardios na plasticidade sináptica, como por exemplo, síntese proteína local, remodelação espinal ou transcrição gênica.

Fonte: Sasi et al., 2017

A estrutura complexa e a regulação da atividade do gene *BDNF* oferece uma ampla suscetibilidade para a regulação da expressão do BDNF por meio de mecanismos epigenéticos (Sasi et al., 2017), como metilação do DNA e acetilação de histona. Fatores ambientais, principalmente, durante o desenvolvimento inicial, são cruciais para o estabelecimento de estáveis mas reversíveis mudanças que alteram a expressão transcricional e são transgeracionalmente herdáveis, com potenciais efeitos concomitantes no desenvolvimento de TA e controle de peso corporal (Rosas-Vargas et al., 2011).

Pesquisas apontam que a regulação epigenética dependente da atividade e específica do tipo de célula do gene *BDNF* se tornará um tópico influente em estudos futuros na pesquisa de interação gene-ambiente (G x E) em humanos (Sasi et al., 2017).

Diversas variantes genéticas dentro do sistema BDNF- TRkB tem sido descritas na literatura genética populacional (Michael Notaras & van den Buuse, 2019) e correlacionadas ao desenvolvimento de transtornos alimentares e também de obesidade

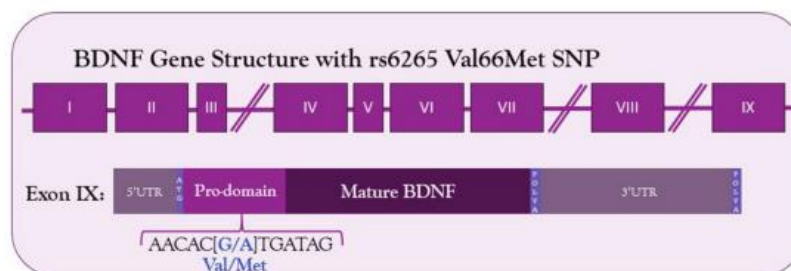
e hiperfagia (Rosas-Vargas et al., 2011). A maioria das variantes se enquadra em regiões não codificantes, dificultando a avaliação da funcionalidade. No entanto, não se deve presumir que essas variantes não codificantes são incapazes de exercer efeitos funcionais. (Michael Notaras & van den Buuse, 2019). A melhor exemplificação de uma variante intrônica do *BDNF* é rs12291063 o genótipo CC está associado a uma diminuição da expressão de BDNF na região do hipotálamo ventromedial, região onde este é abundantemente expresso, e sendo esta variante associada à obesidade (Mou et al., 2015).

Contudo, apenas algumas variantes da região codificante do *BDNF* têm sido descritas, como por exemplo o polimorfismo rs6265 (Val66Met).

2.5.1.1 rs6265 (Val66Met)

O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) do gene *BDNF* mais investigado é Val66Met. Nesse SNP (Figura 8) ocorre a substituição da guanina (G) por adenina (A), no nucleotídeo 196, do proBDNF, resultando na troca do aminoácido valina por metionina no códon 66 da proteína (Val66Met) do proBDNF - precursor da proteína BDNF madura, o que talvez afetaria o tráfico intracelular e a secreção dependente da atividade do BDNF. Não há modificação da estrutura final da proteína codificada nem tão pouco sua concentração intraneuronal (Egan et al., 2003).

Figura 8 – Estrutura do gene *BDNF* e localização do SNP Val66Met no éxon codificante IX. Substituição de G por A no prodomínio resulta em uma valina por metionina e diminuição da liberação dependente de Ca²⁺



Fonte: Mcgregor e English (2019, p.2)

Essa variante interfere na dinâmica de interação do BDNF com duas proteínas importantes: a sortilina e o translin. A primeira com um papel importante na classificação do BDNF em vias secretoras constitutivas ou reguladas e o translin essencial para o direcionamento dendrítico de mRNA do BDNF apropriado. Portanto, tem sido demonstrado que o SNP Val66Met diminui a interação do BDNF com ambas as proteínas. (Michael Notaras & van den Buuse, 2019).

Em populações caucasianas, a prevalência dos genótipos Val/Met e Met/Met são estimados em 29% e 5%, respectivamente (Arija et al., 2010) e considerado raro esse polimorfismo na população afro-americana (NCBI, 2015). Já em indivíduos asiáticos a frequência do alelo Met parece ser maior. Mundialmente, entre 30% e 50% das pessoas são homozigotas ou heterozigotas para a substituição funcional do Met (Fox & Byerly, 2004). A frequência do polimorfismo Val66Met entre as etnias varia em torno de 20% a 50% entre as populações (Sasi et al., 2017).

Fisiologicamente, em portadores do alelo Met foi encontrado uma diminuição do volume hipocampal, e células transfectadas com esse alelo apresentaram alteração na atividade dependente de secreção do BDNF (McGregor & English, 2019). Portanto, prejuízos na memória desses portadores causam uma maior suscetibilidade a transtornos neuropsiquiátricos, talvez porque o processamento da memória associativa no circuito emocional também é afetado (Sasi et al., 2017).

Uma meta-análise concluiu que indivíduos com os genótipos Val/Met e Met/Met tem um maior risco de 36% de desenvolver TA (Gratacòs et al., 2007) e um estudo de base familiar em uma amostra de oito populações europeias diferentes evidenciou uma contribuição do alelo Met66 do SNP Val66Met na vulnerabilidade especificamente tanto da AN tipo restritivo quanto a um baixo IMC) do que pessoas com genótipo Val/Val (Marta Ribasés et al., 2005) .

Em outro estudo o alelo Val66Met foi significativamente associado a predisposição mais grave e frequente do comportamento de compulsão alimentar em uma população de mulheres caucasianas diagnosticadas com bulimia nervosa ou compulsão alimentar (Monteleone et al., 2006).

Um estudo de Gunstad et al. (2006) relatou que indivíduos de uma população saudável que carregavam o alelo Val tinham maior índice de massa corporal que os homozigotos Met/Met.

Em pacientes com bulimia nervosa especialmente quando ocorre abuso infantil ou transtorno boderline encontra-se associado uma hipermetilação em locais específicos da região promotora do BDNF. Esses achados implicam que a hipermetilação do gene *BDNF*

pode ser relacionado ao status do transtorno alimentar, exposição ao estresse e comorbidades psicopatológicas (Thaler et al., 2014).

2.5.1.2 rs56164415 (C-270T)

Um outro polimorfismo do gene *BDNF* também investigado nas pesquisas é o rs56164415 (C-270T) na região 5' não traduzido (UTR) localizado na posição -270 da sequência promotora e caracterizada pela substituição da citosina por timina (-46T) (Rybakowski et al., 2007) e tem-se apresentado na modulação do risco de BN e a idade de início da perda de peso em pacientes com transtornos alimentares (Gamero-Villarroel et al., 2014).

Ainda permanece incerto e controverso seu envolvimento e participação no comportamento alimentar e regulação de peso corporal (Ribasés, M., et al 2005), isso devido, especialmente, aos desafios associados ao estudo desse SNP de baixa frequência alélica menor em pequenas amostras de estudo (Yilmaz, Hardaway & Bulik, 2015).

2.5.1.3 Y722

Devido à presença, em alguns estudos, da associação do *BDNF* com transtornos alimentares, pesquisadores propõem que seu receptor neurotrófico de alta afinidade tirosina-cinase tipo 2 (*NTRK2*) seja considerado como um gene candidato a participar da etiologia do TA. Pesquisas sugerem que alterações em sua função ou padrão de expressão poderiam contribuir para o desenvolvimento de anorexia nervosa e bulimia nervosa (Ribases et al., 2005).

A mutação que leva a substituição de um único aminoácido (Y722C) no gene que codifica o receptor TRkB foi associado a severa obesidade hiperfágica (Yeo, 2004). Essa mutação mostrou alterar consideravelmente a capacidade de sinalização do receptor.

2.5.2 Considerações

Com importante papel nos efeitos fisiológicos de sobrevivência celular, desenvolvimento cerebral e plasticidade sináptica, *BDNF* tem sido o foco de estudos genéticos relacionados a transtornos mentais e comportamentais (Hong et al., 2011). *BDNF*-maduro exerce sua influência no cérebro interagindo predominantemente na sinalização com seu receptor específico de membrana, TRkB, codificado pelo gene *NTRK2*, onde esta via também contém componentes que podem estar relacionados na

disfunção do BDNF. Além disso, estudos descobriram que a clivagem extracelular proteolítica do proBDNF em BDNF-maduro por meio da protease plasmina (que é expressa na forma de plasminogênio) representa um mecanismo pelo qual a direção do BDNF é controlada. Variantes genéticas na via de sinalização do TRkB ou na via da plasmina poderiam interagir com variantes genéticas do *BDNF* e contribuir de maneira interativa à suscetibilidade aos transtornos mentais (Hong et al., 2011), ou seja, uma alteração na plasticidade sináptica causada por uma expressão e liberação alterada do BDNF.

A ação sacietógena do BDNF parece ser mediada pela alta afinidade com o receptor TrkB nos centros de regulação hipotalâmica, e indica o primeiro papel para o BDNF, ser um mediador das repostas adaptativas do cérebro e corpo às flutuações na ingestão e gasto de energia (Marosi & Mattson, 2014), o que representa uma adaptação para neutralizar a diminuição da ingestão calórica em pacientes com AN e BN ou a ingestão aumentada em pacientes obesos (Nakahashi et al., 2000).

3. JUSTIFICATIVA

Um corpo de evidências convincente implica um papel central para o BDNF em processos patológicos que levam à ingestão anormal de alimentos e ganho de peso devido sua ação de saciedade nos centros de regulação hipotalâmica que indicam seu primeiro papel: ser um mediador das respostas adaptativas do cérebro e corpo às flutuações na ingestão e gasto de energia (Marosi & Mattson, 2014).

A elucidação dos fatores genéticos que influenciam a alimentação ajudará a descobrir a biológica subjacente de comportamentos alimentares específicos o que trará implicações importantes na prevenção e eficácia do tratamento dos transtornos alimentares. Demonstra que a pesquisa genética é um campo fértil e que poderá auxiliar em um futuro próximo o planejamento de estratégias mais eficazes nos transtornos alimentares, pois quando se identifica as causas o tratamento é melhor direcionado e realizado.

Conforme observado nos estudos as variantes do gene *BDNF* e do seu receptor podem contribuir para a vulnerabilidade genética e modular alguns fenótipos dos TA. Contudo, pesquisas e explicações genéticas são necessárias para na prática: a)- auxiliar a identificação dos fatores de risco ou causais para os TA a fim de ajudar à compreensão porque certas pessoas desenvolvem o quadro e outras não, b)- poder determinar grupos de alto risco para que adequadas intervenções possam ser orientadas, c)- fortalecer o interesse de estudar biomarcadores mais específicos para melhor entender a doença, d)- aliviar o peso da culpa associada a essa condição, e)- garantir que a família esteja cada vez mais incluída no tratamento, se beneficiando de um acompanhamento psico-educativo para se construir parcerias/vínculos (pais/filhos) em casa, ajudando a acabar com a culpa, vergonha, medo e o estigma sofrido pelos pacientes e suas famílias e f)- servir como um potencial valor para a revisão do atual sistema de classificação dos TA, pois a nosologia ideal deveria considerar a etiologia e não tão somente o agrupamento observado de sinais e sintomas.

Diante do exposto, o presente trabalho se propôs a realizar de maneira sistemática uma revisão das evidências e associações científicas entre os polimorfismos do gene *BDNF* e seu receptor e os transtornos alimentares de forma a contribuir com a literatura científica da área.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESES

4.1 Objetivo Geral

Conduzir uma revisão sistemática acerca das variantes genéticas do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e do seu receptor de alta afinidade tirosina-cinase (TRkB) e quatro subtipos de transtornos alimentares.

4.2 Objetivos Específicos

Revisar de maneira sistemática os dados disponíveis na literatura para associação ou não dos polimorfismos do gene *BDNF* e do seu receptor TRkB (codificado pelo gene *NTRK2*) com anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno da compulsão alimentar e transtorno alimentar restritivo evitativo.

4.3 Hipóteses

As hipóteses dessa dissertação foram construídas a partir das evidências de associação genética dos polimorfismos do gene *BDNF* e do seu receptor TRkB e os quatro subtipos de transtornos alimentares e tem como base a frequência alélica ou genótipo entre casos.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento Metodológico

O presente estudo tem como delineamento metodológico a realização de uma revisão sistemática de literatura. A revisão sistemática é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis, visando identificar, selecionar e avaliar a qualidade das evidências. É uma metodologia que possui um caráter rigoroso, com uma estratégia de busca e critérios de seleção previamente definidos.

A presente revisão sistemática foi registrada na base de dados International Prospective Register of Systematic Reviews (PRÓSPERO) sob o número de registro CRD42021246170. Ademais, foi conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA 2020).

5.2 Estratégias de Busca

O estudo tem como objetivo identificar, na literatura científica, a associação ou não dos polimorfismos do gene *BDNF* e de seu receptor TRkB e transtornos alimentares em relação ao grupo controle. A estratégia de busca utilizou os componentes PECO, representado pelo acrônimo para investigar um fator de risco: P=(população) = TA; E=(exposição) = polimorfismo do gene *BDNF* e de seu receptor para TA codificado pelo gene *NTRK2*; C=(controle/comparação) = população controle saudável; O=(outcome/desfecho) = associação ou não dos polimorfismos para os TA especificados.

O estudo é conduzido de acordo com as diretrizes PRISMA 2020 para revisões sistemáticas. Para responder ao questionamento da pesquisa, foi realizada uma revisão sistemática nas seguintes bases de dados: VHL Regional Portal, MEDLINE, EMBASE via Elsevier, PsychInfo, Psycnet e CINAHL em abril / 2021.

Os descritores foram delimitados para cada base de dados em específico e utilizados na pesquisa de acordo (DeCS / MeSH): Anorexia Nervosa" OR (Anorexia Nervosas) OR (Nervosa, Anorexia) OR (Nervosas, Anorexia) OR "Bulimia Nervosa" OR (Nervosa, Bulimia) OR "Binge-Eating Disorder" OR (Binge Eating Disorder) OR (Binge-Eating Disorders) OR (Disorder, Binge-Eating) OR (Disorders, Binge-Eating) OR "Avoidant Restrictive Food Intake Disorder" OR (Food Neophobia) OR (Food Neophobias) OR (Neophobia, Food) OR (Neophobias, Food) OR ARFID OR "Feeding and Eating Disorders" OR (Eating and Feeding Disorders) OR (Feeding Disorders) OR (Disorder, Feeding) OR (Disorders, Feeding) OR (Feeding Disorder) OR (Eating Disorders) OR (Disorder, Eating) OR (Disorders, Eating) OR (Eating Disorder) OR (Appetite Disorders) OR (Appetite Disorder) AND "Brain-Derived Neurotrophic Factor" OR (Brain Derived Neurotrophic Factor) OR (Factor, Brain-Derived Neurotrophic) OR (Neurotrophic Factor, Brain-Derived) OR BDNF OR "Receptor, trkB" OR (BDNF Receptor) OR (Receptor, BDNF) OR (trkB Receptor) OR (Receptor, Neurotrophic Tyrosine Kinase Type 2) OR (NTRK2 Receptor) OR (Receptor, NTRK2) OR (Brain Derived Neurotrophic Factor Receptor) OR (Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2) OR (trkB(gp145) Protein) OR (Neurotrophic Factor, Brain-Derived, Receptor) OR "Polymorphism, Single Nucleotide" OR (Nucleotide Polymorphism, Single) OR (Nucleotide Polymorphisms, Single) OR (Polymorphisms, Single Nucleotide) OR (Single Nucleotide Polymorphisms) OR SNPs OR (Single Nucleotide Polymorphism) OR "Genetic Variation" OR (Genetic Variations) OR (Variations, Genetic) OR

(Variation, Genetic) OR (Diversity, Genetic) OR (Diversities, Genetic) OR (Genetic Diversities) OR (Genetic Diversity)

5.3 Critérios dos estudos a considerar

5.3.1 Tipos de estudos (design)

Esta revisão sistemática considera artigos observacionais originais: estudos de caso-controle avaliando pelo menos um dos polimorfismos do gene *BDNF* e de seu receptor TrkB (codificado pelo gene *NTRK2*), e dirigido em pelo menos um dos quatro subtipos de transtornos alimentares como anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno da compulsão alimentar e transtorno alimentar restritivo evitativo.

5.3.2 Tipo de participantes

Incluído somente estudos em humanos. Não houve limites relacionados a idioma, localização geográfica (conduzido em qualquer parte do mundo), tempo, idade e sexo.

5.3.3 Tipos de exposição

Polimorfismos do gene *BDNF* como: rs6265 (Val66Met), rs56164415 (C270T), rs16917237; polimorfismos do receptor TrkB Y722C, rs1187325 (-69C>G), rs10477896. Adicionalmente, será incluído outros polimorfismos do gene *BDNF* e de seu receptor citados em estudos como marcadores representativos para os transtornos alimentares.

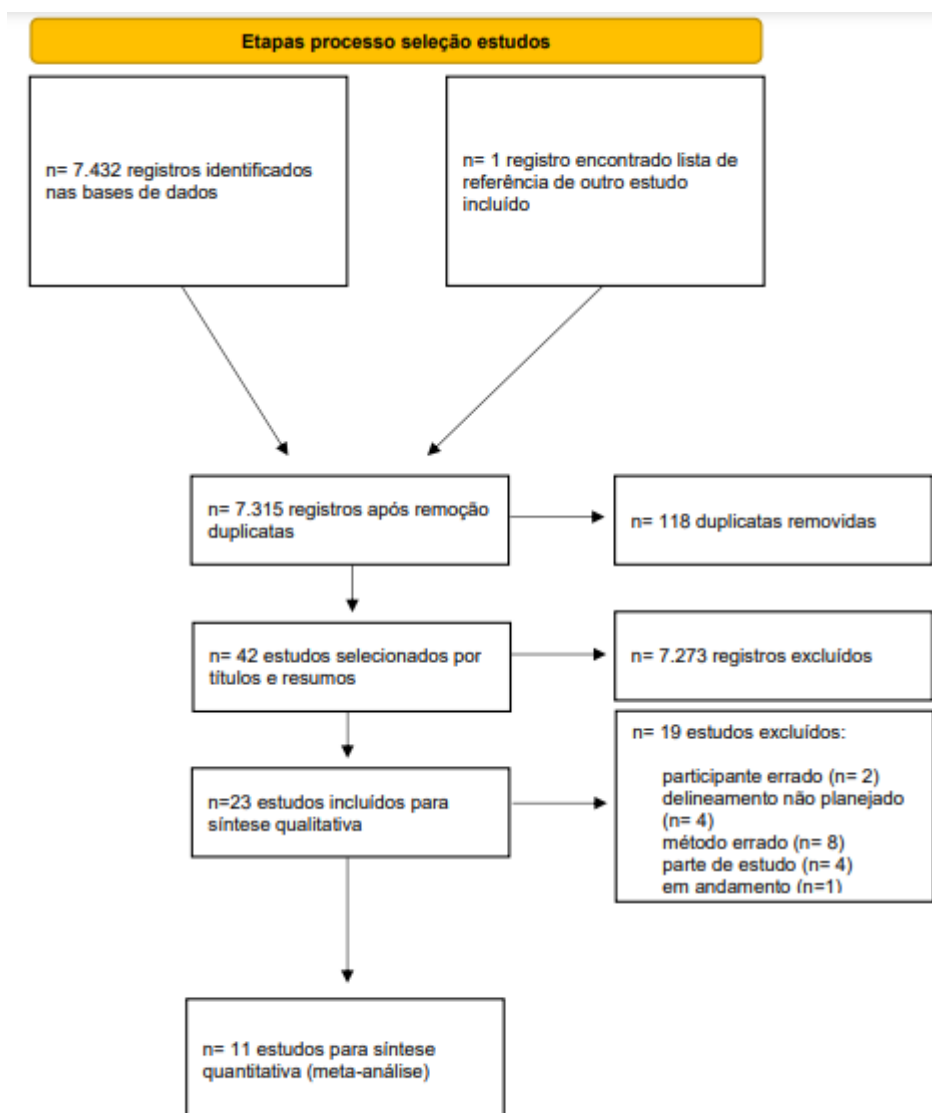
5.4 Coleta e análise de dados

5.4.1 Seleção de Estudos

Dois pesquisadores independentes e de forma sistemática cobrem títulos e resumos após eliminação de estudos duplicados e identificação dos elegíveis de acordo com o critério de elegibilidade a partir de registros recuperados de banco de dados definidos. Os conflitos de decisão, caso ocorram, foram decididos por consenso. Posteriormente, o texto completo foi obtido e sua elegibilidade foi novamente avaliada para inclusão, e oferecidos subsídios para a exclusão do estudo. Por fim, foram mesclados relatórios publicados do mesmo estudo. Todo processo de triagem foi realizado no Rayyan Software <https://rayyan.qcri.org/welcome>.

Foi empregado o fluxograma proposto pelas diretrizes do PRISMA 2020 para resumir o processo de seleção dos estudos.

Figura 9. PRISMA fluxograma – identificação e seleção dos estudos.



5.4.2 Extração e gerenciamento de dados

A extração e o gerenciamento de dados foram feitos por dois pesquisadores (Vianna, T e Pinto, AC) independentes por meio de um formulário de extração de dados da planilha do Excel.

Foram extraídos dados de métodos (autor, ano publicação, tipo de publicação), dados das características dos participantes (país, número total de participantes, idade, sexo, etnia, transtorno mental, critérios de inclusão e exclusão), resultados. Em caso de discordância, os conflitos foram reconsiderados até um consenso comum ser alcançado. Caso a informação seja insuficiente, os autores dos estudos foram contactados (inicialmente por correspondência eletrônica e ocasionalmente por telefone) para dados

adicionais e não foi realizado um método de imputação, e sim analisadas apenas informações disponíveis.

5.4.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática foram avaliados em relação à qualidade metodológica por meio da escala Newcastle-Ottawa Scale, uma ferramenta de avaliação de qualidade projetada para uso de estudos coorte e caso-controle. Esta ferramenta avalia a seleção de grupos dentro do estudo; comparabilidade de grupo expostos e não expostos; e a possibilidade de exposição ou classificação incorreta dos resultados. A qualidade da ferramenta de avaliação avalia a exposição e as medidas de resultados e se essas medidas foram feitas usando-se uma ferramenta validada.

Dois revisores avaliaram independentemente o potencial de cada estudo por serem afetados pelas formas mais comuns de viés na avaliação de seletividade, e então classifica os estudos como tendo baixa, moderada e alta probabilidade de viés.

5.4.3.1 Análise sensitiva

Se possível, realizado as seguintes análises: efeito do viés de risco, excluindo estudos com alto viés e influência de estudos não publicados, excluindo estudos com resumo apenas.

5.4.4 Avaliação da heterogeneidade

Foi utilizada a estatística I^2 para avaliar qualitativamente a heterogeneidade dentro dos subgrupos definidos pela qualidade do estudo, subgrupos clinicamente importantes e estimativas de efeito. A estatística I^2 quantifica a proporção de variação entres os estudos devido a heterogeneidade e não ao acaso. Considerando as recomendações para revisões sistemáticas do handbook da Cochrane, uma estatística I^2 entre 0 a 40% pode não ser importante; 30 a 60% pode representar heterogeneidade importante; 50 a 90% pode representar uma heterogeneidade substancial; e 75 a 100% heterogeneidade considerável. Tendo estudos suficientes para certos resultados, também poderá avaliar a heterogeneidade usando-se a estatística Q.

Para resultados primários dicotômicos, poderá calcular odds ratio (OR) ou índices de risco (RR) com um 95% CI.

5.4.4.1 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

Devido à complexidade dos transtornos alimentares será analisado, se possível, alguns fatores e correlatos como possíveis elementos de confusão para suscetibilidade dos TA: comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, etnicidade, idade, gênero, interação gene-gene, gene-ambiente, contexto sociocultural e polimorfismos e variações em genes candidatos.

5.4.5 Síntese de dados

A meta-análise será conduzida com o pacote meta implementado no programa R. Odds ratio (OR) com 95% intervalos de confiança (95% CI) será relatado como uma medida geral sintetizada do tamanho do efeito usando o modelo de efeito aleatório. Uma estimativa geral será calculada por variância inversa genérica para os estudos com amostras sobrepostas.

Tabela 1. Resumo características dos estudos incluídos, ordenados por ano (extração de dados).

Autor	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Grupo Caso					Grupo Controle					
						% mulheres	# participantes	Idade	Peso	IMC	% mulheres	# participantes	Idade	Peso	IMC	
1	Ribasés	2003	Espanha	AN/ BN/ EDNOS	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)	91	AN: 64 BN: 70				91	112			
2	Ribasés	2004	6 países Europeus	AN/ BN	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)	96	AN: 753 BN: 389	AN: 22.4 BN: 26.3		95.5	AN: 510 BN: 403				
3	Koizumi	2004	Japão	AN/ BN/ EDNOS	BDNF	rs6265	100	AN: 72 BN: 118	25		100	222	27			
4	Ribasés	2005	Espanha	AN/ BN	NTRK2	rs1187325 (-69C4G); rs1187326 (IVS2+40C>T); rs1047896 (IVS13+40G>A); rs2253891(IVS17-125T>G); rs2289656(IVS18+13G>A); rs10123741(2784-2785insC)	93	AN: 83 BN: 81	AN: 24.6 BN: 25.1		93	121				
5	de Krom	2005	Holanda	AN	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)		195				580				
6	Friedel	2005	Alemanha	AN/ BN	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)		AN: 118 BN: 80				96				
7	Monteleone	2006	Itália	BN/ BED	BDNF	rs6265	100	BN: 126 BED: 84	BN: 59.0 BED: 98.5	BN: 21.4 BED: 36.5	100	121	59.1	21.6		
8	Dmitrzak-Weglarz	2007	Polônia	AN	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)	100	136	18.5		100	89				
9	Rybakowski	2007	Polônia	AN	BDNF	rs6265; rs56164415 (- 270C>T)	100	149	17.5	41.4	15.3	100	100	20.7	59.9	20.9
10	Brandys	2009	Holanda	AN	BDNF	rs1488830a; rs925946	100	267	22.4	x	16.4	100	1636	49	25.9	
11	Ando	2011	Japão	AN	BDNF	rs6265	100	689	24.9	x	16	100	573	20.8	20.5	

continua

Tabela 1. Resumo características dos estudos incluídos, ordenados por ano (extração de dados).

Autor	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Grupo Caso					Grupo Controle						
						% mulheres	# participantes	Idade	Peso	IMC	% mulheres	# participantes	Idade	Peso	IMC		
12	Brandys	2011	Holanda	AN	BDNF	rs6265	100	235	22.2		16.2	51	643				
13	Slof-Op 't Landt	2011	Holanda	AN	BDNF	rs7124442; rs6265; rs11030107; rs7103873; rs11030123; rs17309930; rs2049048;rs1491851	100	389					607	25.4			
14	Dmitrzak-Weglarz	2012	Polônia	AN	BDNF / NTRK2	rs6265; rs2030324 / rs2289656		256	17.5		14.3		167	19.6		21.4	
15	Kaplan	2013	Canadá	AN / BN	BDNF / NTRK2			AN: 745 BN: 245				100	321				
16	Gamero-Villarroel	2014	Espanha	AN / BN	BDNF	rs11030102/ rs16917237/ rs11030119/ rs10835210/ rs6265 / rs56164415	100	AN: 106 BN: 63	AN: 18.9 BN: 20.9	AN: 44.2 BN: 59.1	AN: 17.1 BN: 22.7	100	312	20.8	58.3	21.9	
17	Sarrassini	2014	Brazil	AN / BN	BDNF	rs6265	100	29				100	78				
18	Yilmaz	2014	Canadá	AN / BN	BDNF / NTRK2	rs6265; rs56164415 (- 270C>T) / rs1078947; rs1187325	100	AN: 745 BN: 267	AN: 26.1 BN: 27.2		AN: 18.0 BN: 23.2	100	321	49.4		23.6	
19	Sardahaee	2015		AN / BN	BDNF	rs4074134		AN: 259 BN: 433					5405				
20	Clarke	2016	França	AN	BDNF	rs6265	100	71	27.4		17.5	100	20	27.2		20.9	
21	Ceccarini	2019	Itália	AN/ BN/ BED	BDNF	rs6265 (Val66Met)	AN: 98.4 BN: 96.7 BED: 88.5	AN: 311/ BN: 115 / BED: 130	AN: 22.4 BN: 26.3 BED: 37.8		AN: 14.3 BN: 18.3 BED: 42.2	89.3	355	27.7		21.5	
22	Palmeira	2019	Portugal	BED	BDNF	rs16917237; rs6265	100	31	39.1			100	62	42.7			
23	Boraska	2012	UK	BN	BDNF	rs6265		821					1968				

conclusão

*os dados mostrados foram retirados dos artigos de origem, o ano refere-se a data de aceite e espaços em branco dados não citados no estudo. Para facilitar a compreensão, foram padronizados a exibição da idade e IMC apenas 1 casa após a virgula, sem arredondamento. Legenda: AN: anorexia nervosa, BN: bulimia nervosa, TCA: transtorno compulsão alimentar, EDNOS: transtorno alimentar não especificado BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro, NTRK2: neurotrofina tirosina cinase receptor tipo 2, #: número

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Foram encontrados 7433 registros, sendo (n=7432) nas bases de dados BVS (n=3984), CINAHL (n=42), EMBASE (n=286), PsycInfo1 (n=500), Psycinfo2 (n=500), PsycInfo3 (n=500), PsycInfo4 (n=26), PUBMED (n=1594) e (n=1) (Brandys et al., 2013) na lista de referências de um dos estudos incluídos nesta revisão. Após remover as duplicatas (n=118), n=7315 registros foram avaliados por título e resumo. Desses, n=42 estudos foram selecionados para a leitura de texto na íntegra. No total, n=23 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo n=23 para síntese qualitativa e n=11 para a síntese quantitativa. O processo de seleção dos estudos para esta revisão está representado na Figura 9.

6.2 Estudos incluídos

23 estudos foram incluídos (Ando et al., 2012; Boraska et al., 2012; Brandys et al., 2010, 2013; Ceccarini et al., 2020b; Clarke et al., 2016; De Krom et al., 2005; Dmitrzak-Weglarz et al., 2013; Dmitrzak-Weglarz et al., 2007; Friedel et al., 2005; Gamero-Villarroel et al., 2014; Kaplan, 2013; Koizumi et al., 2004; Monteleone et al., 2006; Palmeira et al., 2019; M. Ribasés et al., 2003; Ribases et al., 2005; Marta Ribasés et al., 2004; Rybakowski et al., 2007; Sardahaee et al., 2015; Sarrassini et al., 2014; Slof-Op 'T Landt et al., 2011; Z. Yilmaz et al., 2015) que atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão. Contudo, após leitura quatro estudos (De Krom et al., 2005; Dmitrzak-Weglarz et al., 2007; Kaplan, 2013; Sardahaee et al., 2015) não apresentavam informações suficientes e os respectivos autores foram contactados por correspondência eletrônica para solicitar dados adicionais, pois nenhum método de imputação foi realizado e sim a análise apenas das informações disponíveis.

6.3 Descrição dos estudos

Uma descrição detalhada dos estudos incluídos foi fornecida na Tabela 1 de “Características de estudos incluídos” e um breve resumo narrativo nesta seção.

Dentro dos estudos incluídos dezenove estudos analisam somente o gene *BDNF* (Ando et al., 2012; Boraska et al., 2012; Brandys et al., 2010, 2013; Ceccarini et al., 2020b; Clarke et al., 2016; De Krom et al., 2005; Dmitrzak-Weglarz et al., 2007; Friedel

et al., 2005; Gamero-Villarroel et al., 2014; Koizumi et al., 2004; Monteleone et al., 2006; Palmeira et al., 2019; M. Ribasés et al., 2003; Marta Ribasés et al., 2004; Rybakowski et al., 2007; Sardahaee et al., 2015; Sarrassini et al., 2014; Slof-Op 'T Landt et al., 2011), um estudo apenas o gene *NTRK2* (Ribases et al., 2005), três estudos os genes *BDNF* e *NTRK2* (Dmitrzak-weglarz et al., 2013; Kaplan, 2013; Z. Yilmaz et al., 2015). Em relação aos transtornos alimentares abordados dez estudos se referiram apenas a anorexia nervosa (Ando et al., 2012; Brandys et al., 2010, 2013; Clarke et al., 2016; De Krom et al., 2005; Dmitrzak-weglarz et al., 2013; Dmitrzak-Weglarz et al., 2007; Friedel et al., 2005; Rybakowski et al., 2007; Slof-Op 'T Landt et al., 2011), um estudo citava somente a bulimia nervosa (Boraska et al., 2012), nove estudos mencionavam anorexia nervosa e bulimia nervosa (Gamero-Villarroel et al., 2014; Kaplan, 2013; Koizumi et al., 2004; M. Ribasés et al., 2003; Ribases et al., 2005; Marta Ribasés et al., 2004; Sardahaee et al., 2015; Sarrassini et al., 2014; Z. Yilmaz et al., 2015), um estudo com transtorno da compulsão alimentar (Palmeira et al., 2019), um estudo com transtorno da compulsão alimentar e bulimia nervosa (Monteleone et al., 2006), um estudo abordando os três subgrupos: anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno da compulsão alimentar (Ceccarini et al., 2020b) e nenhum dos estudos incluídos abordou e/ou mencionou o transtorno alimentar restritivo evitativo. Em relação aos polimorfismos dos genes *BDNF* e *NTRK2*: rs6265 (n=8) (Ando et al., 2012; Boraska et al., 2012; Brandys et al., 2013; Ceccarini et al., 2020b; Clarke et al., 2016; Koizumi et al., 2004; Monteleone et al., 2005; Sarrassini et al., 2014), rs6265 e outros SNP do gene *BDNF* (n=3) (Gamero-Villarroel et al., 2014; Palmeira et al., 2019; Slof-Op 'T Landt et al., 2011) (APÊNDICE H, I, J, K), rs6265 e rs56164415 (n=6) (De Krom et al., 2005; Dmitrzak-Weglarz et al., 2007; Friedel et al., 2005; M. Ribasés et al., 2003; Marta Ribasés et al., 2004; Rybakowski et al., 2007), outros SNP do *BDNF* (n=2) (Brandys et al., 2010; Sardahaee et al., 2015) (APÊNDICE M, N), SNP do *NTRK2* (n=1) (Ribases et al., 2005) (APÊNDICE A,B, C, D, E, F), SNP do *BDNF* e do *NTRK2* (n=3) (Dmitrzak-weglarz et al., 2013; Kaplan, 2013; Z. Yilmaz et al., 2015) (APÊNDICE G, L).

6.4 Desenho dos estudos

Todos os estudos incluídos eram caso-controle que avaliaram pelo menos um dos polimorfismos do gene *BDNF* e do seu receptor TRkB (codificado pelo gene *NTRK2*), e dirigido a pelo menos um dos quatro subtipos de transtornos alimentares mencionados anteriormente.

6.5 Participantes

Os estudos incluíram aproximadamente oito mil e setecentos participantes com transtornos alimentares (em sua maioria com anorexia nervosa, próximo de seis mil indivíduos) e um total de quase 15.000 controles. A maioria dos estudos foi realizada na Europa (n=17), Ásia (n=dois), América do Sul (n=1), América do Norte (n=2) e um deles sem informação mencionada. Dentro dos estudos em que reportaram algumas variáveis, a idade média dos participantes foi de vinte quatro anos para o grupo de caso (n=14) e de trinta anos para o grupo controle (n=12). Verificou-se uma abordagem de 98% para mulheres no grupo de caso (n=16) e 95% no grupo controle (n=17). A média de peso para os participantes do grupo de caso foi de 42,8kg (n=2) e de 58,9kg no grupo controle (n=3). Bem como o índice de massa corporal (IMC) com média de 16.4 no grupo de caso (n=8) e de 22 no grupo controle (n=9).

6.6 Desfecho

Dos 23 estudos incluídos na revisão nove não encontram associação significativa entre os SNP rs6265 (Val66Met) e rs56164415 (- 270C>T) do gene *BDNF* na suscetibilidade para o risco de transtornos alimentares (Ando et al., 2012; Brandys et al., 2010, 2013; De Krom et al., 2005; Friedel et al., 2005; Gamero-Villarroel et al., 2014; Rybakowski et al., 2007; Sarrassini et al., 2014; Z. Yilmaz et al., 2015). Não replicaram resultados de outros estudos que associaram esses SNP com maior risco de anorexia nervosa e seus subgrupos, especificamente anorexia nervosa tipo restritivo.

Contudo, o *Genoma Wide Association* (GWAS) ‘Psychiatric Genomics Consortium’s (PGC) foi o primeiro que entre 3.495 casos de AN e 10.982 controles, identificou um locus significativo em todo o genoma no cromossomo 12 (rs 4622308) que também marca genes implicados no diabetes tipo 1 e outras doenças autoimunes (Duncan et al., 2017; Watson et al., 2021). O segundo PGC GWAS com 16.992 casos de AN e 55.525 controles identificaram oito loci significativos em todo o genoma: *NCKIPSD* (rs9821797), *CADMI* (rs6589488), *ASB3*, *ERLECI* (rs2287348), *MGMT* (rs2008387), *FOXP1* (rs9874207), *PTBP2* (rs10747478), *CDH10* (rs370838138), *NSUN3* (rs13100344) (Watson et al., 2019). Vários loci e mais 130 genes mostraram associações com AN e sobreposição genética entre AN e traços: psiquiátrico (especialmente TOC), de personalidade, comportamentais, de atividade física, cognitivos, metabólicos e antropométricos foram revelados (Watson et al., 2021).

Os resultados destes GWAS confirmam que AN é altamente poligênico e sugerem que, à medida que, o tamanho das amostras continue a crescer, o campo descobrirá mais novas variantes de risco associadas a transtornos alimentares (Watson et al., 2021).

Um estudo reporta forte associação entre os SNP gene *NTRK2* (rs1187325 (-69>G) (APÊNDICE A) e rs1047896 (IVS13+40G>A) e transtornos alimentares (Ribases et al., 2005), principalmente anorexia nervosa tipo purgativo e bulimia nervosa, respectivamente. No mesmo estudo o genótipo CC do polimorfismo rs2253891 (IVS17-125T>G) (APÊNDICE D) é de 73% no grupo de anorexia tipo purgativo quando comparado ao controle (62%). Em (Dmitrzak-weglarz et al., 2013) (APÊNDICE G) o polimorfismo rs2289656 na anorexia nervosa é de 72% para o genótipo CC. Bem como para alguns fenótipos dos transtornos alimentares relacionados como mínimo índice de massa corporal (IMC), por exemplo.

Seis estudos sugerem uma possível associação dos SNP do gene *BDNF* com a suscetibilidade para os transtornos alimentares (Boraska et al., 2012; Ceccarini et al., 2020b; Dmitrzak-weglarz et al., 2013; Koizumi et al., 2004; Marta Ribasés et al., 2004; Rybakowski et al., 2007). Uma associação positiva entre o alelo Met e sua participação mais acentuada na anorexia nervosa tipo restritivo e baixo IMC foi relatada (M. Ribasés et al., 2003; Rybakowski et al., 2007), ao contrário do apresentado por um estudo de 2011 (Ando et al., 2012) que não replicou tal associação e demonstrou que o alelo Met na população japonesa é duas vezes maior quando comparado com a europeia, sendo essa uma possível explicação para ausência de associação. Um desses estudos de 2004 (Marta Ribasés et al., 2004) foi o primeiro a identificar a suscetibilidade de um gene envolvido na etiologia dos transtornos alimentares em diferentes populações, ou seja, uma variabilidade interpopulacional onde o gene *BDNF* participaria na predisposição para anorexia nervosa e bulimia nervosa e idade de início de perda de peso. Assim como (Koizumi et al., 2004) sugere uma diferença étnica da frequência do SNP rs6265 e alélica nas populações do Japão, Itália e EUA.

Dois estudos (Monteleone et al., 2006; Palmeira et al., 2019) sugerem que o SNP rs6265 não representa um fator principal de suscetibilidade para bulimia nervosa nem para o transtorno de compulsão alimentar, mas sim parece predispor aos pacientes a um comportamento de compulsão alimentar mais severo, sendo esse um fenótipo que ocorre em ambos os quadros. Contudo, um estudo (Ceccarini et al., 2020b) reporta uma correlação pouco replicada em outros estudos a do genótipo Met/Met e transtorno da

compulsão alimentar e uma forte associação do genótipo TT mais significativamente frequente com anorexia nervosa quando comparado ao grupo controle.

Um outro estudo (Gamero-Villarroel et al., 2014) associa o genótipo do SNP rs16917237 (APÊNDICE I) do gene *BDNF* com maior peso corpóreo e IMC em pacientes com bulimia nervosa. Curiosamente, por não haver evidências anteriores ligando esse SNP ao peso corporal, o Genetic Investigation of Anthropometric Traits consortium (GIANT) incluiu esse polimorfismo como marcador em potencial de obesidade. Deve-se considerar que pacientes com BN tendem a apresentar um IMC mais alto que os indivíduos controle e maiores taxas de obesidade pré- mórbida (Gamero-Villarroel et al., 2014).

Um estudo (Rybakowski et al., 2007) aponta que os SNP - 270C>T e Val66Met podem influenciar traços de personalidade associados com maior risco de anorexia nervosa, como exemplo o alelo T do SNP -270C>T no traço de “Harm Avoidance”, no qual predispõe ao desenvolvimento de anorexia nervosa.

Dois estudos (Clarke et al., 2016; Z. Yilmaz et al., 2015) apontam que não há diferença na frequência do alelo Met em pacientes com TA quando comparados ao grupo controle. Contudo, Clarke menciona que o alelo Met poderia mediar parcialmente o maior valor de recompensa da fome observada na anorexia nervosa, em seu estudo o alelo Met associado a um aumento na frequência da resposta de condutância da pele (SCR) em resposta aos sinais de fome. Três dos estudos (Kaplan, 2013; Sardahaee et al., 2015; Slof-Op 'T Landt et al., 2011) não apresentaram informações suficientes, portanto, foram analisadas apenas as informações disponíveis, por exemplo, o estudo de Kaplan que relata apenas a associação da variante do gene *NTRK2* a um IMC mais elevado na bulimia nervosa.

Diante dos achados permanece incerto se ambos SNP dos genes *BDNF* e *NTRK2* são fatores de risco independentes ou interagem para conferir suscetibilidade para os transtornos alimentares, especialmente anorexia nervosa e bulimia nervosa.

6.7 Estudos excluídos

Dezenove estudos foram excluídos pela leitura do texto completo na fase de seleção de estudos. Método errado (n=8), parte de um mesmo estudo (n=4), estudo em andamento (n=1), participantes errados (n=2) e delineamento não planejado (n=4).

6.8 Risco de viés nos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés de cada estudo está apresentada na figura 10, a seguir.

Figura 10 – Revisão dos autores (n=23) sobre cada domínio de risco de viés (n=3)

Study	Selection	Comparability	Exposure	Score Total
Boraska 2012	*	*	**	4/10
Brandys 2011			***	3/10
Yilmaz 2014	*	**	***	6/10
Monteleone 2006	*		***	4/10
Dmitrzak-Weglarz 2012	*	*	***	5/10
Krom 2005			**	2/10
Ando 2011	**	*	***	6/10
Friedel 2005			***	3/10
Ribases 2003		*	**	3/10
Sarrassini 2014			***	3/10
Clarke 2016	*	*	***	5/10
Sardahaee 2015		*		1/10
Kaplan 2013	*	*	*	3/10
Ribases 2005	*	*	***	5/10
Rybakowski 2007	***	*	***	7/10
Dmitrzak-Weglarz 2007	**		*	3/10
Gamero-Villaruel 2014	****	*	****	9/10
Brandys 2009			***	3/10
Ribases 2004	*	*	***	5/10
Koizumi 2004	*		***	4/10
Palmeira 2019	*	*	***	5/10
Slof-Op 't Landt 2011	***	*	***	7/10
Ceccarini 2019	*		***	4/10

A qualidade metodológica dos 23 estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta “Newcastle-Ottawa Scale” onde foram avaliados em três domínios: seleção de grupos dentro do estudo, comparabilidade de grupo exposto e não exposto e a possibilidade de exposição (Figura 10). Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias Seleção e Exposição. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria Comparabilidade.

Os scores variaram de 39% (n=9) considerados estudos com uma evidência limitada ou baixa; 48% (n=11) razoáveis e 13% (n=3) como uma boa evidência. Consenso alcançado

em todas as ocasiões, e nenhum estudo excluído desta revisão baseado no risco de viés avaliado.

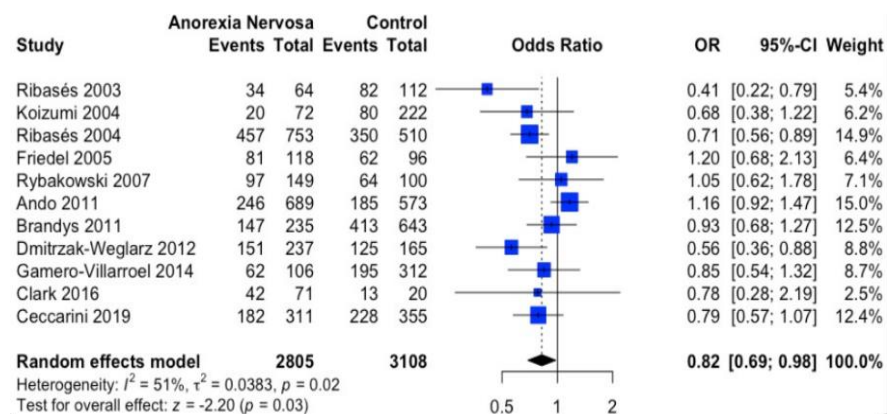
6.9 Meta- Análise

6.9.1 Meta-análise estudos anorexia nervosa

6.9.1.1 Anorexia nervosa genótipo Val/Val (gene *BDNF* rs6265)

Onze estudos foram incluídos nessa meta-análise para avaliar a associação do genótipo Val/Val com anorexia nervosa totalizando 5913 participantes, como pode ser observado na Tabela 2. Associação entre genótipo Val/Val e AN foi OR= 0.82 [IC- 95%: 0.69; 0.98; I2= 51%; p=0.03].

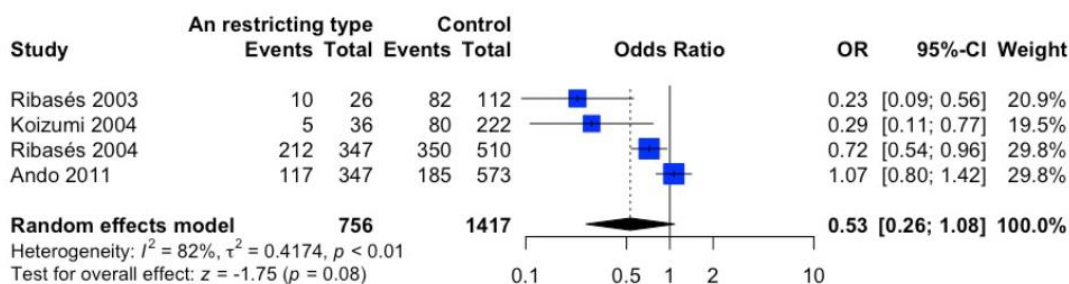
Figura 11 - Anorexia Nervosa genótipo Val/Val



6.9.1.2 Anorexia nervosa tipo restritivo genótipo Val/Val (gene *BDNF* rs6265)

Quatro estudos foram incluídos nesta meta-análise totalizando 2173 participantes. A proporção do genótipo Val/Val no grupo de anorexia nervosa tipo restritivo foi OR= 0.53 [IC-95%: 0.26; 1.08; I2= 82%; p= 0.08]. (Tabela 2)

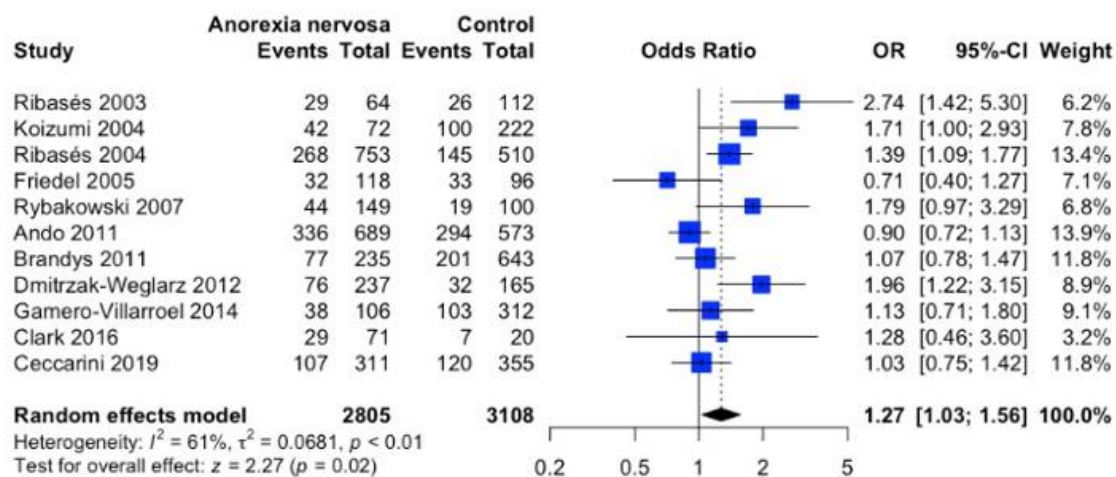
Figura 12 - Anorexia Nervosa tipo restritivo genótipo Val/Val



6.9.1.3 Anorexia nervosa genótipo Val/Met (gene *BDNF* rs6265)

Onze estudos foram incluídos nesta meta-análise para avaliar a associação do genótipo Val/Met com anorexia nervosa totalizando 5913 participantes, como pode ser observado na Tabela 2. Associação entre genótipo Val/Met e AN foi OR= 1.27 [IC-95%: 1.03; 1.56; I²= 61%; p=0.02].

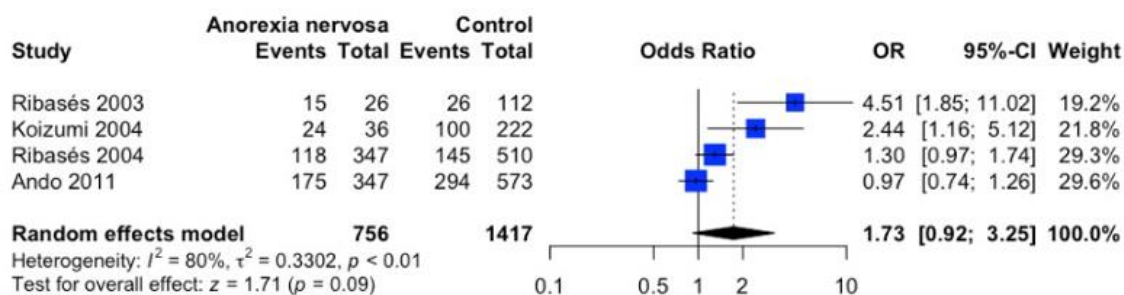
Figura 13 - Anorexia Nervosa genótipo Val/Met



6.9.1.4 Anorexia nervosa tipo restritivo genótipo Val/Met (gene *BDNF* rs6265)

Quatro estudos foram incluídos nesta meta-análise totalizando 2173 participantes. A proporção do genótipo Val/Met no grupo de anorexia nervosa tipo restritivo foi OR= 1.73 [IC-95%: 0.92; 3.25; I²= 80%; p= 0.009]. (Tabela 2)

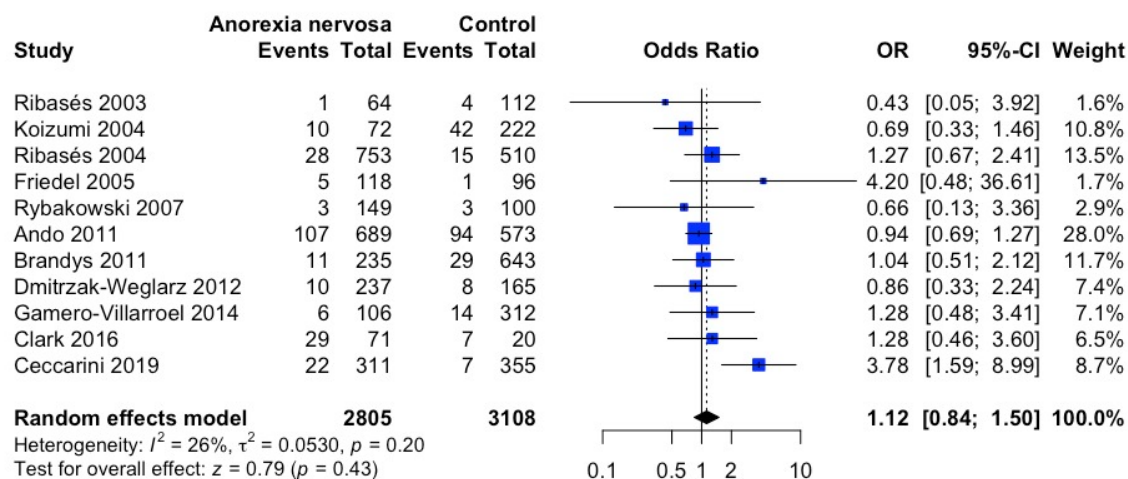
Figura 14 - Anorexia Nervosa tipo restritivo genótipo Val/Met



6.9.1.5 Anorexia nervosa genótipo Met/Met (gene *BDNF* rs6265)

Onze estudos foram incluídos nesta meta-análise para avaliar a associação do genótipo Met/Met com anorexia nervosa totalizando 5913 participantes, como pode ser observado na Tabela 2. Associação entre genótipo Met/Met e AN foi OR= 1.12 [IC-95%: 0.84; 1.50; I²= 26%; p= 0.43].

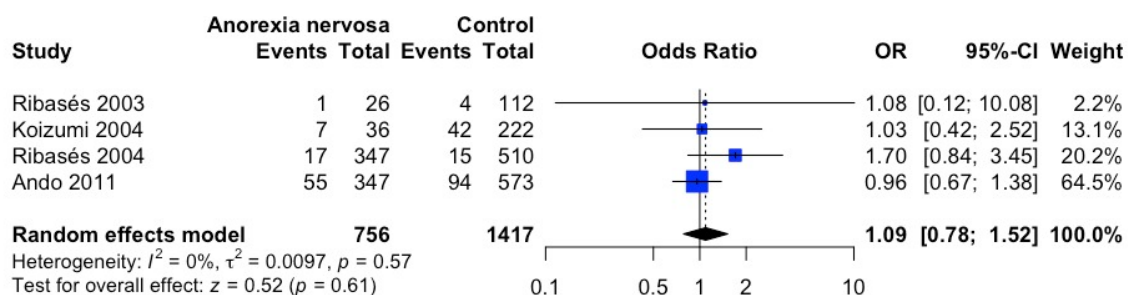
Figura 15 - Anorexia Nervosa genótipo Met/Met



6.9.1.6 Anorexia nervosa tipo restritivo genótipo Met/Met (gene *BDNF* rs6265)

Quatro estudos foram incluídos nesta meta-análise totalizando 2173 participantes. A proporção do genótipo Met/Met no grupo de anorexia nervosa tipo restritivo foi OR=1.09 [IC-95%: 0.78; 1.52; I²= 0%; p= 0.61]. (Tabela 2)

Figura 16 - Anorexia Nervosa tipo restritivo genótipo Met/Met



6.9.1.7 Anorexia nervosa alelo Met (gene *BDNF* rs6265)

Sete estudos incluídos nesta meta-análise totalizando 4366 participantes. A proporção do alelo Met no grupo de anorexia nervosa foi OR= 1.25 [IC- 95%: 0.96; 1.64; I²= 64%; p= 0.10]. (Tabela 2)

Figura 17 - Anorexia Nervosa alelo Met

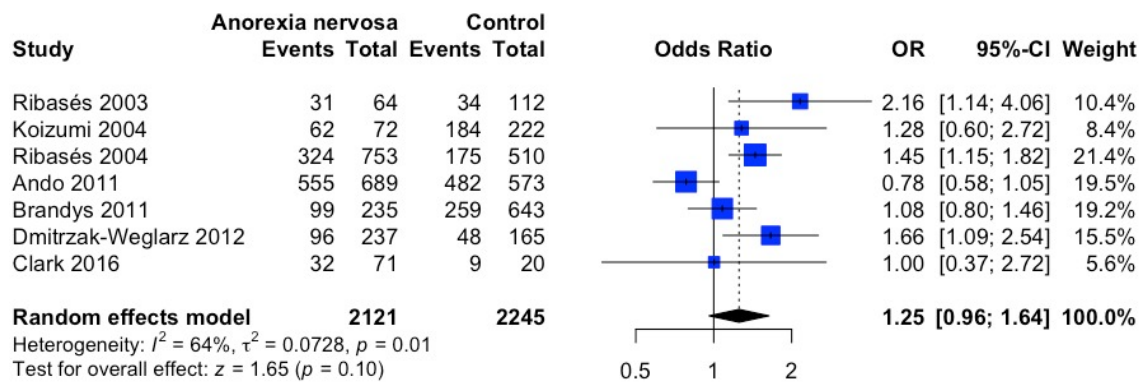


Tabela 2- Meta-análise estudos anorexia nervosa (gene *BDNF* - SNP rs6265)

Transtorno Alimentar	Gene	Genótipo	Nº. Estudos	Nº. Participantes TA	Nº. Participantes controle	OR [IC-95%]	valor P	I ²
Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	Val/Val	11	2805	3108	0,82 [0,69-0,98]	0.03	51%
Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	Val/Met	11	2805	3108	1,27 [1,03-1,56]	0.02	61%
Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	Met/Met	11	2805	3108	1,12 [0,84-1,50]	0.43	26%
Anorexia Nervosa Restritivo	<i>BDNF</i>	Val/Val	4	756	1417	0,53 [0,26-1,08]	0.08	82%
Anorexia Nervosa Restritivo	<i>BDNF</i>	Val/Met	4	756	1417	1,73 [0,92-3,25]	0.09	80%
Anorexia Nervosa Restritivo	<i>BDNF</i>	Met/Met	4	756	1417	1,09 [0,78-1,52]	0.61	0%
Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	alelo Met	7	2121	2245	1,25 [0,96-1,64]	0.10	64%

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro, Val: valina, Met: metionina, TA: transtorno alimentar, OR: Odds ratio, IC-95%: intervalo de confiança, I²: heterogeneidade

Tabela 3 – GRADE gene *BDNF* (rs6265) – anorexia nervosa e anorexia nervosa tipo restritivo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com [comparação]	Risco com [intervenção]			
Associação genótipo Val/Val com AN	578 por 1.000	529 por 1.000 (486 para 573)	OR 0.82 (0.69 para 0.98)	5913 (11 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Val/Val com ANR	492 por 1.000	339 por 1.000 (201 para 511)	OR 0.53 (0.26 para 1.08)	2173 (4 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Val/Met na AN	347 por 1.000	403 por 1.000 (354 para 454)	OR 1.27 (1.03 para 1.56)	5913 (11 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Val/Met na ANR	986 por 1.000	992 por 1.000 (985 para 996)	OR 1.73 (0.92 para 3.25)	1329 (4 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Met/Met AN	72 por 1.000	80 por 1.000 (61 para 104)	OR 1.12 (0.84 para 1.50)	5913 (11 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Associação genótipo Met/Met na ANR	109 por 1.000	118 por 1.000 (87 para 157)	OR 1.09 (0.78 para 1.52)	2173 (4 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Associação do alelo Met na AN	531 por 1.000	585 por 1.000 (520 para 650)	OR 1.25 (0.96 para 1.64)	4366 (7 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

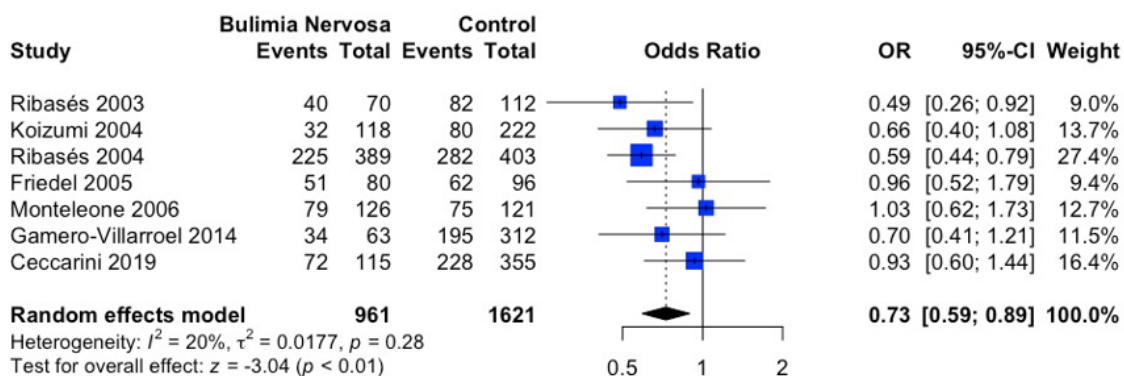
CI: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio

6.9.2 Meta- análise estudos bulimia nervosa

6.9.2.1 Bulimia nervosa genótipo Val/Val (gene *BDNF* rs6265)

Sete estudos foram incluídos nessa meta-análise para avaliar a associação do genótipo Val/Val com bulimia nervosa totalizando 2582 participantes, como pode ser observado na Tabela 4. Associação entre genótipo Val/Val e BN foi OR= 0.73 [IC-95%: 0.59; 0.89; I²= 20%; p= 0.28].

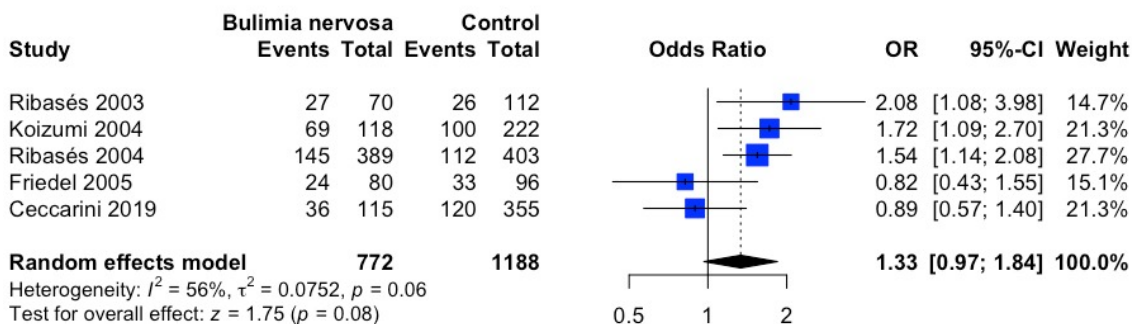
Figura 18 - Bulimia Nervosa genótipo Val/Val



6.9.2.2 Bulimia nervosa genótipo Val/Met (gene *BDNF* rs6265)

Cindo estudos foram incluídos nesta meta-análise totalizando 1960 participantes. A proporção do genótipo Val/Met no grupo de bulimia nervosa foi OR=1.33 [IC-95% 0.97; 1.84; I²= 56%; p= 0.08] (Tabela 4)

Figura 19 - Bulimia Nervosa genótipo Val/Met

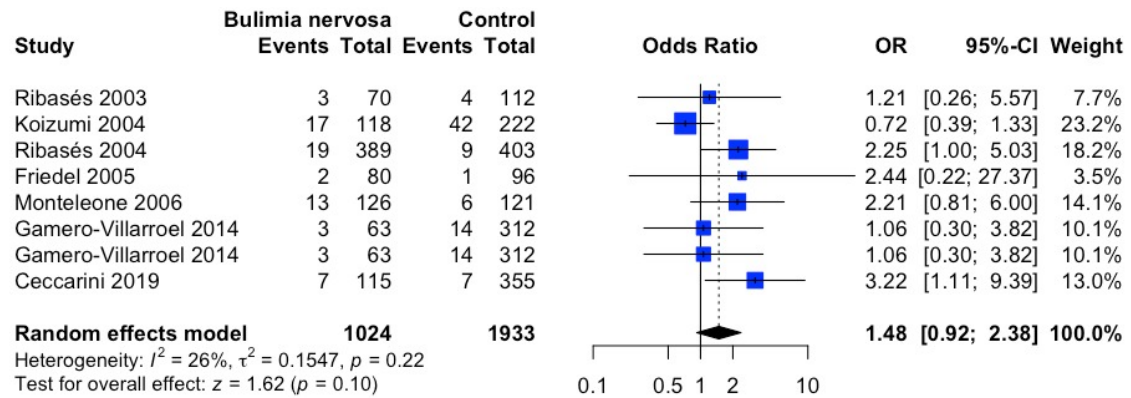


6.9.2.3 Bulimia nervosa genótipo Met/Met (gene *BDNF* rs6265)

Oito estudos foram incluídos nesta meta-análise para avaliar a associação do genótipo Met/Met com bulimia nervosa totalizando 2957 participantes, como pode ser

observado na Tabela 4. Associação entre genótipo Met/Met e BN foi OR=1.48 [IC-95: 0.92; 2.38; I2= 26%; p=0.10].

Figura 20 - Bulimia Nervosa genótipo Met/Met



6.9.2.4 Bulimia nervosa alelo Met (gene *BDNF* rs6265)

Quatro estudos incluídos nesta meta-análise totalizando 1561 participantes. A proporção do alelo Met no grupo de bulimia nervosa foi OR=1.67 [IC-95%: 1.32; 2.11; I2= 0%; $p < 0.01$]. (Tabela 4)

Figura 21 - Bulimia Nervosa alelo Met

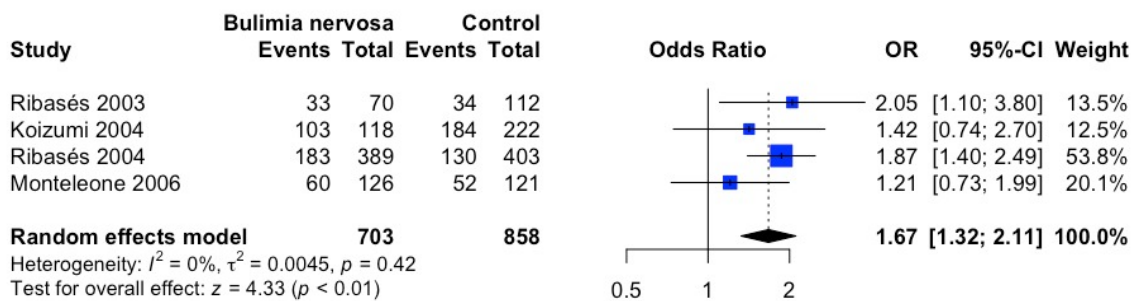


Tabela 4 - Meta-análise estudos bulimia nervosa (gene *BDNF* - SNP rs6265)

Transtorno Alimentar	Gene	Genótipo	Nº. Estudos	Nº. Participantes TA	Nº. Participantes controle	OR [IC-95%]	valor P	I ²
Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	Val/Val	7	961	1621	0,73 [0,59-0,89]	< 0.01	20%
Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	Val/Met	5	772	1188	1,33 [0,97-1,84]	0.08	56%
Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	Met/Met	8	1024	1933	1,48 [0,92-2,38]	0.10	26%
Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	alelo Met	4	703	858	1,67 [1,32-2,11]	< 0.01	0%

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro, Val: valina, Met: metionina, TA: transtorno alimentar, OR: Odds ratio, IC-95%: intervalo de confiança, I²: heterogeneidade

Tabela 5 - GRADE gene *BDNF* (rs6265) – bulimia nervosa

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com [comparação]	Risco com [intervenção]			
Associação genótipo Val/Val na BN	619 por 1.000	543 por 1.000 (490 para 592)	OR 0.73 (0.59 para 0.89)	2582 (7 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa
Associação genótipo Val/Met na BN	329 por 1.000	395 por 1.000 (322 para 474)	OR 1.33 (0.97 para 1.84)	1960 (5 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Met/Met na BN	50 por 1.000	73 por 1.000 (46 para 112)	OR 1.48 (0.92 para 2.38)	2957 (8 estudos observacionais)	⊕⊕○○ Baixa
Associação alelo Met na BN	466 por 1.000	593 por 1.000 (535 para 648)	OR 1.67 (1.32 para 2.11)	1561 (4 estudos observacionais)	⊕⊕⊕⊕ Alta

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

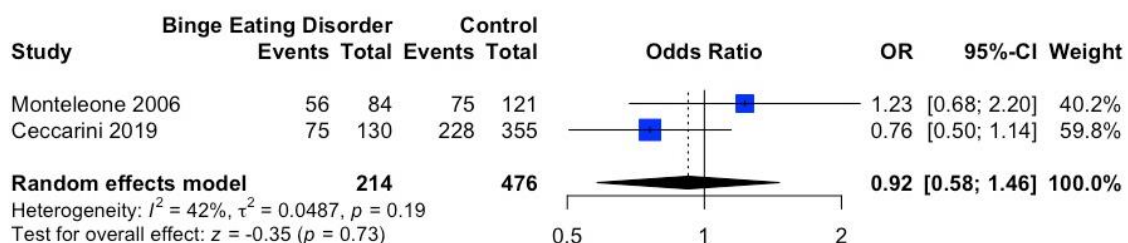
CI: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio

6.9.3 Meta-análise estudos transtorno da compulsão alimentar

6.9.3.1 Transtorno da compulsão alimentar genótipo Val/Val (gene *BDNF* rs6265)

Dois estudos foram incluídos nessa meta-análise para avaliar a associação do genótipo Val/Val com transtorno da compulsão alimentar totalizando 690 participantes, como pode ser observado na Tabela 6. Associação entre genótipo Val/Val e TCA foi OR=0.92 [IC-95%: 0.58; 1.46; I2= 42%; p=0.73].

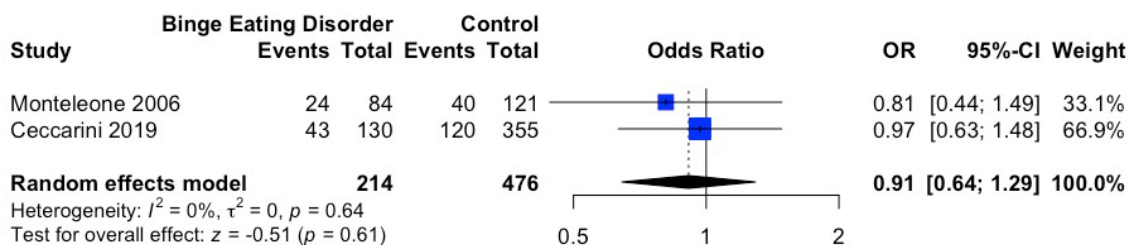
Figura 22 - Transtorno da compulsão alimentar genótipo Val/Val



6.9.3.2 Transtorno compulsão alimentar genótipo Val/Met (gene *BDNF* rs6265)

Dois estudos foram incluídos nesta meta-análise totalizando 690 participantes. A proporção do genótipo Val/Met no grupo de TCA foi OR=0.91 [IC-95%: 0.64; 1.29; I2=0%; p= 0.61]. (Tabela 4)

Figura 23 - Transtorno da compulsão alimentar genótipo Val/Met



6.9.3.3 Transtorno compulsão alimentar genótipo Met/Met (gene *BDNF* rs6265)

Dois estudos foram incluídos nesta meta-análise para avaliar a associação do genótipo Met/Met com transtorno da compulsão alimentar totalizando 690 participantes, como pode ser observado na Tabela 4. Associação entre genótipo Met/Met e TCA foi OR= 2.34 [-95%: 0.46; 11.88; I2= 76%; p=0.31].

Figura 24 - Transtorno da compulsão alimentar genótipo Met/Met

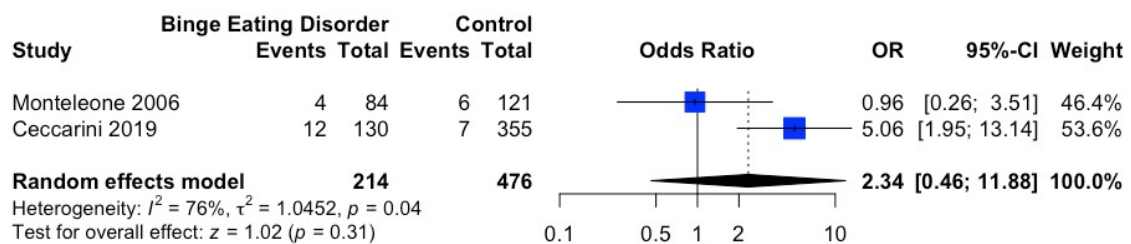


Tabela 6 - Meta-análise estudos transtorno da compulsão alimentar (gene *BDNF* - SNP rs6265)

Transtorno Alimentar	Gene	Genótipo	Nº. Estudos	Nº. Participantes TA	Nº. Participantes controle	OR [IC-95%]	valor P	I ²
Transtorno Compulsão Alimentar	<i>BDNF</i>	Val/Val	2	214	476	0,92 [0,58-1,46]	0.73	42%
Transtorno Compulsão Alimentar	<i>BDNF</i>	Val/Met	2	214	476	0,91 [0,64-1,29]	0.61	0%
Transtorno Compulsão Alimentar	<i>BDNF</i>	Met/Met	2	214	476	2,34 [0,46-11,88]	0.31	76%

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro, Val: valina, Met: metionina, TA: transtorno alimentar, OR: Odds ratio, IC-95%: intervalo de confiança, I²: heterogeneidade

Tabela 7 - GRADE gene *BDNF* (rs6265) – transtorno da compulsão alimentar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com [comparação]	Risco com [intervenção]			
Associação genótipo Val/Val no TCA	637 por 1.000	617 por 1.000 (504 para 719)	OR 0.92 (0.58 para 1.46)	690 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa
Associação genótipo Val/Met no TCA	336 por 1.000	315 por 1.000 (245 para 395)	OR 0.91 (0.64 para 1.29)	690 (2 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Associação do genótipo Met/Met no TCA	27 por 1.000	62 por 1.000 (13 para 250)	OR 2.34 (0.46 para 11.88)	690 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ Muito baixa

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio

6.9.4 Meta- análise estudos transtorno alimentar restritivo evitativo

A impossibilidade de se realizar uma meta-análise foi a não menção desse TA nos estudos dessa revisão sistemática. Fato esse, que pode ser devido a classificação anterior no DSM-IV de indivíduos diagnosticados com TARE terem recebido um diagnóstico de transtornos alimentares não especificados. Além disso, pacientes com TARE são significativamente mais jovens quando comparados aos demais transtornos alimentares e com a maior porcentagem do sexo masculino (Zimmerman & Fisher, 2017).

7. DISCUSSÃO

A evidência atual dos polimorfismos dos genes *BDNF* e *NTRK2* é conflitante sobre a associação com TA. Resultados inconsistentes e inconclusivos obtidos a partir de estudos de ligação e genes candidatos incluem as limitações de uma pesquisa genética com populações miscigenadas, tamanho das amostras, metodologias heterogêneas e comorbidades associadas.

As comorbidades nos transtornos alimentares são uma regra e não uma exceção como bem estabelecido na literatura. Estudos apontam uma comorbidade bidirecional entre tipos específicos de transtornos alimentares e uma ampla gama de outros transtornos psiquiátricos (Momen et al., 2022). Há um crescente reconhecimento de que a fisiopatologia dos transtornos mentais pode ser o resultado da desregulação da plasticidade sináptica devido alterações das neurotrofinas, particularmente o SNP funcional Val66Met do gene *BDNF*, tem sido extensivamente estudado com as doenças psiquiátricas, transtornos de personalidade e função cognitiva (Hong et al., 2011), tais como: depressão maior, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade, abuso de substâncias, transtorno de personalidade, transtorno do neurodesenvolvimento, esquizofrenia, suicídio, entre outros (Frances, 2006; Gratacòs et al., 2007; Hong et al., 2011; Mitchelmore & Gede, 2014; Nazar et al., 2016; M. Notaras et al., 2015; Steinhausen et al., 2021; Tsai, 2018; R. Yilmaz et al., 2021). Relatos sugerem uma associação entre alelos do SNP Val66Met do *BDNF* e dimensões de personalidade, como alelo Val ao neuroticismo, introversão e vários traços relacionados à ansiedade e depressão bem como transtorno bipolar (Gamero-Villarreal et al., 2014), o alelo Met com forte associação ao transtorno obsessivo compulsivo.

Dentre as comorbidades mais comuns na anorexia nervosa, as prevalências variam como, por exemplo, 25,5% para transtornos de ansiedade e fobias; 14.4% no abuso de substâncias; 12.2% no transtorno compulsivo obsessivo; 16.6% - 31.4% nos transtornos de personalidade (Kaye et al., 2004; Steinhausen et al., 2021); transtorno de déficit de atenção/hiperatividade varia de 9% a 11% na BN, 9.3% a 11.4% no BED e 1% na AN (Nazar et al., 2016), e 30% transtorno de personalidade borderline na BN (Association, n.d.; Thaler et al., 2014).

Não obstante, a grande maioria dos estudos dessa revisão sistemática, exceto (Clarke et al., 2016), focou os TA sem/ou a não investigação e descrição de comorbidades

associadas, ou seja, o papel das variantes genéticas do gene *BDNF* e do seu receptor como moduladores de características de personalidade e comorbidades nesses pacientes com TA foi amplamente negligenciado. Portanto, o que emerge diante é uma plausível reflexão: se os achados obtidos nesses estudos refletem diretamente ao TA, as comorbidades em si ou a facilitação ao risco às comorbidades psiquiátricas.

Nesse seguimento, o desafio tem sido reunir um tamanho de amostra adequado para identificar um número crítico de loci contribuintes para que as próximas etapas de explicação das vias biológicas possam ser melhor entendidas no TA. A compreensão dessas vias pode, em última análise, levar ao desenvolvimento de terapêuticas genomicamente informadas e permitir abordagens de medicina cada vez mais personalizadas. Sabe-se que a anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno da compulsão alimentar são familiares e hereditários. No passado, a herdabilidade era estimada indiretamente por meio de estudos de família ou gêmeos. Atualmente, dados de todo o genoma são utilizados para se estimar diretamente a herdabilidade. Contudo, outros transtornos alimentares descritos no DSM-5, como o transtorno alimentar restritivo evitativo ainda não foi o assunto de pesquisas de família, gêmeos ou estudos GWAS como observado no decorrer desta revisão sistemática, onde nenhum estudo referente a genética deste TA foi encontrada nas bases de dados.

Dada a necessidade de grandes amostras, esforços concentrados são necessários para que a genética subjacente de outros TA seja pesquisada. Significa que o campo da genética psiquiátrica precisa se tornar um campo de colaboração, pois os tamanhos de amostra necessários para encontrar resultados significativos são quase impossíveis para um único pesquisador científico obter. Essa necessidade é principalmente impulsionada pela arquitetura genética de características e transtornos complexos, nos quais são influenciados por muitas variantes genéticas, mas, que cada variante contribui apenas com uma pequena quantidade para a variação fenotípica total (Bulik et al., 2019).

Como outros transtornos psiquiátricos, é importante salientar que a genética por si só não define a causa, os genes não atuam sozinhos, há também uma interação dos genes com o ambiente neste desenvolvimento tanto pela correlação gene-ambiente, onde os fatores ambientais influenciam o risco genético para uma característica ou traço, quanto pela interação do meio no gene, ou seja, quando os fatores ambientais aumentam ou reduzem o risco genético ou quando o risco genético influencia a resposta a um

ambiente devam ser considerados. Acredita-se que mecanismos epigenéticos, onde não há alteração na sequência de nucleotídeos do DNA, mas alterações químicas na sequência, como metilação do DNA, mudam a acessibilidade à cromatina e permitem a regulação ambiental da expressão gênica e vinculam fatores ambientais (como por exemplo abuso infantil) a fenótipos de transtornos alimentares (Mitchelmore & Gede, 2014; Thaler et al., 2014).

Outro ponto importante é que quanto maior a heterogeneidade, maior o questionamento sobre a validade de combinar resultados. Um resultado falso positivo pode ocorrer, no entanto, em uma população mista ou estratificada se uma característica for mais prevalente em um grupo étnico e se a frequência do marcador genético também diferir por etnia, como observado em um dos estudos desta revisão sistemática (Ando et al., 2012), e também devido a múltiplos testes estatísticos, dado o enorme número de genes no genoma humano e a facilidade cada vez maior de obtenção de genótipos. Alto grau de transferência entre TA, bem como a alta frequência de transtornos comórbidos (ansiedade, depressão) por exemplo, aumenta a heterogeneidade do fenótipo, ou seja, a instabilidade deste, pois a migração entre os diagnósticos de TA, em particular de anorexia nervosa para bulimia nervosa não é incomum.

As diferenças interpopulacionais na distribuição alélica do polimorfismo do *BDNF* podem ser atribuídas à seleção natural de um alelo por fatores ambientais desconhecidos ou à fixação da frequência alélica por um efeito fundador (a perda da variação genética que ocorre quando uma nova população é estabelecida por um número muito pequeno de indivíduos de uma população maior). Essa disparidade populacional é um fator importante a ser considerado ao estudar a variação genética não apenas nos transtornos psiquiátricos, mas também em outras características que têm sido associadas a esse polimorfismo (Gratacòs et al., 2007).

Cabe talvez uma reflexão de estudos genéticos na população brasileira porque somos a população mais heterogênea do mundo, resultante de cinco séculos de miscigenação entre colonizadores portugueses, escravos africanos e indígenas, além das proporções étnicas variarem nas diferentes regiões do país (Pinheiro et al., 2006). Os estudos enfrentam muitos desafios como as questões técnicas referentes a especificidade da pesquisa genética e as estratégias a serem utilizadas para superá-los, mas por meio do

mapeamento dessa heterogeneidade seria possível localizar genes que fundamentam a variação étnica em doenças ou traços de interesse.

Uma grande proporção de pesquisas genéticas sobre TA tem foco exclusivo em mulheres ou amostras usadas que são predominantemente compostas pelo sexo feminino, de acordo com os achados nessa revisão. Conseqüentemente, os homens são com frequência combinados com mulheres em análises e / ou diferenças sexuais não são testadas (ou são testadas com poder estatístico inadequado). A falta geral de comparações estatísticas entre os sexos tem contribuído para uma compreensão limitada do potencial mecanismo biológico diferenciado por sexo subjacentes ao transtorno alimentar. Estudos com gêmeos podem revelar a magnitude das influências a partir de estimativas de modelo da correlação genética, uma estimativa da extensão em que as mesmas variantes genéticas contribuem para o TA em ambos os sexos.

Na verdade, considerações específicas do sexo em variantes genéticas / expressão e o papel dos genes / proteínas na atividade do sistema nervoso central podem ser necessária para o completo esclarecimento da base biológica à suscetibilidade ao TA. Na idade adulta, a direção dos efeitos da testosterona no transtorno alimentar nas mulheres parece ser oposta às descobertas em meninos e homens; níveis mais altos, em oposição aos mais baixos, podem contribuir para o risco, por exemplo, de maiores taxas de compulsão alimentar como ocorre na BN e TCA, além de diferenças na responsividade neural a estímulos alimentares encontrados. Nas mulheres, a falta de exposição precoce à testosterona, em combinação com estradiol inferior durante a gonadarche e na idade adulta jovem, aumenta risco genético e fenotípico para o transtorno alimentar (Culbert et al., 2021).

Em conclusão, a observação que emerge diante da literatura pesquisada sobre associações de genes candidatos com TA é a necessidade de meta-análises em larga escala ou estudos com tamanho de amostras suficientes e níveis de significância mais rigorosos para identificar e validar os achados genéticos moleculares. O desfecho é marcado por uma alta frequência de estudos com resultados não replicados, divergentes mostrando diferentes associações, com os diferentes diagnósticos de TA. O poder inadequado para detectar associações com tamanhos de efeito pequenos e múltiplas comparações “post hoc” podem ser as razões mais comuns e óbvias para esses achados contraditórios. É preciso ter em mente que os TA têm uma etiologia poligênica, onde

cada gene tendo um efeito relativamente pequeno e que estudos que se concentram em subfenótipos (como por exemplo, AN tipo restritiva), poderiam levar a resultados mais específicos (Scherag et al., 2010). Contudo, esses achados também precisariam de confirmações independentes e adicionais, o que reflete não só a complexidade como também uma série de fatores que afetam o comportamento alimentar.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de genes candidatos em transtornos alimentares precisam considerar as seguintes observações clínicas: (1) a prevalência de AN e BN é consideravelmente maior em mulheres. (2) Os períodos de manifestação para AN e BN são predominantemente na puberdade e adolescência tardia, respectivamente. (3) Aproximadamente 30% dos pacientes com AN desenvolvem posteriormente BN; a sequência oposta é menos frequente. (d) Existe uma alta taxa de comorbidade com transtorno obsessivo compulsivo, depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada. A abordagem do gene candidato baseia-se em evidências genéticas, fisiológicas, bioquímicas ou farmacológicas para determinar o envolvimento de um gene específico no fenótipo analisado.

Adicionalmente, fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento de doenças complexas, como os TA. Se um fator genético requer a presença de um fator ambiental (ou vice-versa) para resultar em risco aumentado, a situação de interações gene X ambiente é dada, como por exemplo um indivíduo com vulnerabilidade genética a AN exposto a ambientes de alto risco (moda, ballet, etc). Essa interação de fatores genéticos e ambientais são distinguidos por efeitos pequenos a moderados devido a inúmeras variantes genéticas que podem afetar vários genes influenciando a vulnerabilidade ao TA.

Pesquisa genética em outros transtornos psiquiátricos demonstrou que grandes tamanhos de amostra, abrangendo vários milhares de casos e controles, são necessários para identificar e validar achados genéticos moleculares de coerência fraca ou endofenótipos relacionados ao temperamento, como internalização ideal de magreza, ineficácia, insatisfação corporal e sensibilidade à punição.

Variantes específicas de genes de suscetibilidade podem estar subjacentes a endofenótipos, que por sua vez podem predispor aos indivíduos a desenvolver TA e condições relacionadas. Assim, seu impacto pode se tornar mais claro quando estudos que contornam falhas metodológicas como pequenos tamanhos de amostra, vieses na determinação da amostra (por exemplo, estratificação populacional), comorbidades não descritas ou o teste de várias subamostras e subfenótipos forem realizados.

Basicamente, duas abordagens estão envolvidas na análise genética molecular: estudos de associação (estudos de caso-controle), incluindo GWAS e estudos de ligação

baseados em família. Ambas as abordagens têm sido usadas em geral para estudos genéticos moleculares de TA e, presumivelmente, ajudarão a identificar genes e vias envolvidas nesses TA.

Os dados da literatura são, portanto, contraditórios e a associação entre o polimorfismo do gene *BDNF* e do seu receptor TRkB parece controversa devido à significativa heterogeneidade clínica do transtorno o que pode fortalecer o interesse em pesquisar biomarcadores mais específicos para melhor compreender os TA. Portanto, a elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes aos TA pode melhorar as abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS¹

- Abou, S., Hassan, A., Cutinha, D., & Mattar, L. (2020). The impact of COMT , BDNF and 5 - HTT brain - genes on the development of anorexia nervosa : a systematic review. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00978-5>
- Airaksinen, M. S., & Saarma, M. (2002). The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 383–394. <https://doi.org/10.1038/nrn812>
- Alvarez-leite, J. I. (2011). *Sistema digestório: integração básico-clínica. Controle neuroendócrino da saciedade. . Cap. 16. Pg 389-406. São Paulo, 2011.* 389–406.
- Ando, T., Ishikawa, T., Hotta, M., Naruo, T., Okabe, K., Nakahara, T., Takii, M., Kawai, K., Mera, T., Nakamoto, C., Takei, M., Yamaguchi, C., Nagata, T., Okamoto, Y., Ookuma, K., Koide, M., Yamanaka, T., Murata, S., Tamura, N., ... Komaki, G. (2012). No association of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with anorexia nervosa in Japanese. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159 B(1), 48–52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32000>
- Association, A. P. (n.d.). *MANUAL DIAGNÓSTICO DSM-5*.
- Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Mini Review. *Growth Factors*, 22(3), 123–131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
- Boraska, V., Davis, O. S. P., Cherkas, L. F., Helder, S. G., Harris, J., Krug, I., Pei-Chi Liao, T., Treasure, J., Ntalla, I., Karhunen, L., Keski-Rahkonen, A., Christakopoulou, D., Raevuori, A., Shin, S. Y., Dedoussis, G. V., Kaprio, J., Soranzo, N., Spector, T. D., Collier, D. A., & Zeggini, E. (2012). Genome-wide association analysis of eating disorder-related symptoms, behaviors, and personality traits. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159 B(7), 803–811. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32087>
- Boswell, R. G., Potenza, M. N., & Grilo, C. M. (2021). The Neurobiology of Binge-eating Disorder Compared with Obesity: Implications for Differential Therapeutics. *Clinical Therapeutics*, 43(1), 50–69. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.10.014>
- Brandys, M. K., Kas, M. J. H., Van Elburg, A. A., Campbell, I. C., & Adan, R. A. H. (2011). A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World Journal of Biological Psychiatry*, 12(6), 444–454. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.562244>
- Brandys, M. K., Kas, M. J. H., Van Elburg, A. A., Ophoff, R., Slof-Op't Landt, M. C. T., Middeldorp, C. M., Boomsma, D. I., Van Furth, E. F., Slagboom, P. E., & Adan, R. A. H. (2013). The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: New data and a meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry*,

¹ De acordo com o estilo APA (American Psychological Association).

14(6), 441–451. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.605470>

- Brandys, M. K., Van Elburg, A. A., Loos, R. J. F., Bauer, F., Hendriks, J., Van Der Schouw, Y. T., & Adan, R. A. H. (2010). Are recently identified genetic variants regulating BMI in the general population associated with anorexia nervosa? *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *153*(2), 695–699. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31026>
- Bulik, C. M., Blake, L., & Austin, J. (2019). Genetics of Eating Disorders: What the Clinician Needs to Know. *Psychiatric Clinics of North America*, *42*(1), 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.007>
- Bulik, C. M., Bulik, C. M., Bulik, C. M., Butner, J. E., Tregarthen, J., Thornton, L. M., Flatt, R. E., Flatt, R. E., Smith, T., Carroll, I. M., Baucom, B. R. W., & Deboeck, P. R. (2020). The Binge Eating Genetics Initiative (BEGIN): Study protocol. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02698-7>
- Cañas, L., Palma, C., Molano, A. M., Domene, L., Carulla-Roig, M., Cecilia-Costa, R., Dolz, M., & Serrano-Troncoso, E. (2021). Avoidant/restrictive food intake disorder: Psychopathological similarities and differences in comparison to anorexia nervosa and the general population. *European Eating Disorders Review*, *29*(2), 245–256. <https://doi.org/10.1002/erv.2815>
- Ceccarini, M. R., Tasegian, A., Franzago, M., Patria, F. F., Albi, E., Codini, M., Conte, C., Bertelli, M., Dalla Ragione, L., Stuppia, L., & Beccari, T. (2020a). 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *183*(3), 155–163. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32771>
- Ceccarini, M. R., Tasegian, A., Franzago, M., Patria, F. F., Albi, E., Codini, M., Conte, C., Bertelli, M., Dalla Ragione, L., Stuppia, L., & Beccari, T. (2020b). 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *183*(3), 155–163. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32771>
- Clarke, J., Ramoz, N., Fladung, A. K., & Gorwood, P. (2016). Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Translational Psychiatry*, *6*(6), e829-7. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.98>
- Culbert, K. M., Sisk, C. L., & Klump, K. L. (2021). A Narrative Review of Sex Differences in Eating Disorders: Is There a Biological Basis? *Clinical Therapeutics*, *43*(1), 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.003>
- da Fonseca, A. C. P., Abreu, G. de M., Palhinha, L., Zembrzuski, V. M., Junior, M. C., Carneiro, J. R. I., Neto, J. F. N., Magno, F. C. C. M., Rosado, E. L., Maya-Monteiro, C. M., de Cabello, G. M. K., Cabello, P. H., & Bozza, P. T. (2021). A rare potential pathogenic variant in the bdnf gene is found in a brazilian patient with severe childhood-onset obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *14*, 11–22. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S267202>

- De Krom, M., Bakker, S. C., Hendriks, J., Van Elburg, A., Hoogendoorn, M., Verduijn, W., Sinke, R., Kahn, R., & Adan, R. A. H. (2005). Polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor gene are not associated with either anorexia nervosa or schizophrenia in Dutch patients. *Psychiatric Genetics, 15*(2), 81. <https://doi.org/10.1097/00041444-200506000-00003>
- Dmitrzak-weglarz, M., Moczko, J., Skibinska, M., Slopian, A., Tyszkiewicz, M., Pawlak, J., Zaremba, D., Szczepankiewicz, A., Rajewski, A., & Hauser, J. (2013). The study of candidate genes related to the neurodevelopmental hypothesis of anorexia nervosa: Classical association study versus decision tree. *Psychiatry Research, 206*(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.005>
- Dmitrzak-Weglarz, M., Skibinska, M., Slopian, A., Szczepankiewicz, A., Rybakowski, F., Kramer, L., Hauser, J., & Rajewski, A. (2007). BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population [2]. *Psychiatric Genetics, 17*(4), 245–246. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3280991229>
- Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, H., Walters, R., Goldstein, J., Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Ripke, S., Thornton, L., Hinney, A., Daly, M., Sullivan, P. F., Zeggini, E., Breen, G., Bulik, C. M., Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, H., Walters, R., ... Bulik, C. M. (2017). Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry, 174*(9), 850–858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121402>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell, 112*(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- Ehrlich, S., Salbach-Andrae, H., Eckart, S., Merle, J. V., Burghardt, R., Pfeiffer, E., Franke, L., Uebelhack, R., Lehmkuhl, U., & Hellweg, R. (2009). Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 34*(4), 323–329.
- Farooq, S., Rana, S., Siddiqui, A. J., Iqbal, A., & Musharraf, S. G. (2021). Association of metabolites with obesity based on two gene variants, MC4R rs17782313 and BDNF rs6265. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 1867*(7), 166144. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166144>
- Faysoil, A., Melchior, J. C., & Hanachi, M. (2021). Heart and anorexia nervosa. *Heart Failure Reviews, 26*(1), 65–70. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09911-0>
- Frances, R. J. (2006). Alcohol Use Disorder Comorbidity in Eating Disorders: A Multicenter Study. *Yearbook of Psychiatry and Applied Mental Health, 2006*(July), 90–91. [https://doi.org/10.1016/s0084-3970\(08\)70085-9](https://doi.org/10.1016/s0084-3970(08)70085-9)
- Frank, G. K. W., Shott, M. E., & DeGuzman, M. C. (2019). The Neurobiology of Eating Disorders. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*.

<https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.05.007>

- Friedel, S., Horro, F. F., Wermter, A. K., Geller, F., Dempfle, A., Reichwald, K., Smidt, J., Brönnner, G., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B., Warnke, A., Hemminger, U., Linder, M., Kiefl, H., Goldschmidt, H. P., Siegfried, W., Remschmidt, H., Hinney, A., & Hebebrand, J. (2005). Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, *132* B(1), 96–99. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30090>
- Gamero-Villarroel, C., Gordillo, I., Carrillo, J. A., García-Herráiz, A., Flores, I., Jiménez, M., Monge, M., Rodríguez-López, R., & Gervasini, G. (2014). BDNF genetic variability modulates psychopathological symptoms in patients with eating disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *23*(8), 669–679. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0495-6>
- Gratacòs, M., González, J. R., Mercader, J. M., de Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *61*(7), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- Hagan, K. E., & Walsh, B. T. (2021). State of the Art: The Therapeutic Approaches to Bulimia Nervosa. *Clinical Therapeutics*, *43*(1), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.10.012>
- Halpern, Z. S. C., Del Bosco Rodrigues, M., & Da Costa, R. F. (2004). Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Revista de Psiquiatria Clínica*, *31*(4), 150–153. <https://doi.org/10.1590/s0101-60832004000400002>
- Hay, P. (2020). Current approach to eating disorders: a clinical update. *Internal Medicine Journal*, *50*(1), 24–29. <https://doi.org/10.1111/imj.14691>
- Hong, C. J., Liou, Y. J., & Tsai, S. J. (2011). Effects of BDNF polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*, *86*(5–6), 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.08.019>
- Hübel, C., Marzi, S. J., Breen, G., & Bulik, C. M. (2019). Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, *24*(6), 901–915. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0254-7>
- Kaplan, A. S. (2013). Poster Session III-Wednesday. *Neuropsychopharmacology*, *38*(S2), S435–S593. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.281>
- Kaplan, A. S., Levitan, R. D., Yilmaz, Z., Davis, C., Tharmalingam, S., & Kennedy, J. L. (2008). A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *41*(1), 22–28. <https://doi.org/10.1002/eat.20474>

- Karege, F., Schwald, M., & Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, *328*(3), 261–264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00529-3)
- Kaye, W. H., Bulik, C. M., Thornton, L., Barbarich, N., & Masters, K. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *161*(12), 2215–2221. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2215>
- Knorr, U., Søndergaard, M. H. G., Koefoed, P., Jørgensen, A., Faurholt-Jepsen, M., Vinberg, M., & Kessing, L. V. (2017). Increased blood BDNF in healthy individuals with a family history of depression. *Psychiatry Research*, *256*(June), 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.057>
- Koizumi, H., Hashimoto, K., Itoh, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Ohgake, S., Koike, K., Okamura, N., Matsushita, S., Suzuki, K., Murayama, M., Higuchi, S., & Iyo, M. (2004). Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *American Journal of Medical Genetics*, *127B*(1), 125–127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20153>
- Lebrun, B., Bariohay, B., Moyse, E., & Jean, A. (2006). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: A minireview. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *126–127*, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2006.02.027>
- Levin, B. E. (2007). Neurotrophism and energy homeostasis: Perfect together. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *293*(3), 988–991. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00434.2007>
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, *26*(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1089–1093. <https://doi.org/10.1038/nn1971>
- Mayhew, A. J., Pigeyre, M., Couturier, J., & Meyre, D. (2018). An Evolutionary Genetic Perspective of Eating Disorders. *Neuroendocrinology*, *106*(3), 292–306. <https://doi.org/10.1159/000484525>
- McGregor, C. E., & English, A. W. (2019). The role of BDNF in peripheral nerve regeneration: Activity-dependent treatments and Val66Met. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*(January). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00522>
- Mitchelmore, C., & Gede, L. (2014). Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Research*, *1586*, 162–172. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.037>
- Momen, N. C., Plana-Ripoll, O., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., McGrath, J. J., Bulik, C.

- M., & Petersen, L. V. (2022). Comorbidity between eating disorders and psychiatric disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 55(4), 505–517. <https://doi.org/10.1002/eat.23687>
- Monteleone, P., Fabrazzo, M., Martiadis, V., Serritella, C., Pannuto, M., & Maj, M. (2005). Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: Relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychological Medicine*, 35(6), 897–905. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003368>
- Monteleone, P., Tortorella, A., Martiadis, V., Serritella, C., Fuschino, A., & Maj, M. (2004). Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosomatic Medicine*, 66(5), 744–748. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000138119.12956.99>
- Monteleone, P., Zanardini, R., Tortorella, A., Gennarelli, M., Castaldo, E., Canestrelli, B., & Maj, M. (2006). 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*, 406(1–2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.07.040>
- Mou, Z., Hyde, T. M., Lipska, B. K., Martinowich, K., Wei, P., Ong, C. J., Hunter, L. A., Palaguachi, G. I., Morgun, E., Teng, R., Lai, C., Condarco, T. A., Demidowich, A. P., Krause, A. J., Marshall, L. J., Haack, K., Voruganti, V. S., Cole, S. A., Butte, N. F., ... Han, J. C. (2015). Human Obesity Associated with an Intronic SNP in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Locus. *Cell Reports*, 13(6), 1073–1080. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.065>
- Nakazato, M., Tchanturia, K., Schmidt, U., Campbell, I. C., Treasure, J., Collier, D. A., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2009). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and set-shifting in currently ill and recovered anorexia nervosa (AN) patients. *Psychological Medicine*, 39(6), 1029–1035. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004108>
- Nakazato, Michiko, Hashimoto, K., Shimizu, E., Kumakiri, C., Koizumi, H., Okamura, N., Mitsumori, M., Komatsu, N., & Iyo, M. (2003). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological Psychiatry*, 54(4), 485–490. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01746-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01746-8)
- Nazar, B. P., Bernardes, C., Peachey, G., Sergeant, J., Mattos, P., & Treasure, J. (2016). The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 49(12), 1045–1057. <https://doi.org/10.1002/eat.22643>
- Nica, A. C., & Dermitzakis, E. T. (2013). Expression quantitative trait loci: Present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1620). <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0362>
- Notaras, M., Hill, R., & Van Den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met

polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: Progress and controversy. *Molecular Psychiatry*, 20(8), 916–930. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.27>

- Notaras, Michael, & van den Buuse, M. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *Neuroscientist*, 25(5), 434–454. <https://doi.org/10.1177/1073858418810142>
- Ooi, C. L., Kennedy, J. L., & Levitan, R. D. (2012). A putative model of overeating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: Direct and indirect effects. *Behavioral Neuroscience*, 126(4), 505–514. <https://doi.org/10.1037/a0028600>
- Palmeira, L., Cunha, M., Padez, C., Alvarez, M., Pinto-Gouveia, J., & Manco, L. (2019). Association study of variants in genes FTO, SLC6A4, DRD2, BDNF and GHRL with binge eating disorder (BED) in Portuguese women. *Psychiatry Research*, 273(September 2018), 309–311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.047>
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553–1561. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00141-5)
- Pinheiro, A. P., Sullivan, P. F., Bacaltchuck, J., Prado-Lima, P. A. S. do, & Bulik, C. M. (2006). Genetics in eating disorders: extending the boundaries of research. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3), 218–225. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000300015>
- Pruunsild, P., Kazantseval, A., Aid, T., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 90(3), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>
- Ribasés, M., Gratacòs, M., Armengol, L., De Cid, R., Badía, A., Jiménez, L., Solano, R., Vallejo, J., Fernández, F., & Estivill, X. (2003). Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Molecular Psychiatry*, 8(8), 745–751. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001281>
- Ribasés, M., Gratacos, M., Badía, A., Jimenez, L., Solano, R., Vallejo, J., Fernandez-Aranda, F., & Estivill, X. (2005). Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, Harm avoidance and minimum body mass index. *Molecular Psychiatry*, 10(9), 851–860. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001670>
- Ribasés, Marta, Gratacòs, M., Fernández-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderluh, M., Cavallini, M. C., Cellini, E., Di Bella, D., Erzegovesi, S., Foulon, C., Gabrovsek, M., Gorwood, P., Hebebrand, J., Hinney, A., Holliday, J., Hu, X., Karwautz, A., Kipman, A., ... Estivill, X. (2004). Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics*, 13(12), 1205–1212. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh137>
- Ribasés, Marta, Gratacòs, M., Fernández-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderluh, M., Cavallini, M. C., Cellini, E., Di Bella, D., Erzegovesi, S., Foulon, C., Gabrovsek,

- M., Gorwood, P., Hebebrand, J., Hinney, A., Holliday, J., Hu, X., Karwautz, A., Kipman, A., ... Estivill, X. (2005). Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: A family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics*, *13*(4), 428–434. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201351>
- Rosas-Vargas, H., Martínez-Ezquerro, J. D., & Bienvenu, T. (2011). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation, and Obesity. *Archives of Medical Research*, *42*(6), 482–494. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.09.005>
- Rybakowski, F., Dmitrzak-Weglarz, M., Szczepankiewicz, A., Skibinska, M., Slopian, A., Rajewski, A., & Hauser, J. (2007). Brain derived neurotrophic factor gene Val66Met and -270C/T polymorphisms and personality trait predisposing to anorexia nervosa. *Neuroendocrinology Letters*, *28*(2), 153–158.
- Sainsbury, A., Cooney, G. J., & Herzog, H. (2002). Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *16*(4), 623–637. <https://doi.org/10.1053/beem.2002.0230>
- Sardahaee, F. S., Micali, N., Holmen, T. L., & Kvaløy, K. (2015). Genetic Markers and Disordered Eating Amongst Adolescents- the Hunt Study. *European Psychiatry*, *30*, 359. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(15\)30283-2](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(15)30283-2)
- Sarrassini, F. B., Santos, J. E. dos, & Ribeiro, R. P. P. (2014). Identificação de polimorfismos de genes candidatos nos transtornos alimentares. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, *47*(4), 422. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v47i4p422-431>
- Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., & Blum, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, *469*(5–6), 593–610. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1964-4>
- Scherag, S., Hebebrand, J., & Hinney, A. (2010). Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *19*(3), 211–226. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0085-9>
- Schöffel, H., Hiemisch, A., Kiess, W., Hilbert, A., & Schmidt, R. (2021). Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in a general paediatric inpatient sample. *European Eating Disorders Review*, *29*(1), 60–73. <https://doi.org/10.1002/erv.2799>
- Slof-Op 't Landt, M. C. T., Meulenbelt, I., Bartels, M., Suchiman, E., Middeldorp, C. M., Houwing-Duistermaat, J. J., Van Trier, J., Onkenhout, E. J., Vink, J. M., Van Beijsterveldt, C. E. M., Brandys, M. K., Sanders, N., Zipfel, S., Herzog, W., Herpertz-Dahlmann, B., Klampfl, K., Fleischhaker, C., Zeeck, A., De Zwaan, M., ... Slagboom, P. E. (2011). Association study in eating disorders: TPH2 associates with anorexia nervosa and self-induced vomiting. *Genes, Brain and Behavior*, *10*(2), 236–243. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00660.x>
- Steinhausen, H. C., Villumsen, M. D., Hørder, K., Winkler, L. A. D., Bilenberg, N., & Støving, R. K. (2021). Comorbid mental disorders during long-term course in a nationwide cohort of patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating*

Disorders, 54(9), 1608–1618. <https://doi.org/10.1002/eat.23570>

- Strober, B. J., Elorbany, R., Rhodes, K., Krishnan, N., Tayeb, K., Battle, A., & Gilad, Y. (2019). Dynamic genetic regulation of gene expression during cellular differentiation. *Science*, 364(6447), 1287–1290. <https://doi.org/10.1126/science.aaw0040>
- Takei, N., Furukawa, K., Hanyu, O., Sone, H., & Nawa, H. (2014). A possible link between BDNF and mTOR in control of food intake. *Frontiers in Psychology*, 5(SEP), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01093>
- Thaler, L., Gauvin, L., Joobar, R., Groleau, P., de Guzman, R., Ambalavanan, A., Israel, M., Wilson, S., & Steiger, H. (2014). Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010>
- Thorleifsson, G., Walters, G. B., Gudbjartsson, D. F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., Styrkarsdóttir, U., Gretarsdóttir, S., Thorlacius, S., Jonsdóttir, I., Jonsdóttir, T., Olafsdóttir, E. J., Olafsdóttir, G. H., Jonsson, T., Jonsson, F., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., ... Stefansson, K. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics*, 41(1), 18–24. <https://doi.org/10.1038/ng.274>
- Timper, K., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(6), 679–689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *The Lancet*, 395(10227), 899–911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30059-3)
- Tsai, S. J. (2018). Critical issues in BDNF Val66met genetic studies of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2020). Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(6), 521–527. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000641>
- Wang, C., Bomberg, E., Billington, C. J., Levine, A. S., & Kotz, C. M. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hypothalamic ventromedial nucleus increases energy expenditure. *Brain Research*, 1336(1), 66–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.013>
- Wang, C. F., Bomberg, E., Billington, C., Levine, A., & Kotz, C. M. (2007a). Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus increases energy expenditure by elevating metabolic rate. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 293(3), 992–1002. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00516.2006>

- Wang, C. F., Bomberg, E., Billington, C., Levine, A., & Kotz, C. M. (2007b). Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *293*(3), 1003–1012. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00011.2007>
- Watson, H. J., Palmos, A. B., Hunjan, A., Baker, J. H., Yilmaz, Z., & Davies, H. L. (2021). Genetics of eating disorders in the genome-wide era. *Psychological Medicine*, *51*(13), 2287–2297. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005474>
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfredsson, L., Ando, T., ... Bulik, C. M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, *51*(8), 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
- Xu, B., Goulding, E. H., Zang, K., Cepoi, D., Cone, R. D., Jones, K. R., Tecott, L. H., & Reichardt, L. F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature Neuroscience*, *6*(7), 736–742. <https://doi.org/10.1038/nn1073>
- Yamada, K., Mizuno, M., & Nabeshima, T. (2002). Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sciences*, *70*(7), 735–744. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01461-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01461-8)
- Yao, S., Larsson, H., Norring, C., Birgegård, A., Lichtenstein, P., D’Onofrio, B. M., Almqvist, C., Thornton, L. M., Bulik, C. M., & Kuja-Halkola, R. (2021). Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychological Medicine*, *51*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002976>
- Yeo, G. S. H., Hung, C. C. C., Rochford, J., Keogh, J., Gray, J., Sivaramakrishnan, S., O’Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2004). A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature Neuroscience*, *7*(11), 1187–1189. <https://doi.org/10.1038/nn1336>
- Yilmaz, R., Öztop, D. B., Sener, E. F., Cikili-Uytun, M., Dal, F., Yildiz, E., Sahpolat, M., & Zararsiz, G. (2021). BDNF gene expression association with suicide and psychiatric disorders in children and adolescents: (Relationship between BDNF gene expression and suicide). *Behavioural Brain Research*, *410*(May), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113350>
- Yilmaz, Z., Kaplan, A. S., Frpc, C., Tiwari, A. K., Robert, D., Frpc, C., Piran, S., Bergen, A. W., Kaye, W. H., Hakonarson, H., Wang, K., Berrettini, W. H., & Harry, A. (2015). *NIH Public Access*. 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.005>.The
- Zimmerman, J., & Fisher, M. (2017). Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder

(ARFID). *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 47(4), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.02.00>

APÊNDICE

APÊNDICE A – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs1187325 (-69C4G)

NTRK2 rs1187325 (-69C4G)																
AN tipo restritivo rs1187325 (-69C4G)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CC	Espanha	93	39 (total ANR)	24.6	1	2.5%	93	121	8	6.6%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CG	Espanha	93	39	24.6	23	59%	93	121	51	42%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	GG	Espanha	93	39	24.6	15	38%	93	121	62	51%	
AN tipo purgativo rs1187325 (-69C4G)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CC	Espanha	93	44 (total ANP)	24.6	7	16%	93	121	8	6.6%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CG	Espanha	93	44	24.6	23	52%	93	121	51	42%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	GG	Espanha	93	44	24.6	14	32%	93	121	62	51%	
BULIMIA NERVOSA rs1187325 (-69C4G)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CC	Espanha	93	81 (total BN)	25.1	6	7.4%	93	121	8	6.6%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CG	Espanha	93	81	25.1	39	48%	93	121	51	42%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	GG	Espanha	93	81	25.1	36	44%	93	121	62	51%	
AN + BN rs1187325 (-69C4G)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CC	Espanha	93	164	25	14	8%	93	121	8	6.6%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	CG	Espanha	93	164	25	85	52%	93	121	51	42%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187325 (-69C4G)	GG	Espanha	93	164	25	65	40%	93	121	62	51%	

APÊNDICE B – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs1187326 (IVS2+40C>T)

NTRK2 rs1187326 (IVS2+40C>T)															
AN tipo restritivo rs1187326 (IVS2+40C>T)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CC	Espanha	93	39	24.6			93	121		
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CT	Espanha	93	39	24.6	11	28%	93	121	34	28%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	TT	Espanha	93	39	24.6	28	72%	93	121	87	72%
AN tipo purgativo rs1187326 (IVS2+40C>T)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CC	Espanha	93	44	24.6			93	121		
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CT	Espanha	93	44	24.6	18	41%	93	121	34	28%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	TT	Espanha	93	44	24.6	26	59%	93	121	87	72%
BULIMIA NERVOSA rs1187326 (IVS2+40C>T)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CC	Espanha	93	81	25.1			93	121		
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CT	Espanha	93	81	25.1	25	31%	93	121	34	28%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	TT	Espanha	93	81	25.1	56	69%	93	121	87	72%
AN + BN rs1187326 (IVS2+40C>T)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CC	Espanha	93	164	25			93	121		
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	CT	Espanha	93	164	25	54	33%	93	121	34	28%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1187326 (IVS2+40C>T)	TT	Espanha	93	164	25	110	67%	93	121	87	72%

APÊNDICE C – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs1047896 (IVS13+40G>A)

NTRK2 rs1047896 (IVS13+40G>A)															
AN tipo restritivo rs1047896 (IVS13+40G>A)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GG	Espanha	93	39	24.6	1	2.5%	93	121		
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GA	Espanha	93	39	24.6	15	38%	93	121	36	29%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	AA	Espanha	93	39	24.6	23	59%	93	121	85	70%
AN tipo purgativo rs1047896 (IVS13+40G>A)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GG	Espanha	93	44	24.6	1	2.2%	93	121		
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GA	Espanha	93	44	24.6	9	20%	93	121	36	29%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	AA	Espanha	93	44	24.6	34	77%	93	121	85	70%
BULIMIA NERVOSA rs1047896 (IVS13+40G>A)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GG	Espanha	93	81	25.1	4	5%	93	121		
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GA	Espanha	93	81	25.1	27	33%	93	121	36	29%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	AA	Espanha	93	81	25.1	50	61%	93	121	85	70%
AN + BN rs1047896 (IVS13+40G>A)							Grupo Caso					Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GG	Espanha	93	164	25	6	4%	93	121		
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	GA	Espanha	93	164	25	51	31%	93	121	36	30%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs1047896 (IVS13+40G>A)	AA	Espanha	93	164	25	107	65%	93	121	85	70%

APÊNDICE D – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs225389 (IVS17-125T>G)

NTRK2 rs225389(IVS17-125T>G)															
AN tipo restritivo rs225389(IVS17-125T>G)				Grupo Caso							Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TT	Espanha	93	39	24.6			93	121	4	3.3%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TC	Espanha	93	39	24.6	17	44%	93	121	42	35%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	CC	Espanha	93	39	24.6	22	56%	93	121	75	62%
AN tipo purgativo rs225389(IVS17-125T>G)				Grupo Caso							Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TT	Espanha	93	44	24.6			93	121	4	3.3%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TC	Espanha	93	44	24.6	12	27%	93	121	42	35%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	CC	Espanha	93	44	24.6	32	73%	93	121	75	62%
BULIMIA NERVOSA rs225389(IVS17-125T>G)				Grupo Caso							Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TT	Espanha	93	81	25.1	4	5%	93	121	4	3.3%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TC	Espanha	93	81	25.1	23	28%	93	121	42	35%
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	CC	Espanha	93	81	25.1	54	66%	93	121	75	62%
AN + BN rs225389(IVS17-125T>G)				Grupo Caso							Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TT	Espanha	93	164	25	4	2.4%	93	121	4	3.3%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	TC	Espanha	93	164	25	52	32%	93	121	42	35%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs225389(IVS17-125T>G)	CC	Espanha	93	164	25	108	66%	93	121	75	62%

APÊNDICE E – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs2289656 (IVS18+13G>A)

NTRK2 rs2289656 (IVS18+13G>A)															
AN tipo restritivo rs2289656 (IVS18+13G>A)				Grupo Caso								Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GG	Espanha	93	39	24.6	29	74%	93	121	78	64%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GA	Espanha	93	39	24.6	8	21%	93	121	38	32%
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	AA	Espanha	93	39	24.6	2	5%	93	121	5	4%
AN tipo purgativo rs2289656 (IVS18+13G>A)				Grupo Caso								Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GG	Espanha	93	44	24.6	27	61.4%	93	121	78	64%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GA	Espanha	93	44	24.6	13	29.5%	93	121	38	32%
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	AA	Espanha	93	44	24.6	4	9.1%	93	121	5	4%
BULIMIA NERVOSA rs2289656 (IVS18+13G>A)				Grupo Caso								Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	Bulima Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GG	Espanha	93	81	25.1	58	72%	93	121	78	64%
Ribasés	2005	Bulima Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GA	Espanha	93	81	25.1	23	28%	93	121	38	32%
Ribasés	2005	Bulima Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	AA	Espanha	93	81	25.1			93	121	5	4%
AN + BN rs2289656 (IVS18+13G>A)				Grupo Caso								Grupo Controle			
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulhers	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No.participantes	Evento (n)	%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GG	Espanha	93	164	25	114	70%	93	121	78	64%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	GA	Espanha	93	164	25	44	27%	93	121	38	32%
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs2289656(IVS18+13G>A)	AA	Espanha	93	164	25	6	3%	93	121	5	4%

APÊNDICE F – Resumo estudo Ribasés, 2005: gene *NTRK2* rs10123741 (2784–2785insC)

NTRK2 rs10123741 (2784–2785insC)																
AN tipo restritivo rs10123741 (2784–2785insC)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/deIC	Espanha	93	39	24.6	6	15%	93	121	26	21.5%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/insC	Espanha	93	39	24.6	19	49%	93	121	63	52%	
Ribasés	2005	AN tipo restritivo (ANR)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	insC/insC	Espanha	93	39	24.6	14	36%	93	121	32	26.5%	
AN tipo purgativa rs10123741 (2784–2785insC)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/deIC	Espanha	93	44	24.6	6	14%	93	121	26	21.5%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/insC	Espanha	93	44	24.6	25	57%	93	121	63	52%	
Ribasés	2005	AN tipo purgativo (ANP)	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	insC/insC	Espanha	93	44	24.6	13	29%	93	121	32	26.5%	
BULIMIA NERVOSA rs10123741 (2784–2785insC)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/deIC	Espanha	93	81	25.1	15	18%	93	121	26	21.5%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/insC	Espanha	93	81	25.1	38	47%	93	121	63	52%	
Ribasés	2005	Bulimia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	insC/insC	Espanha	93	81	25.1	28	35%	93	121	32	26.5%	
AN + BN rs10123741 (2784–2785insC)							Grupo Caso					Grupo Controle				
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade (x-)	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/deIC	Espanha	93	164	25	27	16%	93	121	26	21.5%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	deIC/insC	Espanha	93	164	25	82	50%	93	121	63	52%	
Ribasés	2005	AN / BN	<i>NTRK2</i>	rs10123741(2784–2785insC)	insC/insC	Espanha	93	164	25	55	34%	93	121	32	26.5%	

APÊNDICE G - Resumo estudo Dmitrzak-Weglarz, 2012: gene *NTRK2* rs2289656 (anorexia nervosa)

NTRK2 rs2289656																
ANOREXIA NERVOSA rs2289656							Grupo Caso							Grupo Controle		
Estudo	Ano	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo(SNP)	Genótipo	País	% mulheres	No. Participantes	Idade	Evento (n)	%	% mulheres	No. participantes	Evento (n)	%	
Dmitrzak-Weglarz	2012	Anorexia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656	CC	Polónia		237	17.5	170	72%		160	101	63%	
Dmitrzak-Weglarz	2012	Anorexia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656	CT	Polónia		237	17.5	57	24%		160	57	36%	
Dmitrzak-Weglarz	2012	Anorexia Nervosa	<i>NTRK2</i>	rs2289656	TT	Polónia		237	17.5	10	4%		160	2	1%	

APÊNDICE H – Resumo estudo Gamero-Villaruel, 2014: gene *BDNF* rs11030102 (anorexia nervosa e bulimia nervosa)

BDNF rs11030102																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs11030102							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	CC	100	106 (total case AN)	18.9	44.28	1.60	17.19	69	65%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	206	66%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	CG	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	31	29%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	96	31%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	GG	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	6	6%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	9	3%
BULIMA NERVOSA BDNF rs11030102							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	CC	100	63 (total case BN)	20.9	59.16	1.61	22.71	37	59%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	206	66%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	CG	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	24	38%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	96	31%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	<i>BDNF</i>	rs11030102	GG	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	2	3%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	9	3%

APÊNDICE I – Resumo estudo Gamero-Villarroel, 2014: gene *BDNF* rs16917237 (anorexia nervosa e bulimia nervosa)

BDNF rs16917237																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs16917237							Grupo Caso							Grupo Controle								
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs16917237	GG	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	60	56%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	182	59%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs16917237	GT	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	39	37%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	105	34%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs16917237	TT	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	7	7%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	21	7%
BULIMA NERVOSA BDNF rs16917237							Grupo Caso							Grupo Controle								
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs16917237	GG	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	32	51%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	182	59%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs16917237	GT	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	27	43%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	105	34%
Gamero-Villarroel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs16917237	TT	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	4	6%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	21	7%

APÊNDICE J – Resumo estudo Gamero-Villaruel, 2014: gene *BDNF* rs11030119 (anorexia nervosa e bulimia nervosa)

BDNF rs11030119																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs11030119							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs11030119	GG	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	61	57%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	168	54%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs11030119	GA	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	36	34%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	122	39%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs11030119	AA	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	9	9%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	12	7%
BULIMA NERVOSA BDNF rs11030119							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs11030119	GG	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	30	48%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	168	54%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs11030119	GA	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	29	46%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	122	39%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs11030119	AA	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	4	6%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	12	7%

APÊNDICE K– Resumo estudo Gamero-Villaruel, 2014: gene *BDNF* rs10835210 (anorexia nervosa e bulimia nervosa)

BDNF rs10835210																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs10835210							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs10835210	CC	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	33	31%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	106	34%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs10835210	AC	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	55	52%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	137	44%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Anorexia Nervosa	BDNF	rs10835210	AA	100	106	18.9	44.28	1.60	17.19	18	17%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	69	22%
BULIMA NERVOSA BDNF rs10835210							Grupo Caso								Grupo Controle							
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs10835210	CC	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	26	41%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	106	34%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs10835210	AC	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	28	44%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	137	44%
Gamero-Villaruel	2014	Espanha	Bulimia Nervosa	BDNF	rs10835210	AA	100	63	20.9	59.16	1.61	22.71	9	15%	100	312	20.8	58.3	1.62	21.99	69	22%

APÊNDICE L – Resumo estudo Dmitrzak-Weglarz, 2012: gene *BDNF* rs203032 (anorexia nervosa)

BDNF rs2030324																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs2030324							Grupo Caso							Grupo Controle								
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Genótipo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Dmitrzak-Weglarz	2012	Polónia	Anorexia Nervosa	BDNF	rs2030324	CC		230	17.5			14.3	53	23%		152	19.6			21.4	52	34%
Dmitrzak-Weglarz	2012	Polónia	Anorexia Nervosa	BDNF	rs2030324	CT		230	17.5			14.3	118	51%		152	19.6			21.4	77	51%
Dmitrzak-Weglarz	2012	Polónia	Anorexia Nervosa	BDNF	rs2030324	TT		230	17.5			14.3	59	26%		152	19.6			21.4	23	15%

APÊNDICE M– Resumo estudo Brandys, 2009: gene BDNF rs925946 (anorexia nervosa)

BDNF rs925946																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs925946							Grupo Caso							Grupo Controle								
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Alelo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Brandys	2009	Holanda	Anorexia Nervosa	BDNF	rs925946	T	100	267 (total AN)	22.4			16.4	75	28%	100	1636	49			25.9	478	29%

APÊNDICE N – Resumo estudo Brandys, 2009: gene BDNF rs1488830a (anorexia nervosa)

BDNF rs1488830a																						
ANOREXIA NERVOSA BDNF rs1488830a							Grupo Caso							Grupo Controle								
Estudo	Ano	País	Transtorno Alimentar	Gene	Polimorfismo (SNP)	Alelo	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%	% mulheres	No. Participantes	Idade	Peso	Altura	IMC	Evento (n)	%
Brandys	2009	Holanda	Anorexia Nervosa	BDNF	rs1488830a	T	100	267 (total AN)	22.4			16.4	203	76%	100	1636	49			25.9	1276	78%

