

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
AGÊNCIA DE INOVAÇÃO, EMPREENDEDORISMO, PESQUISA,  
PÓS-GRADUAÇÃO E INTERNACIONALIZAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA  
MESTRADO ACADÊMICO**

**PPGEF**

**Programa de Pós-Graduação  
em Educação Física - UFMA**

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM O  
POLIMORFISMO DO GENE FTO, E A RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA  
DE SÃO LUÍS DO MA.**

**LUÍS GUSTAVO DIAS RABÊLO**

**São Luís  
2023**

LUÍS GUSTAVO DIAS RABÊLO

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM O  
POLIMORFISMO DO GENE FTO, E A RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA  
DE SÃO LUÍS DO MA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para defesa do título de Mestre em Educação Física.

Área de Concentração: Biodinâmica do Movimento Humano

Linha de Pesquisa: Atividade Física no contexto da saúde e da doença

Orientador: Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

São Luís  
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Rabêlo, Luís Gustavo Dias.

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM O POLIMORFISMO DO GENE FTO, E A RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA DE SÃO LUÍS DO MA / Luís Gustavo Dias Rabêlo. - 2023.

71 p.

Orientador(a): Cristiano Teixeira Mostarda.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Educação Física/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

1. Nível de atividade física. 2. Polimorfismo do gene FTO. 3. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Mostarda, Cristiano Teixeira. II. Título.

LUÍS GUSTAVO DIAS RABÊLO

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM O  
POLIMORFISMO DO GENE FTO, E A RELAÇÃO COM A MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA  
DE SÃO LUÍS DO MA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Maranhão, para defesa do título de Mestre em Educação Física.

A Banca Examinadora da defesa da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

---

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Carlos Alberto Alves Dias Filho (Examinador externo)  
Faculdade de Medicina - ITPAC

---

Prof. Dr. Nivaldo de Jesus Silva Soares Junior (Examinador externo)  
Faculdade EDUFOR

---

Prof. Dr. Flávio de Oliveira Pires (Examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dra. Janaína de Oliveira Brito Monzani (Examinador-Suplente)  
Universidade Federal do Maranhão

São Luís  
2023

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Raimundo Nonato Santos Rabêlo e Ana Maria Dias Rabêlo, por terem me proporcionado a oportunidade de estudar, e acreditado em mim.

Ao meu irmão André Luís Dias Rabêlo pelo incentivo e conselhos sempre visando o melhor para mim, e para que eu nunca desistisse.

A minha esposa Gilvania Oliveira Sousa Rabêlo, por todo o apoio e incentivo durante todo o processo, amo muito você.

Aos meus filhos Anna Sophia Rodrigues Rabêlo e Luís Gabriel Sousa Rabêlo, que sem eles nada disso seria possível, e por eles faço tudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradecer a Deus por tudo que tem proporcionado em minha vida, sem Deus, nada é possível.

Agradecer à minha esposa por seu amor, paciência e apoio incondicional durante todo o processo de pesquisa.

Agradeço aos meus colegas da turma do mestrado Brenno Borges e Glaucia Castelo Branco, que me apoiaram e incentivaram em todos os momentos, compartilhando experiências e conhecimentos.

Agradeço à coordenação do Programa de Pós - Graduação em Educação Física (PPGEF), e a todos os professores que de forma direta ou indireta contribuíram para a conclusão dessa pesquisa.

Agradeço também ao professor Carlos Amorim por estar sempre disposto a ajudar, sua contribuição foi de fundamental importância para este estudo.

Agradeço aos amigos Antônio Carlos e Sara Dutra, por estarem sempre dispostos a me ajudar no laboratório (LACORE), e fora dele, sempre que tenho alguma dúvida, principalmente em relação à estatística, vocês são fenomenais.

Agradeço ao professor Carlos Alberto – Filho pela ajuda na execução de alguns procedimentos metodológicos para a pesquisa, sua ajuda foi de fundamental importância para este estudo.

Gostaria de agradecer especialmente o meu orientador, professor Cristiano Mostarda, pela oportunidade que me foi dada para realizar essa pesquisa, admiro demais o pesquisador que você é, faz parecer tudo

muito simples, e está sempre pronto para auxiliar da melhor forma possível, que Deus o abençoe sempre.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a influência do nível de atividade física com o polimorfismo do gene FTO, e a relação com a modulação autonômica cardíaca em estudantes de uma escola pública de São Luís do MA. **Materiais e métodos:** Foi conduzida uma pesquisa de campo de natureza descritiva, quantitativa e transversal, composta por 288 estudantes de ambos os sexos, com idades entre 11 e 18 anos incompletos e matriculados na rede pública de ensino do município de São Luís-MA. Foram divididos em quatro grupos (AA+AT ativ, AA+AT sed, TT ativ e TT sed), levando em consideração os genótipos AA, AT e TT. Foi avaliado o nível de atividade física, o índice de massa corporal, medidas antropométricas, coleta de células orais, extração de DNA e PCR para identificar o polimorfismo do gene FTO, registro da pressão arterial e registro da variabilidade da frequência cardíaca. Os dados foram analisados utilizando o programa JAMOV. O tratamento estatístico consistiu no teste de Normalidade de Shapiro Wilk, ANOVA de uma via com post-hoc de Tukey. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de p for menor que  $<0.05$ , em um intervalo de confiança de 95%. Além disso, o teste de Qui-Quadrado foi utilizado para análise de distribuição alélica. **Resultados:** Não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos para as variáveis PAS, PAD e FC. Já para a variável peso, os indivíduos TT sed em relação ao grupo TT ativ ( $53,50 \pm 9,61$ ) apresentaram uma diferença significativamente estatística, e um valor médio maior do que todos os outros grupos. Em relação ao IMC não foram encontradas diferenças significativas em nenhum grupo. A CC apresentou diferença significativamente ativa para o grupo TT sed em comparação ao TT ativ ( $68,19 \pm 6,89$ ). Para o NAF, os indivíduos sedentários, tanto AA+AT quanto TT ( $370,16 \pm 169,78$ ) e ( $341,87 \pm 152,79$ ) obtiveram diferenças significativas em comparação aos grupos ativos, demonstrando menor nível de atividade física ( $p < 0,001$ ). Em relação à variabilidade da frequência cardíaca os resultados mostraram não haver diferenças estatísticas significativas entre os grupos para as variáveis de domínio do tempo [RR(ms), RMSSD(ms), SDNN(ms), PNN50(ms)] e domínio da frequência [BF( $ms^2$ ), AF( $ms^2$ ), BF (%), AF(%) e BF/AF]. **Conclusão:** a pesquisa demonstrou que o nível de atividade física em estudantes que possuem o polimorfismo do gene FTO não afeta a modulação autonômica cardíaca.

**Palavras-chave:** Polimorfismo do gene FTO. Variabilidade da frequência cardíaca. Nível de atividade física.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the influence of physical activity level with FTO gene polymorphism, and its relationship with cardiac autonomic modulation in students from a public school in São Luís, MA. **Materials and methods:** A descriptive, quantitative, and cross-sectional field research was conducted with 288 students of both sexes, aged between 11 and 18 years old, enrolled in the public school system in the city of São Luís, MA. They were divided into four groups (AA+AT act, AA+AT sed, TT act, and TT sed), taking into account the genotypes AA, AT, and TT. Physical activity level, body mass index, anthropometric measurements, oral cell collection, DNA extraction, and PCR to identify the FTO gene polymorphism, blood pressure recording, and heart rate variability recording were evaluated. Data were analyzed using the JAMOVI program. The statistical treatment consisted of the Shapiro-Wilk Normality test, one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test. Data were considered statistically significant when the p-value was less than  $<0.05$ , at a 95% confidence interval. In addition, the Chi-Square test was used to analyze allelic distribution. **Results:** There were no significant differences between groups for SBP, DBP, and HR variables. For weight, TT sed individuals compared to TT act group ( $53.50 \pm 9.61$ ) showed a statistically significant difference and a higher mean value than all other groups. Regarding BMI, there were no significant differences in any group. CC showed significantly higher results for TT sed group compared to TT act ( $68.19 \pm 6.89$ ). For NAF, sedentary individuals, both AA+AT and TT ( $370.16 \pm 169.78$ ) and ( $341.87 \pm 152.79$ ) obtained significant differences compared to active groups, demonstrating a lower level of physical activity ( $p < 0.001$ ). Regarding heart rate variability, the results showed no statistically significant differences between groups for time-domain variables [RR(ms), RMSSD(ms), SDNN(ms), PNN50(ms)] and frequency-domain variables [BF( $ms^2$ ), AF( $ms^2$ ), BF (%), AF(%) and BF/AF]. **Conclusion:** The research demonstrated that the physical activity level in students who have the FTO gene polymorphism does not affect cardiac autonomic modulation.

**Keywords:** FTO gene polymorphism. Heart rate variability. Level of physical activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 IMC DE ACORDO COM A IDADE PARA MENINAS.</b>	<b>21</b>
<b>FIGURA 2 IMC DE ACORDO COM A IDADE PARA MENINOS.</b>	<b>22</b>
<b>FIGURA 3 FTO-IT1 GENE NA LOCALIZAÇÃO GENÔMICA (GENE CARD).</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 4 SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO.</b>	<b>28</b>
<b>FIGURA 5 SISTEMA NERVOSO PARASSIMPÁTICO.</b>	<b>29</b>
<b>FIGURA 6 EXTRAÇÃO DE DNA.</b>	<b>40</b>
<b>FIGURA 7 AMPLIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE FTO.</b>	<b>41</b>
<b>FIGURA 8 DESNATURAÇÃO E ANELAMENTO DO DNA.</b>	<b>42</b>
<b>FIGURA 9 INTERVALO SELECIONADO PARA ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.</b>	<b>43</b>
<b>FIGURA 10 FOTO DEMONSTRATIVA DE UM INTERVALO RR.</b>	<b>44</b>
<b>FIGURA 11 ILUSTRAÇÃO DA ANÁLISE NO DOMÍNIO DO TEMPO.</b>	<b>45</b>
<b>FIGURA 12 ILUSTRAÇÃO DA ANÁLISE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA.</b>	<b>46</b>

## **LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA (AA+AT E TT) E VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E HEMODINÂMICAS.</b>	<b>48</b>
<b>TABELA 2 FREQUÊNCIA ALÉLICA DOS ALELOS A E T E GENOTÍPICA DOS GENÓTIPOS AA, AT E TT (%).</b>	<b>51</b>
<b>TABELA 3 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (DOMÍNIO DO TEMPO E DA FREQUÊNCIA).</b>	<b>52</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA+ATativ	Grupo com maior expressão polimórfica ativa
AA+ATsed	Grupo com maior expressão polimórfica sedentária
AF	Alta frequência
BF	Baixa frequência
BF/AF	Balanço simpato-vagal
CC	Circunferência da cintura
DCV	Doenças cardiovasculares
DT2	Diabetes tipo 2
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformação de Fourier
FTO	Associação entre massa gorda e obesidade
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário do nível de atividade física
ms	Milissegundos
ms <sup>2</sup>	Milissegundos ao quadrado
OMS	Organização mundial da saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Reação em cadeia da polimerase

RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos
SD1	Desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a- batimento
SD2	Desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais, expresso em milissegundos
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TTativ	Grupo com menor expressão polimórfica ativa
TTsed	Grupo com menor expressão polimórfica sedentária
un	Unidades normalizadas
Var RR	Variância do intervalo RR
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b>	<b>19</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>19</b>
<b>3 HIPÓTESES</b>	<b>19</b>
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>20</b>
<b>4.1 OBESIDADE</b>	<b>20</b>
<b>4.2 MECANISMOS INOVADORES E TRATAMENTOS</b>	<b>23</b>
<b>4.3 POLIMORFISMO DO GENE FTO</b>	<b>24</b>
<b>4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)</b>	<b>27</b>
<b>4.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA</b>	<b>31</b>
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>35</b>
<b>5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b>	<b>35</b>
<b>5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>	<b>35</b>
<b>5.3 TIPO DE ESTUDO</b>	<b>36</b>
<b>5.4 LOCAL DA PESQUISA</b>	<b>37</b>
<b>5.5 AMOSTRA</b>	<b>37</b>
<b>5.6 PROCEDIMENTOS</b>	<b>38</b>
<b>5.6.1 Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ versão curta</b>	<b>38</b>
<b>5.6.2 Avaliação do Índice de Massa Corporal – IMC</b>	<b>38</b>
<b>5.6.3 Coleta de células orais</b>	<b>39</b>
<b>5.6.4 Extração de DNA e PCR</b>	<b>39</b>
<b>5.6.5 Registro da pressão arterial</b>	<b>41</b>
<b>5.6.5 Registro da variabilidade da frequência cardíaca</b>	<b>43</b>
<b>5.6.6 Variabilidade no domínio do tempo</b>	<b>44</b>

5.6.7 Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral).	45
5.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	47
6 RESULTADOS	47
7 DISCUSSÃO	54
8 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	65
ANEXOS	70

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada pelo aumento excessivo de gordura corporal, e dentre os fatores que podem influenciar este quadro, destacam-se: fatores ambientais, estilo de vida, alimentação diferenciada e calórica (RIBEIRO, 2015).

É considerada fator de risco para doenças não transmissíveis, como problemas cardiovasculares e diabetes, que se configuram como uma das principais causas de óbitos em adultos (FRAYLING, 2007). Cerca de 70% das crianças e adolescentes podem se tornar obesos quando adultos devido à facilidade e acesso a alimentos altamente calóricos e com conservantes, bem como a inatividade física. Até 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos terão sobrepeso e mais de 700 milhões serão obesos, enquanto cerca de 75 milhões de crianças em todo o mundo também podem ter sobrepeso ou obesidade (ABESO, 2019).

No Brasil, a obesidade é um problema crescente em adultos e crianças. De acordo com o último levantamento do Vigitel, realizado em 2019, 20,5% dos brasileiros adultos eram obesos e 55,4% apresentavam excesso de peso. Em relação às crianças, dados do IBGE mostram que, em 2019, 15,9% das crianças entre 5 e 9 anos eram obesas (VIGITEL, 2019).

O acúmulo excessivo de gordura corporal pode levar a várias condições adversas à saúde. Inúmeros fatores podem contribuir para o aumento da gordura corporal, incluindo o consumo excessivo de calorias, metabolismo lento, desequilíbrios hormonais, fatores genéticos, estilo de vida sedentário e fatores

ambientais. O consumo excessivo de calorias é um fator chave, mas a resistência à insulina e a exposição a produtos químicos tóxicos também podem contribuir. Fatores genéticos e ambientais podem predispor um indivíduo ao ganho de peso e acúmulo de gordura corporal (MALIK et al., 2012).

Vários são os fatores de risco que podem aumentar a predisposição de uma pessoa a acumular gordura corporal, como idade, sexo, histórico familiar, estilo de vida sedentário, consumo excessivo de alimentos ricos em calorias, doenças crônicas, estresse e distúrbios alimentares. Estes fatores podem levar a alterações hormonais, metabólicas e comportamentais que contribuem para o acúmulo de gordura corporal (WHO, 2021).

Em contrapartida, a constituição e estruturação genética do indivíduo pode contribuir para o aumento da obesidade, geralmente quando associada a um estilo de vida inadequado (PEREIRA et al., 2016), por isso a importância de uma melhor compreensão dos fatores genéticos associados à obesidade. Uma forma de prevenção que poderia ajudar de forma mais efetiva, seria investigar os genes que podem levar um indivíduo a se tornar mais propenso ao aumento excessivo de gordura, especialmente a variante rs9939609 do gene FTO (KUMANYIKA et al., 2008; BERENTZEN et al., 2008; SONESTEDT et al., 2009; STUTZMANN et al., 2009; BOUMAIZA et al., 2012).

Com frequência, estudos destacam a importância de vários polimorfismos em doenças complexas, associadas a fatores genéticos e ambientais, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer, transtornos mentais, doenças autoimunes, entre outras. Apesar disso, são necessários estudos de replicação que possam investigar de forma significativa os efeitos de diversos polimorfismos em diferentes populações e contextos, bem como sua interação com fatores

ambientais que possam contribuir para o surgimento ou prevenção dessas doenças. (LOOS; BOUCHARD, 2008).

Estudos mostram que a obesidade afeta a modulação autonômica cardíaca, devido a ocorrência de redução da ação protetora do sistema nervoso parassimpático cardíaco, principal causa de possíveis arritmias cardíacas (ANZMAN; ROLLINS; BIRCH, 2010).

Portanto esse estudo teve como objetivo analisar a influência do nível de atividade física e o polimorfismo rs9939609 (gene FTO), em relação à modulação autonômica cardiovascular em estudantes de uma escola pública de São Luís do MA.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a influência do nível de atividade física com o polimorfismo do gene FTO, e a relação com a modulação autonômica cardíaca em estudantes de uma escola pública de São Luís do MA.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a modulação autonômica cardíaca dos estudantes;
- Classificar o nível de atividade física dos estudantes;
- Determinar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo;
- Identificar o polimorfismo do gene FTO;
- Correlacionar o polimorfismo do gene FTO e o nível de atividade física com a modulação autonômica cardíaca dos estudantes.

## **3 HIPÓTESES**

Hipótese nula: o nível de atividade física em estudantes que possuem o polimorfismo do gene FTO altera a modulação autonômica cardiovascular.

Hipótese alternativa: o nível de atividade física em estudantes que possuem o polimorfismo do gene FTO não altera a modulação autonômica cardiovascular.

## **4. REVISÃO DE LITERATURA**

### **4.1 OBESIDADE**

A obesidade atualmente é considerada um problema de saúde pública e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (SHAWKY; SADIK, 2012), o número de pessoas obesas tem atingido dimensões elevadas, tanto em países desenvolvidos, quanto em países em desenvolvimento (BULBUL; HOQUE, 2014). Desde 1980, a obesidade em nível mundial quase dobrou e em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso (WHO, 2015). Dados realizados em 2015 revelaram que 53,9% dos brasileiros estavam acima do peso, e, destes, 18,9% eram obesos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Diante a inúmeras implicações para a saúde, a obesidade é considerada como a segunda principal causa de morte prematura (JAHANGIR; SCHUTTER; LAVIE, 2014).

Em relação à saúde, a obesidade e representa enorme risco. Uma pessoa é considerada obesa quando seu índice de massa corporal (IMC) for maior ou igual a  $30\text{kg/m}^2$ , e a faixa de peso normal varia entre 18,5 e  $24,9\text{ kg/m}^2$ . Os indivíduos que possuem IMC entre 25 a  $29,9\text{kg/m}^2$  são diagnosticados com sobrepeso e já podem ter algum prejuízo com o excesso de gordura (ABESO, 2019). Além disso, há outros parâmetros menos comuns, como o peso corporal, medida da circunferência da cintura, relação entre a circunferência da

cintura/quadril, porcentagem de gordura corporal e quantidade de gordura visceral e subcutânea (UUSITUPA, 2005).

Para as crianças e adolescentes usa-se o IMC escore-z, uma medida que considera a idade e o sexo, conforme mostram as figuras 1 e 2. Dados o IMC, a idade e o sexo da criança, é possível determinar o IMC escore-Z (MUST; ANDERSON, 2006). De acordo com a OMS, a criança ou adolescente é considerado com peso normal (eutrófico) quando seu IMC escore-Z encontra-se entre -2 e +1, acima do peso quando está entre +1 e +2, e obeso quando se encontra acima de +2 (WHO, 2007).

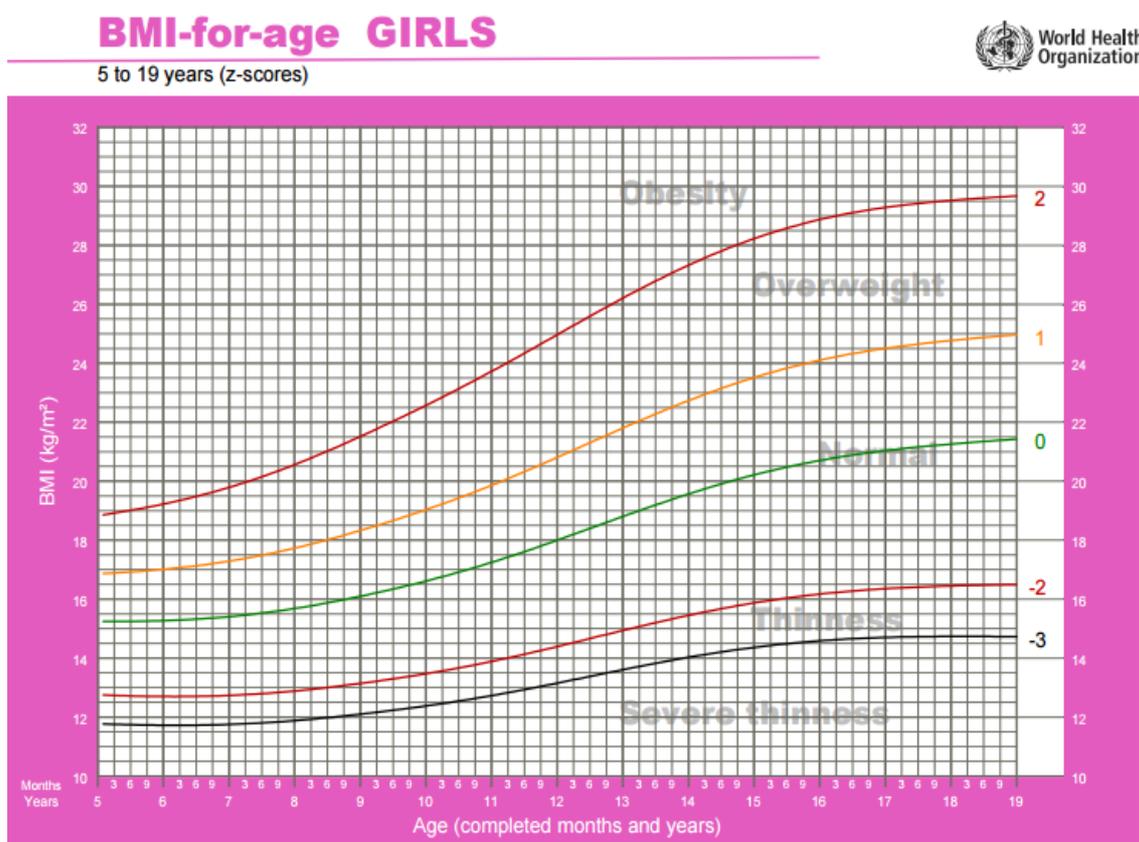


Figura 1 IMC de acordo com a idade para meninas. Fonte: (ABESO, 2019).

## BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (z-scores)

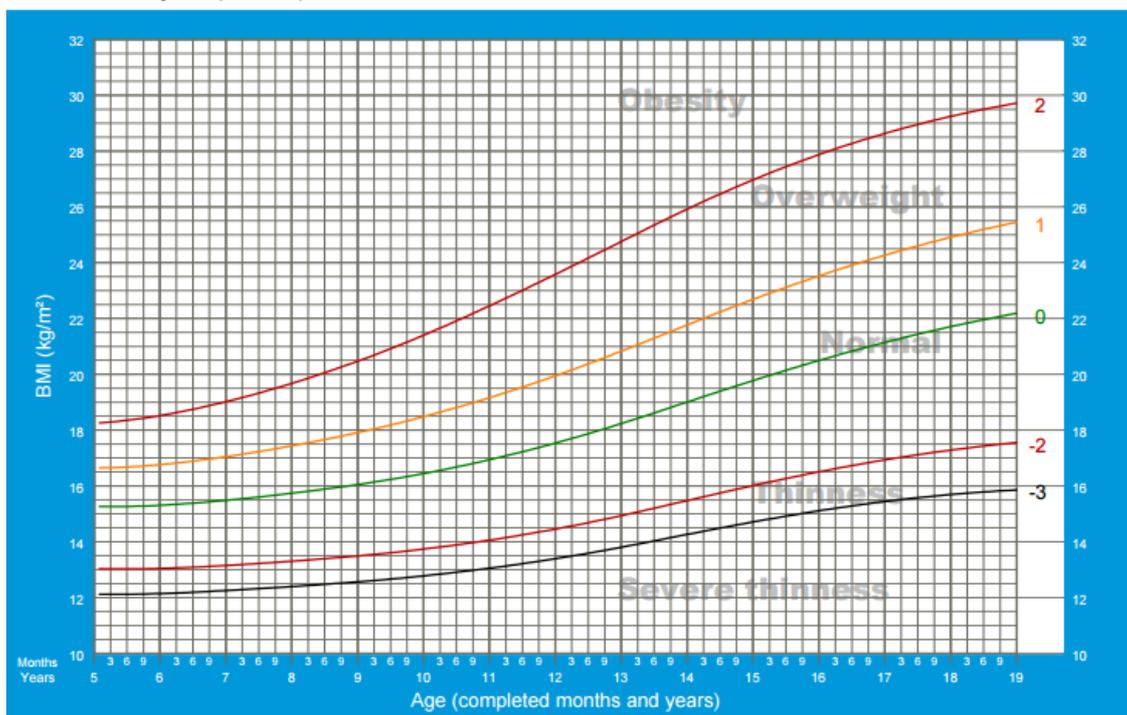


Figura 2 IMC de acordo com a idade para meninos. Fonte: (ABESO, 2019).

A principal causa do aumento da obesidade é a falta de equilíbrio entre a ingestão e o gasto de calorias, no entanto, os polimorfismos genéticos que atuam nessas vias metabólicas podem contribuir para esse desequilíbrio, dependendo do perfil individual de vulnerabilidade ou proteção que eles conferem. Além do consumo exacerbado de alimentos ricos em gordura pela população, há ainda uma diminuição significativa na prática de atividades físicas, fato decorrente do aumento de trabalhos sedentários, mudanças nos meios de transporte e urbanização (WHO, 2015). Nos países em desenvolvimento, o número de indivíduos acima do peso ou obesos está aumentando rapidamente, apesar de ainda existirem problemas relacionados a doenças infecciosas e desnutrição (WHO, 2015).

O distúrbio metabólico desencadeado pela obesidade é o que a torna um problema de saúde pública, assim como o risco secundário que ela apresenta para o desenvolvimento de outras doenças, assim como asma, diabetes tipo 2 (DT2), doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (BIENERTOVÁ-VASKŮ et al., 2010; JUNG; CHOI, 2014). Alguns desses problemas de saúde limitam a capacidade do indivíduo de praticar exercícios físicos, contribuindo ainda mais para o ganho de peso (BAIRDAIN et al., 2014).

As crianças necessitam de uma atenção especial, pois, segundo a OMS, mais de 42 milhões de crianças com menos de cinco anos de idade estavam acima do peso em 2013 (WHO, 2015). A tecnologia nos dias atuais vem sendo um dos principais motivos pelos quais os jovens estão dedicando menos tempo à prática de atividades físicas (MILANO, 2008; RIBAS; SILVA, 2014). Quando uma criança se configura como obesa, há risco maior para sofrer morte prematura e incapacidade na sua vida adulta, sendo que aproximadamente 70% das crianças e adolescentes obesos tornam-se adultos obesos (CETATEANU; JONES, 2014). Além disso, outros problemas podem ocorrer ainda na infância, como dificuldades respiratórias, aumento no risco de fraturas, hipertensão, marcadores precoces da doença cardiovascular (DCV), resistência à insulina e efeitos psicológicos (WHO, 2015).

No Brasil, os dados de 2009 mostraram que um terço das crianças de 5 a 9 anos estava acima do peso (mais de oito vezes a frequência de déficit de peso) e 14,3% estavam obesas, sendo que os índices foram maiores para meninos. Dentre os adolescentes (10 a 19 anos), um quinto estava com excesso de peso (seis vezes maior do que a frequência de déficit de peso) e 4,9% estavam

obesos. De acordo com dados do IBGE (2010), os índices mais elevados foram registrados na população masculina, especificamente na faixa etária entre 10 e 11 anos de idade.

Além dos problemas fisiológicos causados pela obesidade, podem também estar presentes problemas psicológicos, como baixa autoestima, autoavaliação negativa, ansiedade e depressão (ABDEL-AZIZ et al., 2014).

## **4.2 MECANISMOS INOVADORES E TRATAMENTOS PARA A OBESIDADE**

A obesidade é uma doença crônica causada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, e pode levar a graves complicações de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. Nesse contexto, é importante destacar que a obesidade não é apenas uma questão de estética, mas sim uma questão de saúde pública que exige uma abordagem multidisciplinar para o seu tratamento (ABESO, 2019).

Existem diferentes mecanismos inovadores e tratamentos disponíveis para tratar a obesidade. As intervenções comportamentais incluem mudanças no estilo de vida, como o aumento da atividade física e a redução da ingestão calórica, e podem incluir aconselhamento individual ou em grupo, treinamento para modificações comportamentais e terapia cognitivo-comportamental. A atividade física regular pode ajudar a queimar calorias, melhorar a saúde cardiovascular e aumentar a massa muscular. Além disso, existem alguns medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da obesidade, que podem

ajudar a reduzir o apetite ou a absorção de gordura pelo organismo (DOMBROWSKI et al., 2014).

A cirurgia bariátrica é um procedimento invasivo que altera o sistema digestivo para reduzir a ingestão de alimentos e a absorção de nutrientes. Ela pode ser uma opção para pessoas com obesidade grave ou com comorbidades relacionadas à obesidade. No entanto, é importante ressaltar que cada pessoa é única e pode responder de maneira diferente a vários tratamentos para a obesidade, e que um profissional de saúde qualificado deve avaliar individualmente cada caso e recomendar a melhor abordagem terapêutica para cada paciente. É essencial que haja uma abordagem personalizada e integrada, que inclua não só o tratamento da obesidade, mas também a prevenção e o controle das comorbidades associadas à doença (PETERLI et al., 2017).

### 4.3 POLIMORFISMO DO GENE FTO (rs9939609)

Diante de vários genes estudados para obesidade, o FTO merece destaque, pois é um gene relacionado com massa gorda e aumento do índice de massa corporal. O gene FTO se localiza no cromossomo 16q12.2 (Fig.1), seu tamanho é de 1.334 pares de bases.

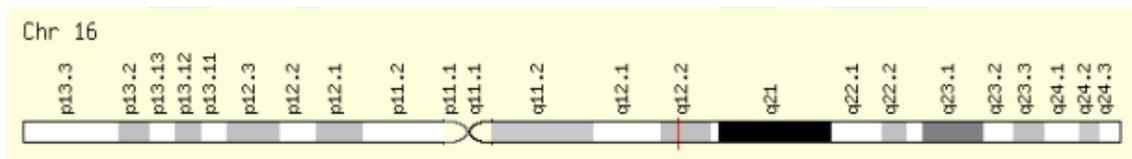


Figura 3 FTO-IT1

Fonte: Adaptado de GENECARDS (2022).

O polimorfismo do gene FTO foi descoberto pela primeira vez em 2007 em estudos de interação de varredura genômica para a diabetes mellitus tipo 2 (CAUCHI et al., 2009). Os perfis de expressão de genes sugerem que o FTO é expresso em partes específicas do cérebro, como o núcleo arqueado do hipotálamo, responsável pela saciedade (FRAYLING et al., 2007; CECIL et al., 2008; LLEWELLYN et al., 2012; OLSZEWSKI et al., 2009; BRUNKWALL et al., 2013).

Uma das vias biológicas mais estudadas relacionadas ao gene FTO é a via da leptina, um hormônio produzido pelas células de gordura que ajuda a regular o apetite e o gasto energético. O gene FTO parece desempenhar um papel na regulação da sensibilidade à leptina, afetando a capacidade do cérebro de detectar e responder a esse hormônio. Além disso, estudos também indicam que o gene FTO pode estar envolvido na regulação da atividade de genes que controlam o metabolismo da glicose e da gordura, sugerindo que ele pode afetar a forma como o corpo processa e armazena esses nutrientes. No entanto, é importante destacar que o papel exato do gene FTO nas vias biológicas que afetam a obesidade ainda não está completamente claro, e mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente esses mecanismos (LOOS, et al., 2014).

O Single Nucleotide Polymorphism - Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) rs9939609, localizado no primeiro intron, foi um dos primeiros polimorfismos a ser identificado e associado com a obesidade (CAUCHI et al., 2009; ZHANG et al., 2010). o polimorfismo rs9939609, que envolve uma troca de base de A/T, é mais frequente na população europeia, com uma incidência de 39%, e em pacientes com DT2, de 42%. Nesse estudo, adultos homocigotos

para o alelo de risco A apresentaram um peso médio de 3 kg a mais e um risco aumentado de obesidade em comparação com indivíduos que não possuíam o alelo de risco (FRAYLING et al., 2007).

#### **4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)**

O SNA faz parte do sistema nervoso e responsável por coordenar funções neurovegetativas cujo controle é involuntário. Uma das funções do SNA é ajudar a controlar a pressão arterial, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal, entre outras funções, usando fibras aferentes e eferentes. O sistema nervoso eferente é subdividido em Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Sistema nervoso Parassimpático (SNP) e o SNA é responsável por manter a homeostase em outros sistemas. Alguns destes sistemas são quase inteiramente controlados e outros são apenas parcialmente estimulados, umas das características mais evidentes do SNA é a rapidez com que ele consegue alterar uma função visceral. Como exemplo, em apenas 10 a 15 segundos é capaz de aumentar a pressão arterial em duas vezes em relação a pressão basal ou nesse mesmo tempo pode diminuir a pressão arterial a níveis tão baixos ao ponto de causar desmaios (GUYTON; HALL, 2017).

O SNS possui, em sua configuração geral, duas cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais, dois pré-vertebrais - o celíaco e o hipogástrico - e nervos que se prolongam dos gânglios para vários órgãos internos. A formação do componente simpático é iniciada através dos nervos simpáticos, que são originados nos segmentos T-1 ao L-2 da medula espinhal (tóraco-lombar) e, em

seguida, se distribuem para os órgãos, sendo regulados por estímulos (DUCLA SOARES, 2017).

Os estímulos são regulados por componentes neurais específicos, os neurônios pré-ganglionares, que possuem estruturas colinérgicas. O corpo celular desses neurônios localiza-se na ponta intermédio-lateral da medula espinhal e a fibra é direcionada para o nervo espinhal correspondente por uma raiz anterior da medula. (Figura 4) (GUYTON; HALL, 2017).

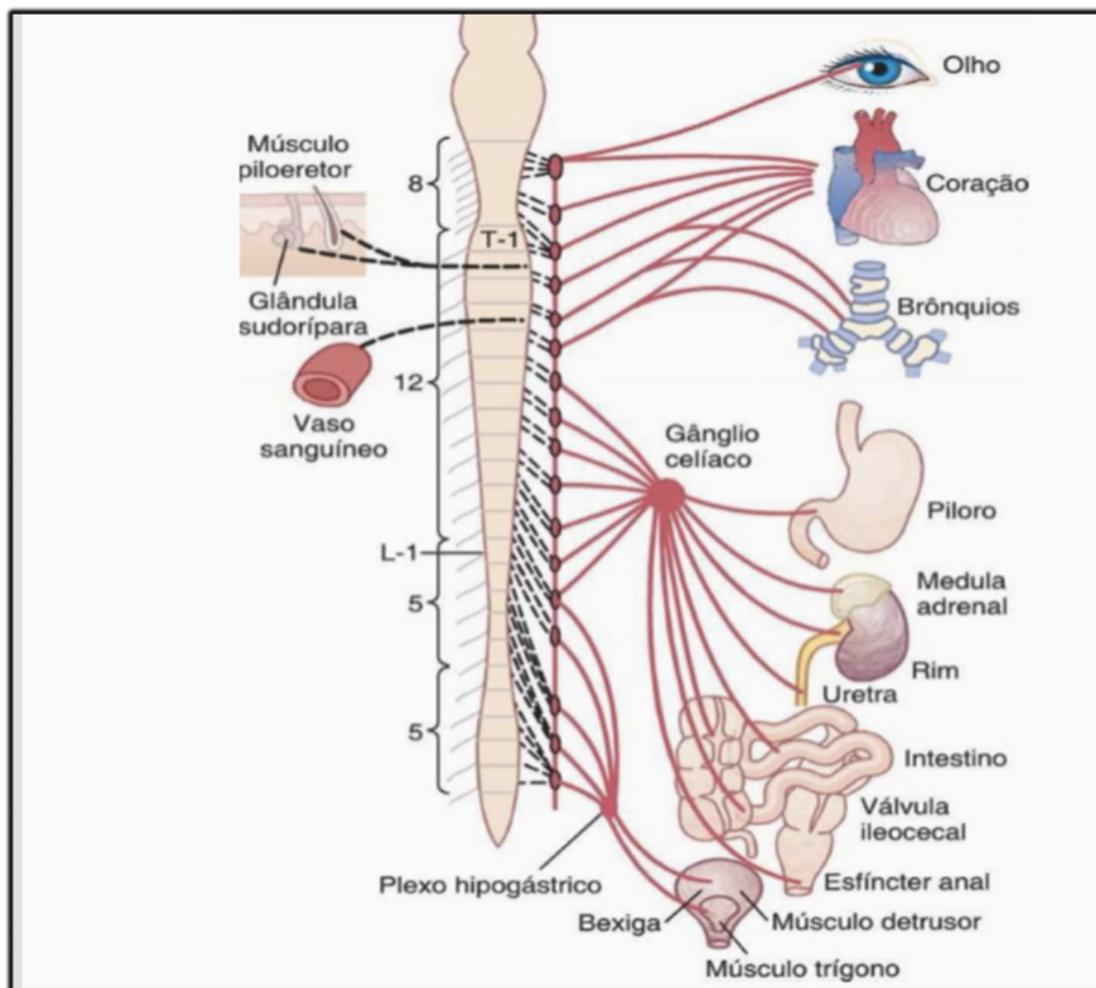


Figura 4 Sistema nervoso simpático. Fonte: Hall, J. E. (2017). Guyton E Hall Tratado de Fisiologia Médica, Elsevier Brasil.

O Sistema nervoso parassimpático (SNP) deixa o SNC, através dos nervos cranianos III, VII, IX e X e pelo segundo e terceiro nervo espinhal, mas 75 % das fibras nervosas parassimpáticas são encontradas no nervo vago, que é responsável por inervar diversos órgãos do corpo humano, tais como coração, fígado e pulmão (GUYTON; HALL, 2017). (Figura 5).

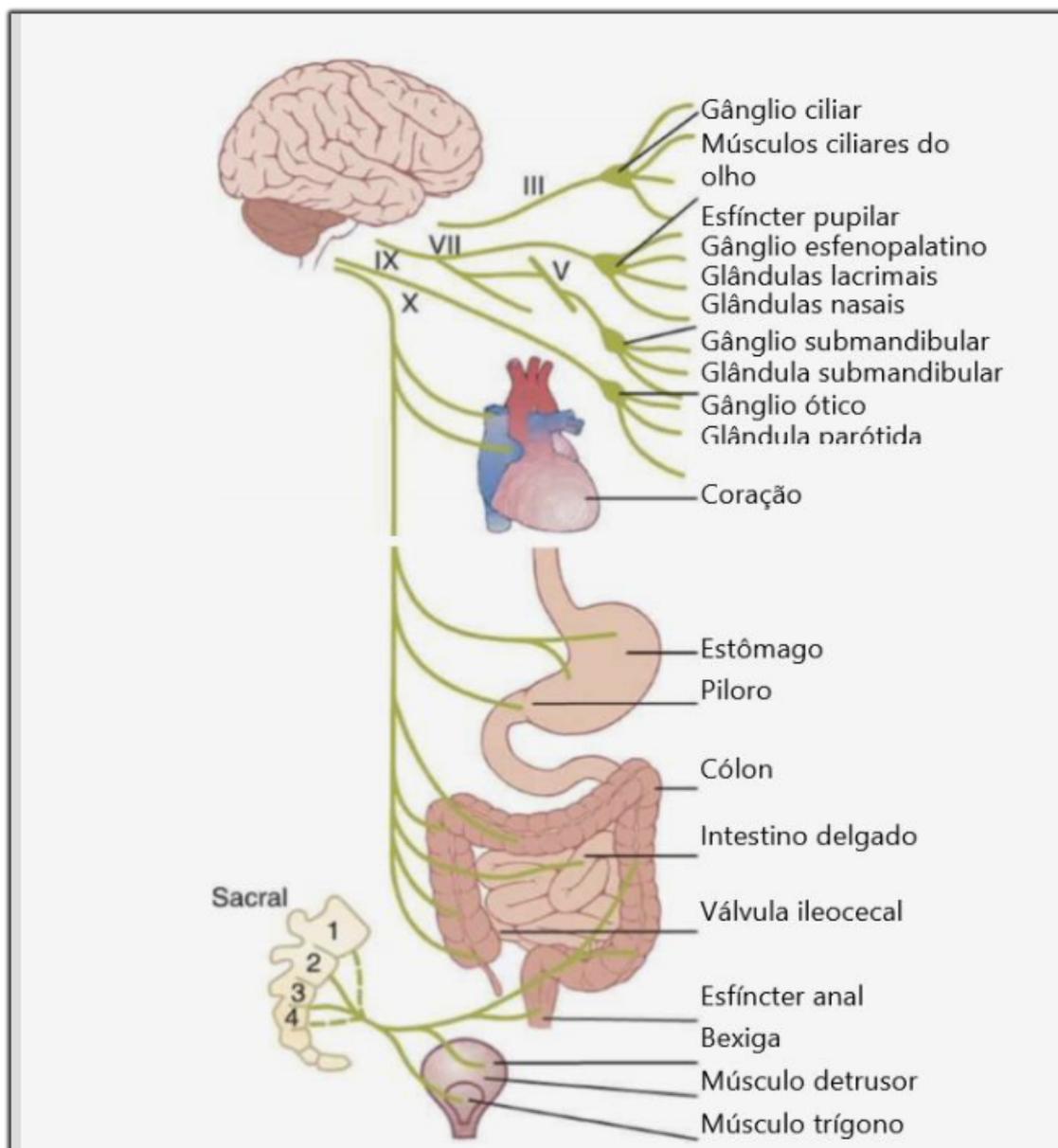


Figura 5 Sistema nervoso parassimpático. Fonte: Hall, J. E. (2017). Guyton e Hall Tratado De Fisiologia Médica, Elsevier Brasil.

As fibras parassimpáticas sacrais, são em sua maioria colinérgicas, distribuídas para o cólon descendente através dos nervos sacrais 2 e 3, que saem do plexo sacral de cada lado da medula espinhal. Tanto os neurônios pré-ganglionares quanto os pós-ganglionares do SNP são formados por fibras colinérgicas na sua maioria, sendo que as fibras pré-ganglionares percorrem todo um trajeto até chegar ao órgão que vão estimular. Em alguns casos, as fibras pós-ganglionares estão localizadas na própria parede dos órgãos que serão inervados. No entanto, existem algumas exceções em relação aos nervos que não seguem essa rota, como é o caso de alguns nervos cranianos parassimpáticos (GUYTON; HALL, 2017).

O sistema nervoso autônomo modula a frequência cardíaca (FC) através das vias simpática e parassimpática, estimulando o nó sinoatrial e, assim, aumentando ou diminuindo a FC (GUYTON; HALL, 2017). A homeostase é necessária para o funcionamento adequado do corpo humano, o que ocorre por meio da modulação neural, pode levar a alterações agudas e crônicas no sistema cardiovascular, assim como a mudanças fisiológicas e patológicas (MOSTARDA, 2009). A inervação do coração é realizada por nervos aferentes e eferentes, sendo que as terminações simpáticas abrangem todo o miocárdio e os nervos parassimpáticos são encontrados no nó sinusal, nó atrioventricular e nó miocárdio atrial. O controle neural depende da FC, sendo influenciado pelo bom funcionamento barorreflexo (MOSTARDA, 2009).

#### 4.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) acontece quando há uma variação nos espaços entre os batimentos do coração, chamados de intervalos RR, que podem ser observados através do eletrocardiograma (CAMBRI, 2008). Essa variação é possível graças à influência de diversos mecanismos fisiológicos que regulam a frequência cardíaca de forma dinâmica e instantânea. Alguns desses mecanismos são a atividade simpática e parassimpática, que são responsáveis por controlar o ritmo sinusal normal do coração.

Dessa forma, pode-se afirmar que a atividade parassimpática está diretamente relacionada com a variabilidade dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (R-R), de modo que quanto maior essa variabilidade, maior será a atividade parassimpática, quanto menor for essa variabilidade, maior será a atividade simpática. A frequência cardíaca tem sido amplamente estudada em diversas situações, tanto em repouso quanto durante o exercício. (MOSTARDA, 2009).

A presença de excesso de gordura corporal, hiperglicemia, hipersinsulinemia, pressão arterial elevada e dislipidemia são fatores associados à diminuição da VFC, bem como à disfunção autonômica cardíaca, doenças crônicas degenerativas, arritmias fatais e eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos saudáveis. Portanto, a VFC é um importante indicador do estado de saúde (CAMBRI, 2008).

Dentre as patologias que a VFC pode ser relacionada tem-se o comportamento pós-infarto agudo do miocárdio no qual o método evidencia que ocorre uma diminuição da variabilidade com maior mortalidade, tendo como vantagem de ser não invasiva, além de ser um recurso metodológico de grande simplicidade e fácil aplicação (CAMBRI, 2008). O equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática atuante no coração possui uma importância clínica e funcional extremamente significativa. Isso pode ser crucial em condições cardiovasculares, o que justifica a avaliação da função autonômica do sistema cardíaco em termos clínicos (FRONCHETTI, 2007).

As terminações parassimpáticas liberam acetilcolina na fenda sináptica, despolarizando o nodo sinoatrial e causando oscilações na duração dos intervalos R-R, o que resulta em variações rítmicas na FC. Já a noradrenalina, liberada pelos terminais simpáticos, produz uma variação rítmica na FC que só pode ser observada em registros de longo prazo, devido à sua velocidade de remoção lenta. A VFC é determinada pela interação entre a modulação rápida e lenta do coração, sendo que as variações na FC são principalmente influenciadas pelas oscilações da atividade parassimpática. Assim, a amplitude da VFC reflete a atividade do nervo vago no coração (REIS, 1998).

O método da VFC permite analisar o controle neural cardíaco em diversos períodos tanto em curtos quanto em longos, além das condições fisiológicas (durante o sono, monitoramento de 24 horas, repouso, exercício físico e bloqueio farmacológico) e patológicas (CAMBRI, 2008).

Os métodos para avaliação da VFC podem ser descritas em duas partes: o primeiro é o cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos

intervalos R-R (domínio do tempo) e o segundo por uma análise espectral de intervalos R-R ordenados (domínio da frequência). Essas análises são realizadas em segmentos curtos - 0,5 a 5 minutos - ou em gravações de eletrocardiograma em períodos curtos ou longos de 24 horas. (MOSTARDA, 2009).

Por meio do registro contínuo do eletrocardiograma, é possível obter índices que permitem determinar a variação da duração dos intervalos entre os batimentos cardíacos, o que permite medir a VFC no domínio do tempo. Existem vários índices indicados para medi-la, que são derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (por exemplo, o histograma R-R). Os intervalos R-R, ou a frequência cardíaca instantânea, são base para os métodos estatísticos utilizados na medição da VFC. (FRONCHETTI, 2007).

Para se calcular a distribuição da densidade de sinais, os intervalos R-R são transformados em um gráfico por meio de métodos geométricos. As medidas do domínio da frequência são obtidas por meio da análise do espectro de potência, que mostra a distribuição da densidade em relação à frequência. De acordo com Mostarda (2009), essa análise permite que a frequência cardíaca (FC) seja decomposta em seus componentes causadores, os quais são apresentados de acordo com a frequência com a qual alteram a FC.

Sendo assim, é possível identificar além da quantidade de variabilidade, as bandas de frequência das oscilações do ritmo cardíaco. Para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de "Fourier" ou "modelo auto regressivo" (REIS, 1998).



## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O referido estudo foi enviado ao conselho de ética em pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (CEP/UFMA) e obteve aprovação sob o parecer de número 1.378.142, correspondendo a um subproduto de um estudo amplo sobre a Influência do histórico familiar de diabetes e sua resposta barorreflexa.

Diante disso, a pesquisa obedeceu aos princípios éticos do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, de Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

### **5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Participaram da pesquisa crianças e adolescentes com idade entre 11 à 18 anos incompletos, de ambos os sexos, regularmente matriculados no ensino fundamental e médio da rede pública de ensino do município de São Luís – MA. Os estudantes que se enquadraram na faixa etária estipulada foram convidados a participar do estudo, e, os que aceitaram, participaram mediante apresentação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelos pais ou responsáveis, autorizando sua participação, assim como o termo de assentimento, devidamente assinado pelos próprios estudantes.

Após a devolução do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) já assinado, assim como o termo de assentimento (TALE), foi realizado o

primeiro encontro com os participantes. Neste encontro, a pesquisadora esclareceu sobre os objetivos, os procedimentos, os possíveis riscos e benefícios da pesquisa.

Após o primeiro encontro, o pesquisador deu início à realização dos procedimentos de coleta de dados. Os participantes foram orientados sobre o tipo de vestimenta (roupas leves) para realização do teste de índice de massa corporal e avaliação antropométrica.

Os procedimentos de coleta de dados foram realizados nos turnos matutino e vespertino, de acordo com os horários disponibilizados pela escola.

Foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta "Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil" de Matsudo (2001), não havendo nenhuma interferência do pesquisador durante a leitura e preenchimento, que pudesse de alguma forma influenciar nas respostas dos participantes.

### **5.3 TIPO DE ESTUDO**

Foi conduzida uma pesquisa de campo de cunho descritivo, quantitativo e transversal. Segundo Gonçalves (2001), esse tipo de estudo tem o objetivo de colher informações diretamente relacionadas à população investigada.

#### **5.4 LOCAL DA PESQUISA**

A pesquisa foi realizada na cidade de São Luís/MA, no período de março à setembro de 2019, em uma escola da rede pública de ensino autorizada pelo diretor do estabelecimento, conforme Termo de Anuência em anexo.

O local foi escolhido por conveniência devido ao acesso facilitado por parte do pesquisador para realização das coletas de dados, e por dispor de espaço adequado para a realização dos procedimentos (avaliações).

#### **5.5 AMOSTRA**

O estudo utilizou uma amostra não-probabilística, onde os participantes foram selecionados por conveniência, levando em consideração sua disponibilidade, e não critérios estatísticos.

No total, 288 estudantes de ambos os sexos, com idades entre 11 e 18 anos incompletos e matriculados na rede pública de ensino do município de São Luís-MA, participaram da pesquisa.

A amostra foi dividida em 4 grupos:

- AA+AT ativ (grupo ativo com maior expressão polimórfica);
- AA+AT sed (grupo sedentário com maior expressão polimórfica);
- TT ativ (grupo ativo com menor expressão polimórfica);
- TT sed (grupo sedentário com menor expressão polimórfica).

## **5.6 PROCEDIMENTOS**

### **5.6.1 Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ versão curta**

Foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta para avaliar o nível de atividade física dos participantes do estudo. Os dados coletados foram convertidos em METs (Metabolic Equivalent of Task) para facilitar a análise. O IPAQ é capaz de avaliar o total de atividade física realizada pelo indivíduo durante a semana anterior e classificá-la como alta (mais de 1500 MET-min/semana), baixa (menos de 600 MET-min/semana) ou sedentária (não realização de atividade física por pelo menos 10 minutos seguidos durante a semana). O ponto de corte utilizado foi o descrito no estudo "Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil" de Matsudo (2001).

### **5.6.2 Avaliação do Índice de Massa Corporal – IMC**

Para determinar a avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), foram utilizados alguns instrumentos específicos de medidas: para a medida do peso corporal, uma balança digital da marca Balmak®, com capacidade para 150 quilogramas e acurácia de 100 gramas. Para medir a estatura fez-se uso de um estadiômetro vertical compacto tipo trena EST 23, com escala milimétrica da marca Sanny®. Para a medição da circunferência utilizou-se uma fita métrica da mesma marca, com precisão de 1 milímetro. O IMC foi calculado pela razão entre o peso corporal (em Kg) e a estatura (em metros) ao quadrado (Kg/m<sup>2</sup>) (ABESO,

2019) e classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Para determinar o Índice de Relação Cintura-Quadril, os perímetros da cintura foram divididos pelo perímetro do quadril, conforme prescrito por Lohman (1988).

### **5.6.3 Coleta de células orais**

Para obtenção da amostra de DNA foram coletadas células epiteliais da mucosa oral com um SWAB em tubo sem meio estéril com haste de plástico de extremidade revestida com algodão estéril, devidamente identificados e lacrados, de uso individual e intransferível. Os SWABS foram acondicionados em caixa de isopor térmico em temperatura de resfriamento (5°C) até o destino de armazenamento. As amostras foram armazenadas em freezer vertical com temperatura controlada (-20°C) no Biobanco de Tumores do Maranhão.

As técnicas de extração de DNA e determinação do polimorfismo do gene rs9939609 (FTO) foram realizadas no laboratório do Biobanco de Tumores do Maranhão.

### **5.6.4 Extração de DNA e PCR**

A extração do DNA genômico foi realizado através de Axyprep™ muisource genomic DNA miniprep Kit (axygen scientific – USA), seguindo as orientações do fabricante. O DNA obtido foi quantificado, sendo posteriormente realizada a ampliação do fragmento de DNA contendo o sítio polimórfico A no gene do FTO e do sítio selvagem T. Por meio da reação em cadeia da polimerase

(PCR) em tempo real, utilizando a sequência de primer. Estes primers foram utilizados com o objetivo de amplificar a sequência de bases para o genótipo TT, genótipo AT e genótipo AA do polimorfismo do gene do FTO. Assim como seus respectivos heterozigotos.

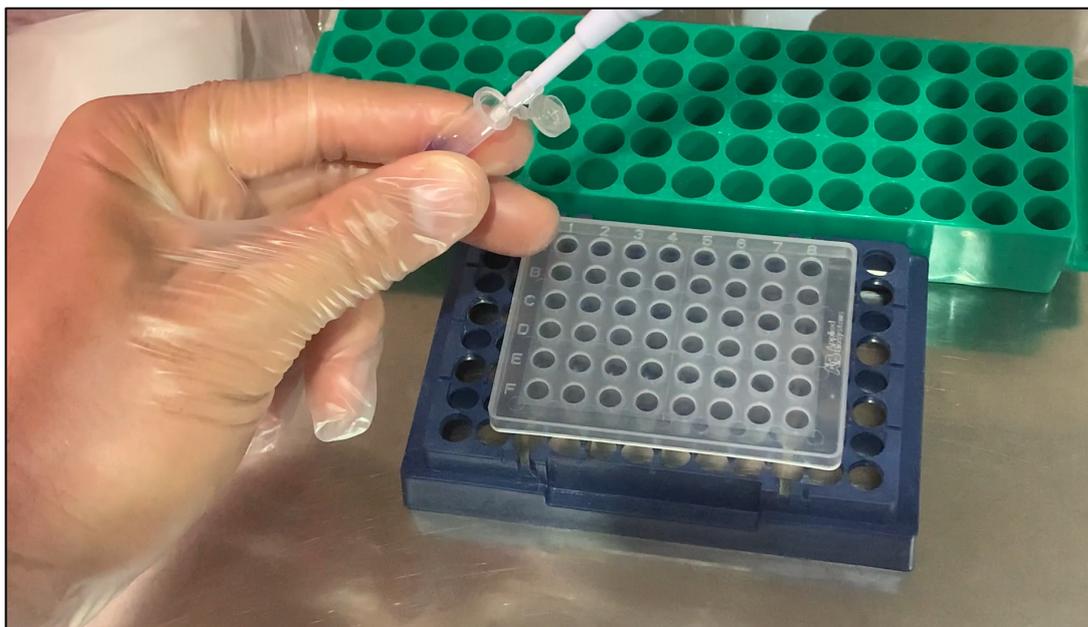


Figura 6 Extração de DNA. Fonte: de autoria própria (2022).

A amplificação do polimorfismo do gene do FTO foi realizada pelo equipamento da Step One, em que todas as sondas foram adquiridas no site da thermofisher. É importante salientar que no caso do polimorfismo do gene do FTO é do tipo SNP (polimorfismo de nucleotídeo único), sendo a sonda Taqman com o seguinte código: C\_30090620\_10.

O protocolo de análise das amostras foi realizado conforme Kim et al (2014). A reação consistiu com um volume final de 10  $\mu$ L, foi utilizado 5  $\mu$ L do GTX, 0,5  $\mu$ L da sonda a 20x, 2,5  $\mu$ L da água ultra-pura e 2,0  $\mu$ L de DNA.

A PCR foi realizada por 2 horas, 46 ciclos de três passos sendo o primeiro 95°C por 20 segundos, segundo 95°C por 3 segundos, o último 60°C por 20 segundos.



Figura 7 Amplificação do polimorfismo do gene FTO. Fonte: De autoria própria (2022).

Esse protocolo foi adotado com o intuito de promover, respectivamente, a desnaturação do DNA (separação das fitas devido ao rompimento das pontes de hidrogênio), o anelamento dos indicadores às fitas simples de DNA e a incorporação dos dNTPs às novas fitas de DNA (Figura 8).

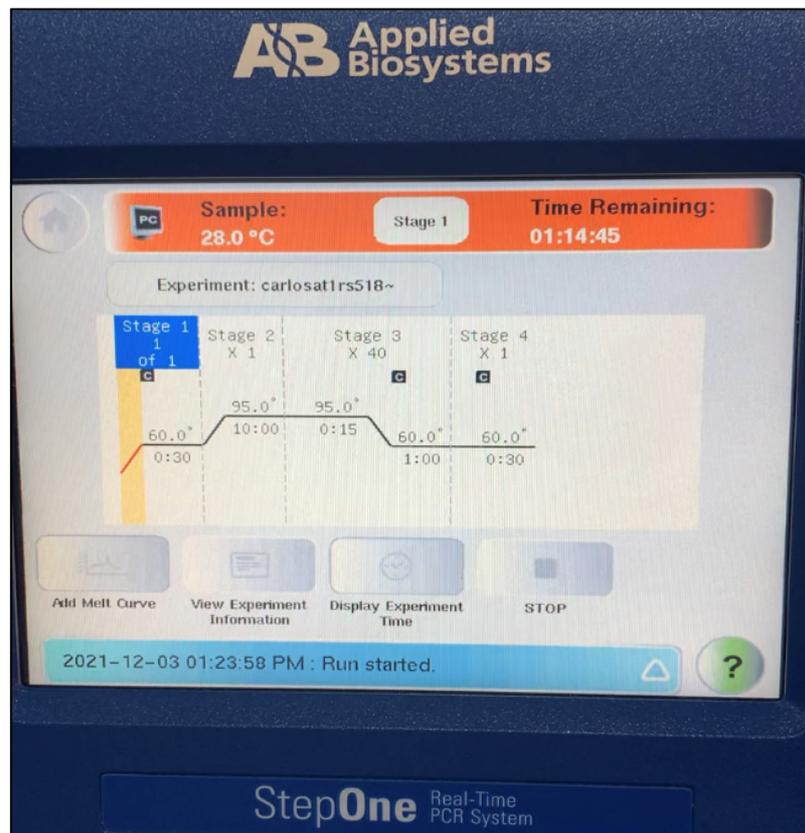


Figura 8 Desnaturação e anelamento do DNA. Fonte: De autoria própria (2022).

#### 5.6.4 Registro da pressão arterial

Para a aferição da pressão arterial (PA), os participantes foram instruídos a não praticar exercícios físicos por um período mínimo de 60 minutos antes do procedimento. Durante a medição, os indivíduos foram posicionados em uma cadeira com encosto, mantendo uma angulação de 90° na coluna lombar, quadril e membros inferiores, em um ambiente calmo e livre de interferências externas. Para assegurar a validade e confiabilidade das medidas, utilizou-se um dispositivo digital automático da marca Omron IntelliSense®, com o manguito cobrindo, no mínimo, 80% da circunferência do braço. A aferição foi realizada em pelo menos três repetições, com um intervalo de um minuto entre cada

medida. Caso fossem verificadas diferenças superiores a quatro mm/Hg entre as medidas, as mesmas foram repetidas até que a diferença alcançasse um valor inferior (SILVA, 2016).

### 5.6.5 Registro da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi registrada com o indivíduo em repouso por um período de 10 minutos, em posição supina e respirando normalmente (frequência respiratória espontânea entre 9 e 22 ciclos respiratórios por minuto). O registro foi realizado utilizando um eletrocardiograma de 12 derivações da Win Cardio 6.1.1 (Figura 9) com o sinal do eletrocardiograma de 600Hz (Micromed Biotecnologia Ltda) (Figura 10).

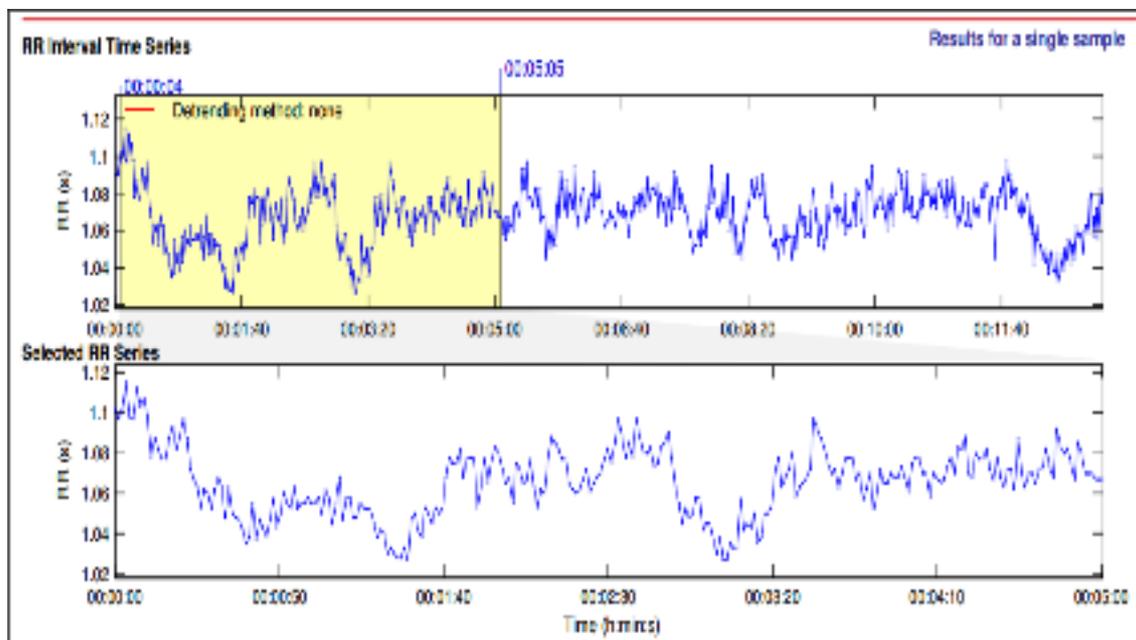


Figura 9 Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.

Os índices foram avaliados usando o software Análise de Kubios VFC, versão 2.0 (Kubios, Finlândia).

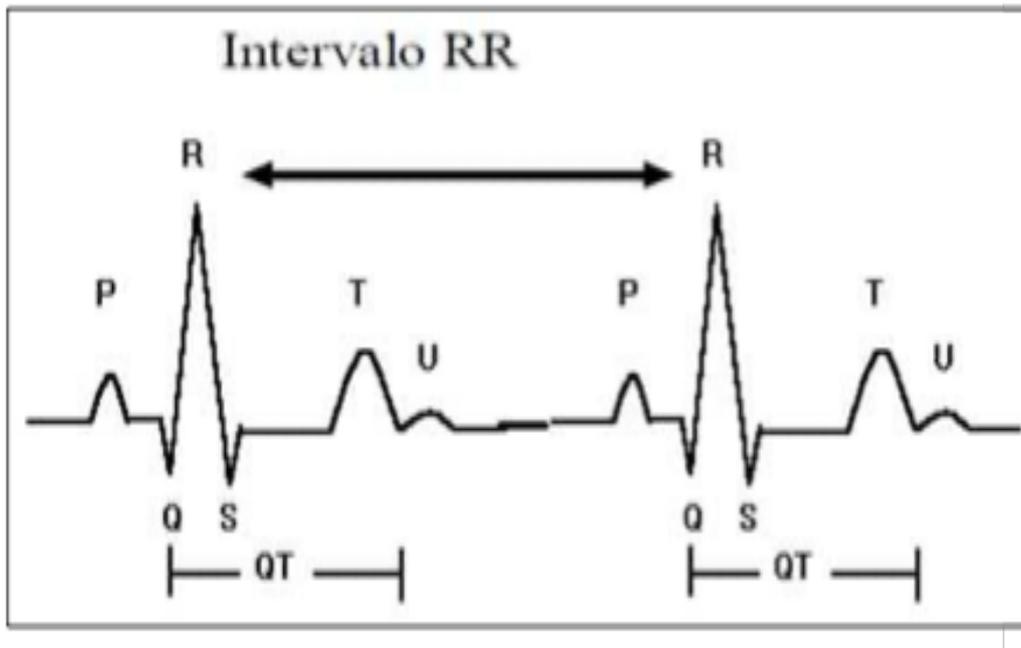


Figura 10 Foto demonstrativa de um intervalo RR.

Fonte: Disponível em: [httpswww.researchgate.netfigureFigura-1-Exemplo-de-intervalo-RR-e-a-respectiva-serie-temporal-utilizada-para-analise-da\\_fig1\\_269673343](httpswww.researchgate.netfigureFigura-1-Exemplo-de-intervalo-RR-e-a-respectiva-serie-temporal-utilizada-para-analise-da_fig1_269673343).

### 5.6.6 Variabilidade no domínio do tempo

Foram obtidas séries temporais de frequência cardíaca (tacogramas) a partir de registros de iRR de 5 minutos. Dois avaliadores qualificados realizaram a filtragem manual, inicialmente por inspeção visual e, em seguida, utilizando o filtro automático do software Kubios HRV® (Kuopio, Finlândia) para a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Além disso, realizou-se uma análise VFC multiparâmetro na série temporal dos iRR, com as medidas de VFC computadas incluindo: o valor médio da série temporal normal a normal (NN) [NN

médio (ms)], o desvio padrão dos intervalos de séries temporais NN (SDNN), a raiz quadrada da média das diferenças quadráticas dos intervalos NN (RMSSD), a variável pNN50, SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento) de análise não linear, SD2 (desvio padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; nu: unidades normalizadas; ms: milissegundos; ms2: milissegundos ao quadrado) de análise não linear e variação total. (Figura 11).

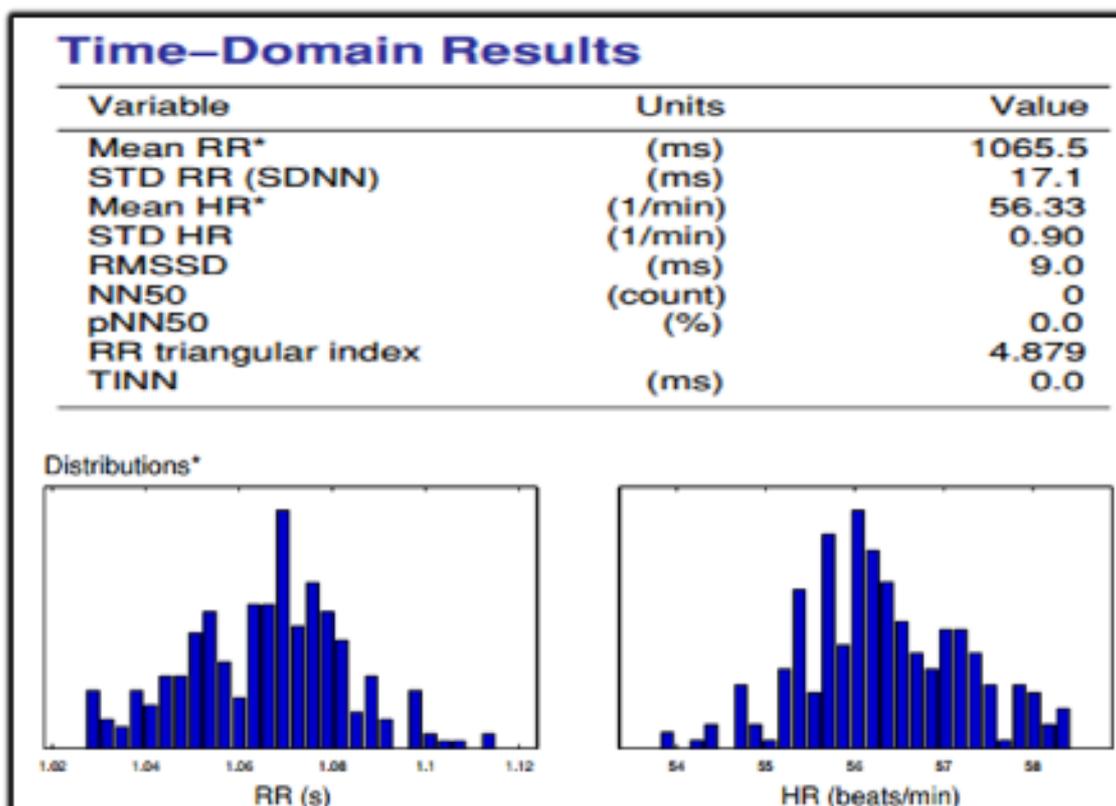


Figura 11 Ilustração da análise no domínio do tempo.

Fonte: Kubios software for HRV/Download Scientific Diagram

### 5.6.7 Variabilidade no domínio da frequência (análise espectral).

Foram realizadas medidas da VFC no domínio da frequência através da rápida transformação de Fourier (FFT). A baixa frequência (BF 0,04-0,15 Hz), e

alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) foram utilizadas para representar as modulações simpática e vagal, respectivamente, e o balanço autonômico (BF / AF) das séries temporais do intervalo RR foi calculado. Antes de analisar os espectros, os dados de batimento a batimento foram convertidos em séries temporais equidistantes por meio de uma técnica, para então aplicar a FFT e realizar a análise. O componente BF foi considerado como um reflexo da modulação simpática e vagal, enquanto o componente AF foi interpretado como o resultado da modulação vagal. Além disso, o componente BF/AF foi proposto como uma medida do equilíbrio simpático-vagal cardíaco. (Figura 12).

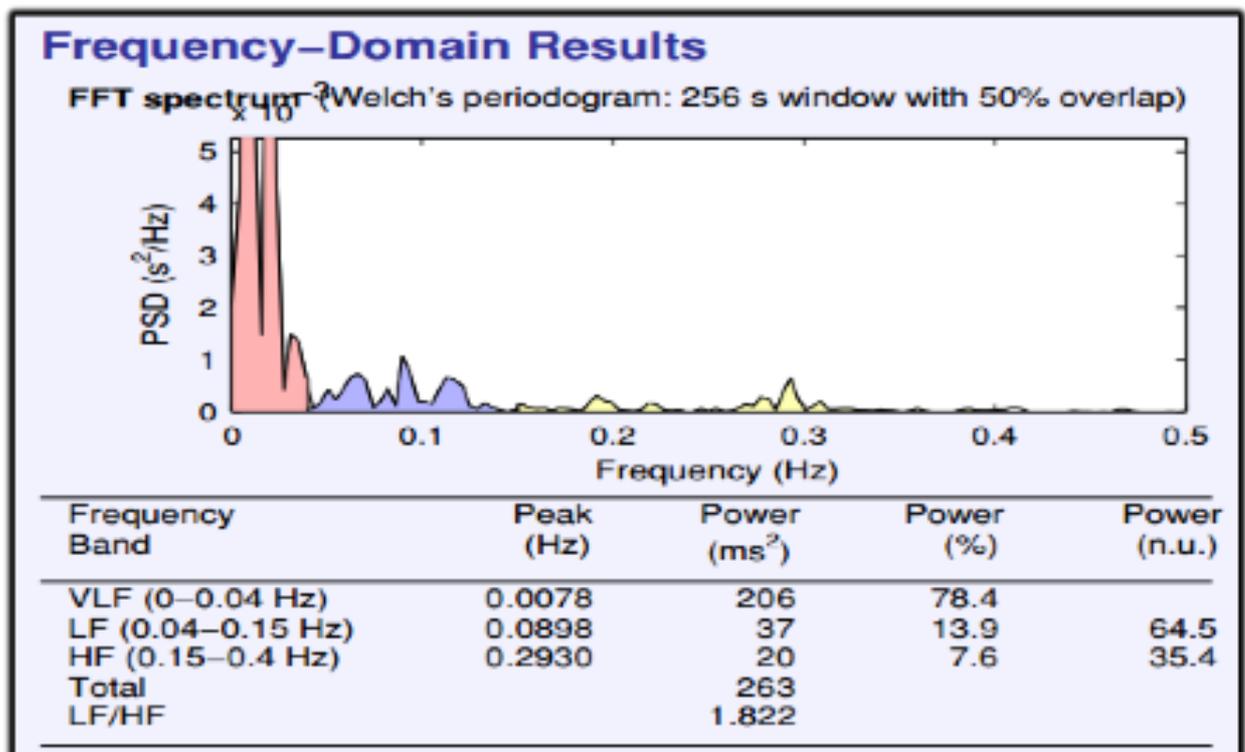


Figura 12 Ilustração da análise no domínio da frequência.

Fonte: Kubios software for HRV/Download Scientific Diagram

## 5.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados foram analisados utilizando o programa JAMOVI. O tratamento estatístico consistiu no teste de Normalidade de Shapiro Wilk, ANOVA de uma via com post-hoc de Tukey. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de p for menor que  $<0.05$ , em um intervalo de confiança de 95%. Além disso, o teste de Qui-Quadrado foi utilizado para análise de distribuição alélica.

## 6 RESULTADOS

O presente estudo foi realizado com a participação de 288 estudantes, com idade de 11 a 18 anos, de ambos os sexos, divididos em grupos distintos (AA+AT e TT) de acordo com o nível de atividade física.

A tabela 1 apresenta dados de quatro grupos divididos por genótipo (AA+AT e TT) e nível de atividade física (ativo ou sedentário). As medidas coletadas incluíram pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), peso, IMC, circunferência da cintura (CC) e IPAQ METs/min/semana (indicador de nível de atividade física).

Tabela 1 Caracterização da amostra (AA+AT e TT) e variáveis antropométricas e hemodinâmicas.

	<b>AA+AT sed</b> <b>n=49</b>	<b>AA+AT ativ</b> <b>n=136</b>	<b>TT sed</b> <b>n=24</b>	<b>TT ativ</b> <b>n=78</b>	<b>p</b>
PAS (mmHg)	114,30 ± 11,57	115,01 ± 12,12	116,41 ± 11,53	111,01 ± 12,28	0,096
PAD (mmHg)	67,59 ± 7,25	67,62 ± 9,09	68,37 ± 6,22	66,66 ± 9,05	0,764
FC	82,90 ± 10,13	79,33 ± 13,47	84,09 ± 14,71	79,59 ± 19,96	0,139
Peso (Kg)	60,02 ± 10,75	56,38 ± 11,25	61,17 ± 9,47	53,50 ± 9,61**	<,001
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	23,44 ± 3,75	22,11 ± 17,85	22,92 ± 3,44	19,71 ± 2,72	<,001
CC (cm)	71,70 ± 7,98	68,97 ± 7,71	73,51 ± 8,55	68,19 ± 6,89**	0,009
METs/min/semana (NAF)	370,16 ± 169,78	2351,11 ± 1558,06*	341,87 ± 152,79	2213,09 ± 1304,11**	<,001

Grupo sedentário com maior expressão polimórfica (AA+AT sed), grupo ativo com maior expressão polimórfica (AA+AT ativ), grupo sedentário com menor expressão polimórfica (TT sed), grupo ativo com menor expressão polimórfica (TT ativ), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), peso, frequência cardíaca (FC), índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e Questionário Internacional de Atividade Física – nível de atividade

física (IPAQ METs/min/semana) . Os valores médios foram apresentados com seus desvios-padrão correspondentes. Os valores de p foram calculados para comparar as diferenças entre os grupos. \* Indica  $p < 0,05$  para AA+AT ativ vs AA+AT sed e \*\* indica  $p < 0,05$  para TT ativ + TT sed. (teste ANOVA one-way, post-hoc de Tukey).

Não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos para as variáveis PAS, PAD e FC. Já para a variável peso, os indivíduos TT sed apresentaram uma diferença significativamente estatística, e um valor médio maior do que todos os outros grupos. Em relação ao IMC não foram encontradas diferenças significativas em nenhum grupo. Já a CC mostrou diferença significativa para o grupo TT sed em comparação ao TT ativ. Para o IPAQ METs/min/semana, os indivíduos sedentários (tanto AA+AT quanto TT) obtiveram diferenças significativas em comparação aos grupos ativos ( $p < 0,001$ ).

Na tabela 2 foi distribuída a frequência Alélica dos alelos A e T e Genotípica dos genótipos AA, AT e TT, em seguida foi aplicada a fórmula do qui - quadrado, para determinar o valor de  $\chi^2 = 0,825$  e GL (grau de liberdade) = 2. confirmando que a população estudada encontrou-se em equilíbrio.

Tabela 2 Frequência Alélica dos alelos A e T e Genotípica dos genótipos AA, AT e TT (%).

Alelo	Frequência	Genótipo	Frequência observada	Frequência esperada
A	0,482	AA (n=41)	0,142	0,232
T	0,518	AT (n=144)	0,500	0,497
		TT (n=103)	0,358	0,271

Teste de qui - quadrado para os alelos e genótipos.

A tabela 3 apresenta os resultados de uma análise de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) divididos em quatro grupos: AA + AT ativ vs AA + AT sed, TT ativ vs TT sed. Os resultados mostraram que não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos para as variáveis de domínio do tempo [RR(ms), RMSSD(ms), SDNN(ms), PNN50(ms)], no entanto, na análise do domínio da frequência foi verificado que o grupo TT ativ apresentou menor modulação simpática em relação ao grupo TTsed, representado pelo componente de BF%, maior modulação parassimpática representada pelo componente de AF%, refletindo em um menor valor no balanço simpato-vagal (BF/AF).

Tabela 3 Variabilidade da frequência cardíaca (domínio do tempo e da frequência).

	<b>AA+AT sed</b> <b>n=49</b>	<b>AA+AT ativ</b> <b>n=136</b>	<b>TT sed</b> <b>n=24</b>	<b>TT ativ</b> <b>n=78</b>	<b>p</b>
RR (ms)	757,61 ± 95,90	803,82 ± 119,41	776,72 ± 91,58	828,17 ± 118,23	0,003
RMSSD (ms)	47,90 ± 28,50	54,31 ± 35,56	50,47 ± 26,86	57,34 ± 30,59	0,335
SDNN (ms)	50,08 ± 18,87	56,12 ± 26,14	48,77 ± 16,38	56,76 ± 20,74	0,089
PNN50 (ms)	23,99 ± 22,18	28,85 ± 21,95	28,92 ± 20,90	32,92 ± 29,86 ±	0,203
Power total (ms <sup>2</sup> )	2643,24 ± 2195,21	3318,89 ± 3632,28	1956,16 ± 1408,40	2808,75 ± 2294,17	0,017
BF (ms <sup>2</sup> )	899,38 ± 908,70	1155,84 ± 1424,52	1125,45 ± 1028,53	1241,74 ± 1121,15	0,291
AF (ms <sup>2</sup> )	1359,81 ± 1656,59	1471,59 ± 2203,87	702,79 ± 483,20	1252,33 ± 1452,85	<,001
BF (%)	0,448 ± 0,181	0,478 ± 0,159*	0,548 ± 0,171	0,510 ± 0,192	<,001
AF (%)	0,552 ± 0,181	0,522 ± 0,159*	0,452 ± 0,171	0,490 ± 0,192	<,001

BF/AF	1,05 ± 0,80	1,17 ± 1,0	1,76 ± 1,68	1,41 ± 1,16	0,082
SD1 (ms)	35,77 ± 22,06	40,27 ± 25,60	36,10 ± 18,90	42,28 ± 21,79	0,324
SD2 (ms)	61,17 ± 20,72	68,98 ± 28,04	61,29 ± 18,05	67,93 ± 20,67	0,103

---

Grupo sedentário com maior expressão polimórfica (AA+AT sed), grupo ativo com maior expressão polimórfica (AA+AT ativ), grupo sedentário com menor expressão polimórfica (TT sed), grupo ativo com menor expressão polimórfica (TT ativ). *RR: (intervalo R-R) é uma medida de variabilidade da frequência cardíaca que se baseia no tempo que decorre entre duas ondas R consecutivas no eletrocardiograma; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, expresso em milissegundos; SDNN: Desvio padrão da média dos intervalos RR normais, expresso em milissegundos; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento; SD2: desvio-padrão a longo prazo dos intervalos R-R contínuos; BF: Componente de baixa frequência; AF: Componente de alta frequência; BF/AF: Razão entre os componentes de baixa e alta frequência. \* Indica  $p < 0,05$  para AA+AT ativ vs AA+AT sed e \*\* indica  $p < 0,05$  para TT ativ + TT sed. (teste ANOVA one-way, post-hoc de Tukey)*

## 7 DISCUSSÃO

Nossos principais achados constataram que a falta de atividade física esteve associada a maior peso, circunferência da cintura e menor nível de atividade física, no grupo TTsed. Já em relação à variabilidade da frequência cardíaca não foram encontradas diferenças estatísticas nos índices de domínio do tempo, no entanto, na análise do domínio da frequência o grupo TT ativ apresentou menor modulação simpática em relação ao grupo TTsed, representado pelo componente de BF%, maior modulação parassimpática representada pelo componente de AF%, refletindo em um menor valor no balanço simpato-vagal (BF/AF).

Os estudos de Sonestedt et al., (2011) e Lappalainen et al., (2012) relataram associação entre a variante rs9939609 do gene FTO e a ingestão alimentar, especialmente alimentos gordurosos. Tais resultados são consistentes para o aumento de peso, afetando o risco de obesidade em indivíduos suscetíveis para a variante do referido polimorfismo. Os nossos dados corroboram com os achados quanto à variável peso, o que foi visto de forma mais evidente no grupo TTsed (<,001).

Já em relação ao nível de atividade física, Jiang et al., (2019) identificaram uma significativa interação entre a variante rs9939609 do gene FTO e o índice de massa corporal (IMC) em adolescentes. Em nossos achados, não foram encontrados efeitos significativos do polimorfismo FTO e sua respectiva variante em relação ao IMC.

É importante salientar que a maioria dos estudos que fazem associação às variantes do gene FTO e obesidade, são estudos realizados em populações

adultas de países europeus e/ou asiáticos, onde as populações são geneticamente mais homogêneas em relação a países latino-americanos, por exemplo. Entretanto, devido a este fator, às vezes os resultados não são os mesmos quando comparados aos estudos europeus e/ou asiáticos. (RAMOS et al., 2004; PEREIRA et al., 2016).

Um estudo conduzido por Sousa et al., (2011) analisou a relação entre o polimorfismo genético rs9939609 no gene FTO e a obesidade, assim como o perfil metabólico de crianças e adolescentes brasileiros obesos. A pesquisa constatou que o polimorfismo genético não tinha qualquer relação com a obesidade, muito menos com o pior perfil metabólico na população estudada. Este resultado sugere que existam outros fatores genéticos e ambientais envolvidos no desenvolvimento da obesidade e do perfil metabólico, em crianças e adolescentes brasileiros.

Este fato pode explicar os valores inferiores encontrados no grupo TT sed em relação às variáveis antropométricas (peso, cintura e nível de atividade física) do nosso estudo, reforçando os achados de Pereira et al., (2016), onde, embora muitas variantes do gene FTO tenham sido associadas à obesidade em populações com ascendência europeia, faz-se necessário investigar os efeitos dessas mesmas variantes em outras etnias. Além disso, a diversidade étnica presente na população brasileira pode ser um fator chave, e que contribui para a falta de associação entre esse polimorfismo genético e a obesidade.

Certas circunstâncias rigorosamente controladas podem indicar que a ação simpática é o principal fator influenciador do espectro de BF, como apontado por Singh et al., (1999). A redução da AF está relacionada a um maior

risco de anormalidades cardiovasculares, uma vez que indica um comprometimento da função autonômica.

Em nosso estudo, encontramos diferenças significativas em relação ao aprimoramento no controle autonômico cardíaco, onde o grupo TT ativo apresentou menor modulação simpática em relação ao grupo TTsed, representado pelo componente de BF%, maior modulação parassimpática representada pelo componente de AF%. Esses resultados entram em consenso com pesquisas anteriores que indicaram a promoção do predomínio parassimpático e a redução da modulação simpática cardíaca, o que ajuda a diminuir o impacto negativo dos fatores de risco na manifestação das doenças cardiovasculares (Fisher e colaboradores, 2015; Kingsley, Figueroa, 2016; Röhling e colaboradores, 2017).

No entanto, no estudo experimental de Carnevali et al., (2014) os resultados indicaram que camundongos com deficiência de FTO (knockout), apresentaram um desequilíbrio autonômico cardíaco, decorrente da diminuição na atividade do sistema nervoso parassimpático e um aumento na atividade do sistema nervoso simpático (aumento da razão BF/AF). Além disso, esses animais apresentaram um remodelamento cardíaco com predisposição a arritmias, com um aumento na expressão de genes relacionados à fibrose e hipertrofia cardíaca. Nossos achados constataram também, um aumento significativo da razão BF/AF, especificamente nos grupos TT ativo e TT sed. Contudo, vale destacar que esses resultados foram obtidos em camundongos, e ainda é preciso investigar se a inativação do gene FTO teria efeitos semelhantes em seres humanos.

No estudo de Palmeira et al., (2017), a associação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a quantidade de atividade física no tempo livre de adolescentes foi investigada. Os resultados indicaram que a prática regular de atividade física no tempo livre estava relacionada a uma melhora na VFC, com um efeito ainda mais benéfico em adolescentes que se mantiveram fisicamente ativos por mais de seis meses. Estes resultados reforçam o efeito positivo que a atividade física pode ter na saúde cardiovascular, independentemente da idade ou condição de saúde. Em nosso estudo, os resultados das variáveis de domínio da frequência (BF % e AF%) indicam impactos negativos para predisposição de doenças cardiovasculares.

Outros estudos apontam para a prática regular de atividade física e a sua associação para a melhoria na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em diferentes grupos etários. O estudo de Soares-Miranda et al., (2014) enfatiza que idosos que se mantêm fisicamente ativos tendem a ter uma regulação autonômica do coração mais equilibrada e saudável, fato que ajuda a reduzir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Já o estudo de Tsai et al., (2011) pontua para atividade física moderada, como forma de melhorar a VFC em adultos com asma, e ajudar a reduzir os sintomas, melhorando a qualidade de vida. Por fim, o estudo de Reland et al., (2004) indica que mulheres mais velhas, fisicamente ativas, tendem a ter uma VFC mais elevada em comparação com aquelas que são sedentárias, o que é benéfico para a saúde cardiovascular. Nossos achados corroboram com estes estudos, enfatizando a melhoria da função autonômica cardíaca, minimizando os riscos de doenças cardiovasculares.

Estas evidências experimentais demonstram que a prática regular de atividade física pode ser uma proposta de ajuda no controle de peso, redução da medida de cintura, mas não influencia diretamente o IMC. Talvez outros fatores genéticos e ambientais possam relacionar o polimorfismo do gene FTO à obesidade, em relação à população estudada. Quanto ao controle autonômico cardiovascular, nossos achados não demonstraram relação significativa para as variáveis do domínio do tempo, no entanto, em relação ao domínio da frequência apresentou um aumento significativo da razão BF/AF. É importante salientar que os resultados obtidos pela pesquisa apresentaram algumas limitações, como tamanho da amostra, haja vista que, um número maior de participantes entre os grupos pode contribuir e auxiliar nos resultados em futuros estudos. Por fim, sugere-se que as próximas pesquisas façam acompanhamento longitudinal dos jovens, e que novos estudos com os mesmos protocolos sejam realizados.

Cabe destacar que até o momento, o nosso estudo é o primeiro a demonstrar possíveis interações entre o nível de atividade física, o polimorfismo gene FTO e a modulação autonômica cardiovascular, o que reforça o desafio em correlacionar nossas descobertas com a literatura científica existente.

## **8 CONCLUSÃO**

A pesquisa demonstrou que o nível de atividade física em estudantes que possuem o polimorfismo do gene FTO afeta a modulação autonômica cardíaca. No entanto, em relação à variável antropométrica de IMC não foi encontrado efeito significativo em relação ao polimorfismo do gene FTO.

## REFERÊNCIAS

[ABESO] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da obesidade**. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 28 maio 2020.

ABDEL-AZIZ, E. A. *et al.* Health related quality of life and psychological problems in Egyptian children with simple obesity in relation to body mass index. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**. v. 15, n. 2, p. 149–154, 2014.

ANZMAN, S.; ROLLINS, B.; BIRCH, L. Parental influence on children's early eating environments and obesity risk: implications for prevention. **Int J Obes**. v. 34, p. 1116–1124, 2010.

BAIRDAIN, S. *et al.* A Single Institution's Overweight Pediatric Population and Their Associated Comorbid Conditions. **ISRN obesity**. v. 20, p. 517-694, 2014

BERENTZEN T. *et al.* Lack of association of fatness-related FTO gene variants with energy expenditure or physical activity. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 93, p. 2904-2908, 2008.

BIENERTOVÁ-VASKŮ, J. *et al.* Genotype x nutrient association of common polymorphisms in obesity-related genes with food preferences and time structure of energy intake. **The British journal of nutrition**. v. 103, n. 3, p. 352-359, 2010.

BOUMAIZA, I. *et al.* Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. **Genet Test Mol Biomarkers**. v. 16, n. 7, p. 726-733, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (vigitel)**. 2016. Disponível em: <<https://bit.ly/2qO5GRO>> Acesso em: 18 de outubro de 2022.

BRUNKWALL, L. *et al.* Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. **Food Nutr Res**. v. 12, n. 57, 2013.

BULBUL, T.; HOQUE, M. Prevalence of childhood obesity and overweight in Bangladesh: findings from a countrywide epidemiological study. **BMC pediatrics**. v. 14, n. 1, p. 86, 2014.

CAMBRI, L. T.; DE OLIVEIRA, F. R.; GEVAERD, M. da S. Modulação autonômica cardíaca em repouso e controle metabólico em diabéticos tipo 2. **HU Rev [Internet]**. v. 34, n. 2, 2008. Disponível em <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/92> 2008.

CARNEVALI, L. *et al.* Signs of cardiac autonomic imbalance and proarrhythmic remodeling in FTO deficient mice. **PLoS One**. v. 9, n. 4, 2014.

CAUCHI, S. *et al.* Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. **Journal of Molecular Medicine**. v.87, n.5, p.537-546, 2009.

CECIL, J. E. *et al.* Anobesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. **N Engl J Med**. v. 359, p. 2558-2566, 2008.

CETATEANU, A.; JONES, A. Understanding the relationship between food environments, deprivation and childhood overweight and obesity: evidence from a cross sectional England-wide study. **Health & place**. v. 27C, p. 68-76, 2014.

DOMBROWSKI, SU; KNITTLE, K; AVENELL, A; ARAÚJO-SOARES, V; SNIEHOTTA, FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **BMJ**, London, v. 348, p. g2646, 2014.

DUCLA SOARES, J. L. **Semiologia Médica: Princípios, Métodos e Interpretação**. 2.ed. Portugal: Editora Lidel, 2017.

FISHER, James P. *et al.* Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. **Comprehensive Physiology**. v. 5, n. 2, p. 475-512, 2015.

FRAYLING, T. M. *et al.* A common variant in the fto gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**. v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

FRONCHETTI, *et al.* Modificações da Variabilidade da Frequência Cardíaca Frente ao Exercício e Treinamento Físico (Changes of heart rate variability during exercise and fitness training). **Revista Mineira de Educação Física**. v. 15, p. 101-129, 2007.

GENECARDS. LEP Gene. 2021b. Disponível em: <<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LEP>>. Acesso em: 26/09/2022.

GONÇALVES, Elisa Pereira. Iniciação à pesquisa científica. Campinas, SP: Editora Alínea, 2001.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2017.

[IBGE] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Brasileiro de 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JAHANGIR, E.; SCHUTTER, A. DE; LAVIE, C. J. The relationship between obesity and coronary artery disease. **The journal of laboratory and clinical medicine**. p. 1–9, 2014.

JIANG, Y. *et al.* Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. **Obesity research & clinical practice**. v. 13, n. 4, p. 352-357, 2019.

JUNG, U. J.; CHOI, M.-S. Obesity and Its Metabolic Complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International journal of molecular sciences**. v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

KINGSLEY, J. Derek; FIGUEROA, Arturo. Acute and Training Effects of Resistance Exercise on Heart Rate Variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**. v. 36, n. 3, p.179-187, 2016.

KLEIN, Carlos Henrique; BLOCH, Katia Vergetti. Estudos Seccionais. In: MEDRONHO, Roberto A. **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p: 125-130.

KUMANYIKA, S. K. *et al.* Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association council on epidemiology and prevention, interdisciplinary committee for prevention (Formerly the Expert Panel on Population and Prevention Science). **Circulation**. v. 118, n. 4, p. 428-464, 2008.

LAPPALAINEN, T. *et al.* Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. **The British journal of nutrition**. v. 108, n. 10, p. 1859-1865, 2012.

LEE *et al.* Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. **Clin Chim Acta**. v. 11, p. 1716-1722, 2010.

LLEWELLYN, C. H. *et al.* Inherited behavioral susceptibility to adiposity in children: a multivariate genetic analysis of appetite and weight in the birth cohort of twins. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 2012.

LOHMAN, T. G., *et al.* Anthropometric Standardization Reference Manual. **Human Kinetics Books**, Champaign, 1988.

LOOS, R. J.; BOUCHARD, C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. **Obes Rev**. v. 9, n. 3, p. 246-250, 2008.

LOOS, R. J.; YEO, G. S. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 51-61, 2014.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 13-27, 2013.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev. Bras. Ativ. Fis. Saúde**, v.6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MEDEIROS *et al.* Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic children: analysis of biomarkers to identify monogenic dyslipidemia. **J. Lipid Res.** v. 55, p. 947-955, 2014.

MILANO, G. E. **Consumo máximo de oxigênio em adolescentes obesos e não-obesos em esteira e bicicleta ergométrica no método convencional e alométrico.** Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008. 89f.

MOSTARDA, Cristiano; SANCHES, Iris Callado; RODRIGUES, Bruno. Hipertensão e Modulação Autonômica no Idoso: papel do exercício físico. **Rev Bras Hipertens.** v. 16, n. 1, p. 55-60, 2009.

MUST, A.; ANDERSON, S. E. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. **International Journal of Obesity.** v. 30, p. 590-594, 2006.

OLSZEWSKI, P. K., *et al.* Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. **BMC Neuroscience**, 2009.

PALMEIRA, Aline Cabral *et al.* Association between leisure time and commuting physical activities with heart rate variability in male adolescents. **Revista Paulista de Pediatria.** v. 35, n. 3, p. 274-281, 2017.

PEREIRA *et al.* Lack of association between genetic polymorphism of FTO AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria.** v. 92, n. 6, p. 521-527, 2016.

PETERLI, R. *et al.* Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Roux-Y-Gastric Bypass for Morbid Obesity-3-Year Outcomes of the Prospective Randomized Swiss Multicenter Bypass Or Sleeve Study (SM-BOSS). **Annals of Surgery.** v. 265, n. 3, p. 466-473, 2017.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

REIS *et al.* Disfunção Parassimpática, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Estimulação Coliúrgica após Infarto Agudo do Miocárdico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 70, 1998.

RELAND, S. *et al.* Does the level of chronic physical activity alter heart rate variability in healthy older women? **Clinical Science.** v. 107, n. 1, p. 29-35, 2004.

RIBAS, S. A.; SILVA, L. C. S. da. Fatores de risco cardiovascular e fatores associados em escolares do Município de Belém, Pará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública.** v. 30, n. 3, p. 577–586, 2014.

RIBEIRO, C. M. **Investigação da atividade do fluoreno, naftaleno nonilfenol e procimidona sobre a adipogênese em cultura de células.** Dissertação. Brasília: Universidade de Brasília, 2015.

RÖHLING, Martin *et al.* Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Function in Diabetes. **Current Diabetes Reports.** v. 17, n. 125, 2017.

SHAWKY, R. M.; SADIK, D. I. Genetics of obesity. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics.** v. 13, n. 1, p. 11–17, 2012.

SILVA, M *et al.* Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. **Arq Bras Cardiol,** v. 88, n. 4, p. 491 - 5, 2007.

SINGH, Jagmeet P. *et al.* Heritability of Heart Rate Variability: the framingham heart study. **Circulation.** v. 99, n. 17, p. 2251-2254, 1999.

SOARES-MIRANDA, L. *et al.* Physical activity and heart rate variability in older adults: the Cardiovascular Health Study. **Circulation.** v. 129, n. 21, p. 2100-2110, 2014.

SONESTEDT, E. *et al.* Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition.** v. 93, n. 4, p. 967-973, 2011.

SOUZA, N. S. *et al.* rs9939609 in the FTO gene is not related to obesity and worst metabolic profile in a cohort of obese Brazilian children and adolescents. **Obesity.** v. 19, p. 231-234, 2011.

STUTZMANN, F. *et al.* Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. **International Journal of Obesity.** v. 33, p. 373-378, 2009.

SWIFT, D. L. *et al.* The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance. **Progress in Cardiovascular Diseases,** v. 56, n. 4, p. 441-447, 2014.

TSAI, Y. S. *et al.* The influence of physical activity level on heart rate variability among asthmatic adults. **Journal of Clinical Nursing.** v. 20, n. 1-2, p. 111-118, 2011.

UUSITUPA, M. Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: evidence from the finnish diabetes prevention study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.** v. 15, n. 3, p. 225–233, 2005.

VIGITEL BRASIL 2019: **vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019. Disponível em:

<<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/28/vigitel-brasil-2019>>. Acesso em: 16/04/ 2023.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Growth reference 5-19 years**. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 20/12/2022.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics**. 2015. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/170250>>. Acesso em: 20/12/2022.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 20/11/2022.

[WHO] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em:<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 15/04/2023.

ZHANG, G. *et al.* Common SNPs in FTO gene are associated with obesity-related anthropometric characteristics in an island population of the Adriatic eastern coast of Croatia. **PLoS One**. v. 5, n. 4, 2010.

## **APÊNDICE**

**APÊNDICE A - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)****INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:****INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E O POLIMORFISMO RS9939609 (GENE FTO), EM RELAÇÃO À MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA DE SÃO LUÍS DO MA.**

Convidamos o(a) senhor(a) pai e/ou mãe ou responsável ao consentimento da participação do seu filho na pesquisa que se destina a identificar a presença do polimorfismo do gene FTO, o nível de atividade física, analisar a composição corporal, pressão arterial e modulação autonômica por meio de um eletrocardiograma.

Este estudo é importante porque ocorre progressivamente uma melhora na assistência com relação à saúde de todos, especialmente na melhora da qualidade de vida dos adolescentes.

Por tanto esse estudo tem como objetivo, fazer uma análise de melhoras físicas, relacionadas ao nível de atividade física em adolescentes. O estudo será feito da seguinte maneira: as amostras serão coletadas na própria área da escola. A avaliação antropométrica, coleta de célula oral, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, registro da pressão arterial batimento a batimento, variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e no domínio da frequência, serão realizadas apenas uma vez no estudo.

**O risco é o possível desconforto durante a coleta de célula oral, por conta de uma pequena raspagem da parte interna da área da boca, feita com swab, contudo será minimizado através da expertise dos pesquisadores ao realizar a coleta.**

**Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a ação conjunta do nível de atividade física e do polimorfismo do gene FTO sobre os parâmetros hemodinâmicos e nadisfunção autonômica nos adolescentes.**

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, seu filho ou filha poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo. Será garantido o sigilo quanto a identificação e das informações obtidas pela participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações, só será feita entre profissionais estudiosos do assunto. O nome do participante não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizado(a) por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que para essas despesas estão garantidos os recursos.

---

Luís Gustavo Rabêlo

---

Pai ou responsável

*Pesquisador responsável*

## **APÊNDICE B-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE EESCLARECIDO (TCLE)**

### **INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:**

#### **INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E O POLIMORFISMO RS9939609 (GENE FTO), EM RELAÇÃO À MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA DE SÃO LUÍS DO MA.**

Convidamos o(a) senhor(a) pai e/ou mãe ou responsável ao consentimento da participação do seu filho na pesquisa que se destina a identificar a presença do polimorfismo do gene FTO, o nível de atividade física, analisar a composição corporal, pressão arterial e modulação autonômica por meio de um eletrocardiograma.

Este estudo é importante porque ocorre progressivamente uma melhora na assistência com relação à saúde de todos, especialmente na melhora da qualidade de vida dos adolescentes.

Por tanto esse estudo tem como objetivo, fazer uma análise de melhoras físicas, relacionadas ao nível de atividade física em adolescentes. O estudo será feito da seguinte maneira: as amostras serão coletadas na própria área da escola. A avaliação antropométrica, coleta de célula oral, composição corporal, avaliação do nível de atividade física, registro da pressão arterial batimento a batimento, variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e no domínio da frequência, serão realizadas apenas uma vez no estudo.

**O risco é o possível desconforto durante a coleta de célula oral, por conta de uma pequena raspagem da parte interna da área da boca, feita com swab, contudo será minimizado através da expertise dos pesquisadores ao realizar a coleta.**

**Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é criar uma melhor compreensão no que diz respeito a ação conjunta do nível de atividade física e do polimorfismo do gene FTO sobre os parâmetros hemodinâmicos e na disfunção autonômica nos adolescentes.**

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, seu filho ou filha poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo. Será garantido o sigilo quanto a identificação e das informações obtidas pela participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações, só será feita entre profissionais estudiosos do assunto. O nome do participante não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizado(a) por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que para essas despesas estão garantidos os recursos.

---

Luís Gustavo Rabêlo

---

Pai ou responsável

*Pesquisador responsável*

**APÊNDICE C - TERMO DE ANUÊNCIA DOS PESQUISADORES MEMBROS DA EQUIPE**

O projeto de pesquisa " INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E O POLIMORFISMO RS9939609 (GENE FTO), EM RELAÇÃO À MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA DE SÃO LUÍS DO MA.”

do candidato Luís Gustavo Dias Rabêlo ao EDITAL PPPGI N° 18/2021, já está aprovado pelo comitê de Ética da UFMA, será realizado no LACORE (Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício), com seus respectivos membros e sob a responsabilidade do Prof. Dr.Cristiano Teixeira Mostarda

São Luís 09 de setembro de 2021.

---

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda(LACORE)

## APÊNDICE D - TERMO DE ANUÊNCIA DO LOCAL DA PESQUISA

O projeto de pesquisa "INFLUÊNCIA DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E O POLIMORFISMO RS9939609 (GENE FTO), EM RELAÇÃO À MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM ESTUDANTES DE UMA ESCOLA PÚBLICA DE SÃO LUÍS DO MA."

do candidato Luís Gustavo Dias Rabêlo ao EDITAL PPPGI N° 18/2021, já está aprovado pelo comitê de Ética da UFMA, será realizado no LACORE (Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício), sob a responsabilidade do Prof. Dr.Cristiano Teixeira Mostarda.

São Luís 09 de setembro de 2021.

---

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda(LACORE)

## **ANEXOS**

**ANEXO A – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA  
(VERSÃO CURTA)**



**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –  
VERSÃO CURTA -**

Nome: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

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

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

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -  
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL  
Tel-Fax: – 011-42288880 ou 42288843. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br  
Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.Ipaq.kl.se

**moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)**