



Universidade Federal Do Maranhão
Centro De Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

EMIR NUNES PIAULINO

**INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE FTO E DO HISTÓRICO
FAMILIAR DE DIABETES SOBRE O SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES**

São Luis - MA

2025

EMIR NUNES PIAUILINO

**INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE DO FTO E DO
HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES SOBRE O SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Rachel Melo Ribeiro

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Alves Dias Filho

São Luis - MA

2025

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

Nunes Piauilino, Emir.

INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE DO FTO E DO
HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES SOBRE O SISTEMA NERVOSO
AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES / Emir Nunes Piauilino. - 2025.
65 p.

Coorientador(a) 1: Dr. Carlos Alberto Alves Dias Filho.
Orientador(a): Rachel Melo Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Sistema Nervoso Autônomo. 2. Polimorfismo do Gene
Fto. 3. Disautonomias Cardiovasculares. 4. Diabetes
Mellitus. 5. Variabilidade de Frequência Cardíaca. I.
Dias Filho, Dr. Carlos Alberto Alves. II. Ribeiro, Rachel
Melo. III. Título.

EMIR NUNES PIAUILINO

**INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE DO FTO E DO
HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES SOBRE O SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 10/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Rachel Melo Ribeiro (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Carlos Alberto Alves Dias Filho (Co-orientador)
ITPAC - SANTA INÊS-MA

Prof. Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa
Examinador I - Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Paulo Vítor Soeiro Pereira
Examinador II - Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Thiago Teixeira Mendes
Examinador III – Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Firmino José Vieira Barbosa
I SUPLENTE – Universidade Estadual do Piauí – UESPI

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que amam a Ciência e veem nela o único caminho para melhoria da vida e evolução moral e ética do ser humano!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a minha família e amigos, que são meu suporte diário para todos os meus sonhos e metas, além de serem o motivo de eu querer ir sempre mais além. Agradeço a meus colegas professores que desde o início da minha vida estudantil serviram de inspiração e modelo para o tipo de profissional que eu gostaria de ser. Agradeço aos meus orientadores, Dra Rachel e Dr Carlos pela confiança e ajuda para conseguir ingressar, permanecer e concluir o mestrado! Sem dúvida alguma, este trabalho não existiria sem o apoio de vocês. Agradeço a todos os professores avaliadores desde o período de seleção até a conclusão do mestrado. Com vocês aprendi a importância de se saber fazer uma boa avaliação de um trabalho científico, principalmente numa época em que informações se espalham de maneira tão rápida e descontrolada. Agradeço àqueles meus colegas da turma que tanto me ajudaram a trilhar esse caminho tão árduo e tão cheio de percalços, em especial às minhas colegas Alice e Luna, que se apresentaram como verdadeiras líderes, sempre dispostas a ajudar a todos. E finalmente, agradeço a todos aqueles que compõem a comunidade científica da UFMA e de todas as universidades e faculdades brasileiras que verdadeiramente se preocupam em contribuir cientificamente de forma significativa para a sociedade, gerando novos cientistas de alto padrão, livres de ideologias pessoais, preconceitos, partidarismo político ou de qualquer tipo, focando seus estudos e esforços na melhoria da vida de todos.

RESUMO

Doenças metabólicas como a Diabetes mellitus (DM) e obesidade estão associadas a alterações que levam a danos nos mais diferentes sistemas orgânicos, incluindo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e cardiovascular. A literatura associa o desenvolvimento das doenças metabólicas a fatores genéticos, sendo descritos diferentes genes envolvidos, como é o caso do gene *FTO*, o qual apresenta polimorfismos relacionados a tais patologias e suas complicações. A maioria destas complicações só é diagnosticada tardiamente, quando o dano já está instalado. Acredita-se que alterações em diversos parâmetros fisiológicos podem ser percebidas precocemente em pacientes com polimorfismo do gene *FTO*, mesmo que ainda não haja alterações laboratoriais detectáveis. Assim, o presente estudo propôs-se a avaliar a presença do gene *FTO* mutante e alterações precoces em adolescentes com histórico familiar de DM, bem como a determinação da influência desse gene sobre distúrbios autonômicos e funções cardiovasculares. Para tanto, foram incluídos 115 adolescentes não diabéticos, mas com histórico familiar de DM, que foram divididos em 3 grupos de acordo com os genótipos relativos ao gene *FTO*. Estes foram submetidos a teste genético para determinação genotípica e então comparados os resultados entre os grupos AA, AT e TT, além de dosagem glicêmica, medidas antropométricas e análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca obtida através do Eletrocardiograma. Para os resultados obtidos, não foram percebidas alterações antropométricas ou laboratoriais entre os grupos e nem diferenças significativas entre indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. Entretanto, nas avaliações eletrocardiográficas constatou-se disfunções autonômicas nos grupos portadores do gene mutante A, em especial nos índices relacionados a variabilidade de frequência cardíaca (VFC), que representa um importante mecanismo adaptativo orgânico. Ao avaliar os parâmetros média RR e SDNN, percebeu-se que os portadores do alelo mutante, principalmente em homozigose, tiveram índices de VFC reduzidos quando comparados aos outros genótipos. Ficou evidenciado também que portadores do polimorfismo do gene *FTO* apresentam maior ativação simpática e menor atividade parassimpática na modulação da atividade cardíaca. Esta conclusão foi baseada na avaliação do índice de qualidade do sono, que foi significativamente pior nos indivíduos que tinham o gene mutante; no índice de estresse cardíaco, que foi mais elevado nos portadores da mutação; e na avaliação dos parâmetros cardíacos SD1, SD2, RMSSD, LF e HF, todos estes evidenciando a maior atividade simpática e menor atividade parassimpática. Estes resultados sugerem que tal polimorfismo esteja relacionado a alterações diretas no funcionamento do SNA que conseqüentemente levam a alterações autonômicas cardiovasculares. Em conjunto, estes resultados contribuem para validar a determinação do gene *FTO* como biomarcador relevante na detecção precoce de possíveis complicações decorrentes de algumas doenças crônicas em indivíduos com histórico familiar de diabetes, podendo ser útil como ferramenta relevante de predição de saúde cardiovascular e metabólica.

Palavras chave: Sistema Nervoso Autônomo; Polimorfismo do gene *FTO*; Diabetes mellitus; Disautonomias cardiovasculares; Variabilidade de Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Metabolic diseases, such as diabetes mellitus (DM) and obesity, are associated with changes that can damage various organ systems, including the autonomic nervous system (ANS) and cardiovascular system. The literature links the development of metabolic diseases to genetic factors, with different genes identified as involvement, including the FTO gene, which has polymorphisms associated with these pathologies and their complications. Most complications are diagnosed late, once the damage has already occurred. It is believed that changes in several physiological parameters can be detected early in patients with FTO gene polymorphism, even in the absence of detectable laboratory changes. Thus, this study aimed to evaluate the presence of the mutant FTO gene and early changes in adolescents with a family history of DM, as well as to assess the gene's influence on autonomic disorders and cardiovascular functions. For this purpose, 115 non-diabetic adolescents with a family history of DM were included and divided into three groups based on genotypes related to the FTO gene. These individuals underwent genetic testing for genotypic determination, followed by a comparison of results between the AA, AT, and TT groups, alongside assessments of blood glucose levels, anthropometric measurements, and Heart Rate Variability analysis obtained through electrocardiograms. The results showed no anthropometric or laboratory changes between the groups, nor significant differences between males and females. However, electrocardiographic evaluations revealed autonomic dysfunction in groups carrying the mutant gene A, particularly in indices related to heart rate variability (HRV), which is an important organic adaptive mechanism. Evaluating the mean RR and SDNN parameters indicated that carriers of the mutant allele, especially in homozygosity, exhibited reduced HRV indices compared to the other genotypes. Furthermore, carriers of the FTO gene polymorphism demonstrated increased sympathetic activation and decreased parasympathetic activity in cardiac modulation. This conclusion was based on sleep quality index evaluations, which were significantly worse in individuals with the mutant gene; the cardiac stress index, which was higher in those with the mutation; and assessments of cardiac parameters SD1, SD2, RMSSD, LF, and HF, all indicating greater sympathetic activity and lower parasympathetic activity. These results suggest that this polymorphism is linked to direct changes in the ANS functioning, which in turn leads to cardiovascular autonomic changes. Collectively, these findings support the identification of the FTO gene as a relevant biomarker for the early detection of potential complications stemming from chronic diseases in individuals with a family history of diabetes, serving as a valuable tool for predicting cardiovascular and metabolic health.

Keywords: Autonomic Nervous System; FTO gene polymorphism; Diabetes mellitus; Cardiovascular dysautonomias; Heart rate variability

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - Aptidão cardiorrespiratória

FC – Frequência cardíaca

FRC – Fatores de risco cardiovascular

FTO - Fat Mass and Obesity Associated (Associado a Obesidade e Massa Gorda)

DM – Diabetes mellitus

IMC – Índice de massa corpórea

HF - Componente de alta frequência

LF - Componente de baixa frequência

LF/HF - Relação entre baixa e alta frequência

NAC - Neuropatia Autonômica Cardíaca

PA – Pressão arterial

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

pNN50 - Porcentagem de intervalos R-R com diferença de duração maior que 50 ms

RA – Rigidez arterial

RMSSD - Raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais

SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos R-R normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms

SDNN – Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais gravados num intervalo de tempo

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNP – Single Nucleotide Polimorfism (polimorfismo de nucleotídeo único)

SNPa – Sistema nervoso parassimpático

SNS– Sistema nervoso simpático

ULF - Componente de ultra baixa frequência

VLF - Componente de muito baixa frequência

VFC - Variabilidade da frequência cardíaca

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Cariograma do gene FTO no cromossomo 16	16
Figura 2 Polimorfismo de base única (SNP)	17
Figura 3 Influencia do gene FTO no consumo calórico	17
Figura 4 Disautonomia na hipertensão (HAS) e no diabetes (DM)	22
Figura 5: Eletrocardiograma com seus Segmentos e Intervalos	24
Figura 6: Imagem representativa do gráfico geométrico dos intervalos R-R	26
Figura 7: Análise espectral da VFC no domínio frequência	27
Figura 8: Plotagem de Poincaré	28
Figura 9: Extração de DNA	34
Figura 10: Amplificação do polimorfismo do gene FTO	35
Figura 11: Resultado glicêmico nos genótipos analisados.....	40

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Polimorfismos do gene FTO e seus genótipos	18
Quadro 2 Índices lineares da VFC, significado e componentes	29
Tabela 1: Distribuição por sexo nos grupos da pesquisa	39
Tabela 2: Resultados das variáveis analisadas nos diferentes grupos	39
Tabela 3: Caracterização da qualidade de sono nos diferentes genótipos	40
Tabela 4: Modulação autonômica cardíaca nos grupos avaliados	41

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	14
	2.1 A Diabetes Mellitus	14
	2.2 O Polimorfismo do Gene FTO	16
	2.3 As complicações dos distúrbios metabólicos	19
	2.4 Fisiologia do SNA e sua atuação no Sistema Cardiovascular	21
	2.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca	22
	2.4.1.1 Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca	24
	2.4.2 Influência dos distúrbios metabólicos sobre a VFC	29
3.	OBJETIVOS.....	31
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	32
	4.1 Tipo de estudo e amostra.....	32
	4.2 Critérios de inclusão e exclusão	33
	4.3 Avaliação clínica	33
	4.4 Extração de DNA	33
	4.5 Realização de PCR tempo real e determinação do genótipo	34
	4.6 Avaliação glicêmica	35
	4.7 Avaliação antropométrica.....	35
	4.8 Avaliação da pressão arterial.....	36
	4.9 Variabilidade no domínio do tempo	36
	4.10 Variabilidade no domínio da frequência (Análise Espectral).....	36
	4.11 Avaliação de índices não lineares	37
	4.12 Avaliação do estresse cardiovascular	37
	4.13 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP)	37
	4.14 Procedimentos após a realização da pesquisa	38
	4.15 Análise estatística	38
5	RESULTADOS	38
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO	46
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	47

1. INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) desempenha um papel crucial na regulação dos processos fisiológicos, tanto em condições normais quanto patológicas. O termo "homeostase", cunhado por Walter Cannon na década de 1920, refere-se à capacidade do corpo de manter um equilíbrio interno estável por meio de sistemas antagônicos (e por vezes complementares) - o simpático e o parassimpático (Bennett *et al.*, 2020). O SNA regula funções neurovegetativas de maneira automática e involuntária, incluindo controle da pressão arterial, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal e outras funções vitais (Gibbons, 2019).

Quando disautonomias ocorrem, isto é, falhas nesses mecanismos regulatórios, haverá efeitos negativos na saúde. Estas falhas podem ser temporárias ou crônicas, como ocorrem em doenças neurodegenerativas (Esposito *et al.*, 2020; Lancelot *et al.*, 2021). O estudo da fisiopatologia das disfunções autonômicas teve início com pesquisas de Bradbury e Eggleston na década de 1920, que identificaram causas neurogênicas para a hipotensão postural (Bradbury; Eggleston, 1925; De Angelis *et al.*, 2020).

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido descritos nas alterações do SNA. Eles podem variar dependendo das etiologias específicas, como na diabetes, na amiloidose ou outros distúrbios metabólicos relacionados a alterações genéticas. Suas disfunções podem determinar diversas manifestações clínicas, algumas debilitantes e graves. As patologias que comprometem o SNA além de determinar sintomatologia, podem aumentar os riscos de síncope, quedas e de maior mortalidade cardiovascular (Rocha *et al.*, 2021).

Neste contexto, uma das disfunções autonômicas mais importantes é a cardiovascular, caracterizada pelo desequilíbrio nas atividades do sistema nervoso simpático, e parassimpático e pelo funcionamento anormal dos mecanismos de regulação reflexa da função cardiovascular controlados pelos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares (Masson & Michelini, 2014). Lesões nas fibras nervosas do SNA que inervam o coração e vasos sanguíneos causam mudanças na frequência cardíaca e na fisiologia vascular (disautonomias cardiovasculares), que são importantes causas de mortalidade (Olsson *et al.*, 2019; Farrell *et al.*, 2020). Com isso, o paciente fica mais suscetível a apresentar doenças como a insuficiência cardíaca, hipertensão e acidente vascular cerebral (Espinoza; Boychuk, 2020).

Adicionalmente, é importante destacar que a Diabetes Melitus (DM) é a principal causadora da disfunção autonômica primária, um tipo de disautonomia. Ela promove lesões

micro e macrovasculares e que levam a disfunções e insuficiências em diferentes órgãos, incluindo o Sistema Nervoso (BEM AF, *et al*, 2006; DUARTE, *et al*, 2024). O agravamento da doença leva ao aparecimento da neuropatia diabética, ocasionada por lesões diretas aos neurônios do SNPa, havendo danos aos axônios mielinizados, tanto do SN Simpático quanto parassimpático. Estudos evidenciaram que modificações patológicas nos nervos autonômicos de diabéticos estão relacionadas a estágios avançados de neuropatia periférica, levando a disfunções inclusive a nível cardíaco e vascular (Goldberger *et al.*, 2019).

Outras etiologias também estão relacionadas ao aparecimento de disautonomias, como doenças neuroendócrinas como tireoidopatias, doenças genéticas como amiloidose e doenças metabólicas como a obesidade (Rocha *et al*, 2021). Mutações em genes específicos que estão relacionados ao metabolismo também podem provocar alterações na homeostase corporal e conseqüentemente levar a disautonomias (Chae *et al.*, 2017). São descritos na literatura, por exemplo, diferentes polimorfismos genéticos que estariam associados à obesidade, como os polimorfismos de base única (SNP's) do gene *FTO - Fat Mass and Obesity Associated* (Massa Gorda e Obesidade Associadas). Estes estão relacionados a processos de alteração metabólica e conseqüentemente tem uma relação direta com o estado de obesidade, dislipidemias, DM e outras patologias (Phani *et al*, 2016).

Em virtude das diferentes manifestações clínicas e da pouca familiaridade dos profissionais, a disautonomia costuma ser frequentemente subdiagnosticada, sendo reconhecidas em etapas mais avançadas, com sintomas já debilitantes, incapacitantes e com pior prognóstico (Raff *et al.*, 2020; Rocha, *et al*, 2021). Acredita-se que alterações autonômicas sutis nos parâmetros cardiovasculares, neurológicos e bioquímicos podem ser percebidas precocemente em pacientes com suscetibilidade à DM e naqueles que apresentam polimorfismo do gene *FTO*. Estas incluem parâmetros antropométricos, como a frequência cardíaca, pressão arterial, padrão de sono e padrões eletrocardiográficos. Essas alterações podem fornecer um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde (Vanderlei *et al.*, 2009).

Sendo assim, buscamos evidenciar se indivíduos que apresentam polimorfismos no gene *FTO* e histórico familiar de DM, podem apresentar alterações autonômicas cardíacas precocemente, mesmo aqueles que ainda não apresentam a patologia, ou mesmo sintomatologia ou alterações metabólicas ou bioquímicas de triagem para DM. Padrões eletrocardiográficos, como a variabilidade da frequência cardíaca foram utilizados como ferramenta para demonstrar estas alterações autonômicas nos indivíduos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus é composta por um espectro de condições em sua maioria protagonizada por um único critério de diagnóstico, a hiperglicemia, a via final comum para a qual convergem distúrbios metabólicos díspares. Possui várias classificações: a DM tipo 1, ou DM1, (autoimune de início precoce), tipo 2 (não autoimune de início tardio), a diabetes gestacional, diabetes monogênica (como o diabetes MODY ou diabetes neonatal) e possivelmente uma forma autoimune de início tardio (diabetes autoimune latente no adulto ou LADA). A DM tipo 2, ou DM2, é o subtipo predominante, com 90 a 95% dos casos (Cole; Florez, 2020). No Brasil, a prevalência dessa doença em 2021 foi de 8,8% entre adultos. O Maranhão possui uma acentuada prevalência de DM, tendo 67946 casos registrados entre 2010 e 2018 (VIEIRA et al., 2022).

A DM2 é uma condição clínica de caráter crônico caracterizada por hiperglicemia decorrente da resistência à insulina ou da deficiência relativa na produção desse hormônio. Essa patologia é frequentemente associada a diversas complicações, que podem ser agudas ou crônicas, normalmente relacionadas a lesões micro ou macrovasculares e afetam os diversos sistemas corporais, destacando-se os sistemas cardiovascular e nervoso, os quais podem apresentar disfunções decorrentes da progressão da doença (Artasensi *et al.*, 2020). Acomete principalmente a população com mais de 40 anos. O sexo masculino é o mais acometido, possivelmente pelo alto número de fatores de risco frequentemente associados aos homens, tais como a obesidade, alta ingestão calórica, sedentarismo, tabagismo e alcoolismo. As mulheres também possuem elevada prevalência da doença, sendo que em 2017, dos 425 milhões de casos de DM2, 221 milhões eram do sexo masculino e 204 milhões do sexo feminino (Oliveira *et al.*, 2023).

Entre os adolescentes, a DM2 era considerada uma patologia rara até 30 anos atrás. Contudo, desde o início deste século, países começaram a relatar um aumento crescente da doença em jovens, após um aumento na prevalência e no grau de obesidade pediátrica, levando hipóteses de que esses fatores estariam relacionados. (Serbis *et al.*, 2021).

Os pacientes com DM2 apresentam fatores de risco genéticos e ambientais que contribuem para o desenvolvimento da doença. Conforme Da Silva *et al.* (2020), o sobrepeso e a obesidade, geralmente associadas à inatividade física e dieta inadequada são os principais contribuintes para o desenvolvimento da doença, já que aumentam a resistência insulínica.

O histórico familiar de diabetes também é um fator de risco para a doença, em que obesidade materna e o diabetes mellitus gestacional (DMG) aumentam o risco de obesidade e DM2 na prole, sendo demonstrado que o aumento da gordura visceral leva à resistência seletiva à insulina em crianças e adolescentes. O peso ao nascer, o rápido ganho de peso pós-natal e tipo de acúmulo de gordura corporal após o nascimento também contribuem para o desenvolvimento de DM2 mais tarde na vida (Valaiyapathi *et al.*, 2020).

O componente genético é uma importante variável no acometimento pela doença. O filho de um pai com DM2 tem um risco quase 3,5 vezes maior de desenvolver a doença, quando comparado com um adolescente sem histórico familiar de DM2. Caso ambos os pais sejam afetados, esse risco aumenta para 6 vezes. Como outros fatores relevantes, a puberdade também é um agente importante, pois há um aumento fisiológico da resistência à insulina na adolescência (40% dos casos de DM2 são diagnosticados em jovens entre 10 e 14 anos de idade e os restantes 60% entre 15 e 19 anos de idade) (Serbis *et al.*, 2021).

Múltiplos genes potencializam a predisposição genética, com risco elevado de DM2 em parentes próximos de um indivíduo afetado. Nesse sentido, De Godoy Marques *et al.*, (2021), descreveu possíveis genes relacionados ao desenvolvimento da DM2, como as variantes do GATA4 (relacionado ao desenvolvimento pancreático), o polimorfismo rs11556218 do gene da IL-16 e os polimorfismos de genes de citocinas IL-6 e IL-10 (os quais se relacionam com o aumento da resistência à insulina), e o gene do fator de transcrição 7-like 2 (TCF7L2), relacionado a alterações no metabolismo lipídico.

Alguns genes específicos ao sofrerem mutações são mais propícios a levarem ao desenvolvimento da DM2. Genes envolvidos na produção de glicose, função das células β , sensibilidade à insulina, desenvolvimento do pâncreas e diabetes monogênico estão entre eles, dos quais podemos citar: *CF7L2*, *PPARG*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *MC4R*, *GIPR*, *GCKR*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *KCNQ1*, *GLIS3*, *NOTCH2*, *WFS1*, *IGFBP2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A*, *CF7L2*, *CDKAL1*, *JAZF1* e o *FTO*. Embora a maioria deles possuam um risco independente (incompleto) em causar DM2, eles podem ser modulados na presença de fatores secundários ambientais não genéticos - como rapidez e o grau de ganho de peso, o consumo de alimentos com alto teor calórico, ricos em gordura, ricos em carboidratos e ricos em proteínas, inatividade física e certos medicamentos indutores de diabetes que são aditivos à suscetibilidade genética (interação gene-ambiente) -, aumentando a expressão fenotípica da DM2 (Valaiyapathi *et al.*, 2020).

2.2 O Polimorfismo do Gene FTO

Os estudos Genome-Wide Association Sequence (GWAS) identificaram mais de 65 variantes genéticas que aumentam o risco de desenvolver distúrbios metabólicos, em que a maioria é Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) (Valaiyapathi *et al.*, 2020). Os SNPs são mutações em que ocorre a troca de um único nucleotídeo numa determinada sequência de DNA, como representado na Figura 1. Eles são o tipo mais comum de alteração e variação de sequências naturais, sendo encontrados em alta densidade nos genomas, acreditando-se que sejam uma importante fonte genética de variação fenotípica dentro de uma espécie, bem como um importante marcador genético (Hoseini Tavassol *et al.*, 2022).

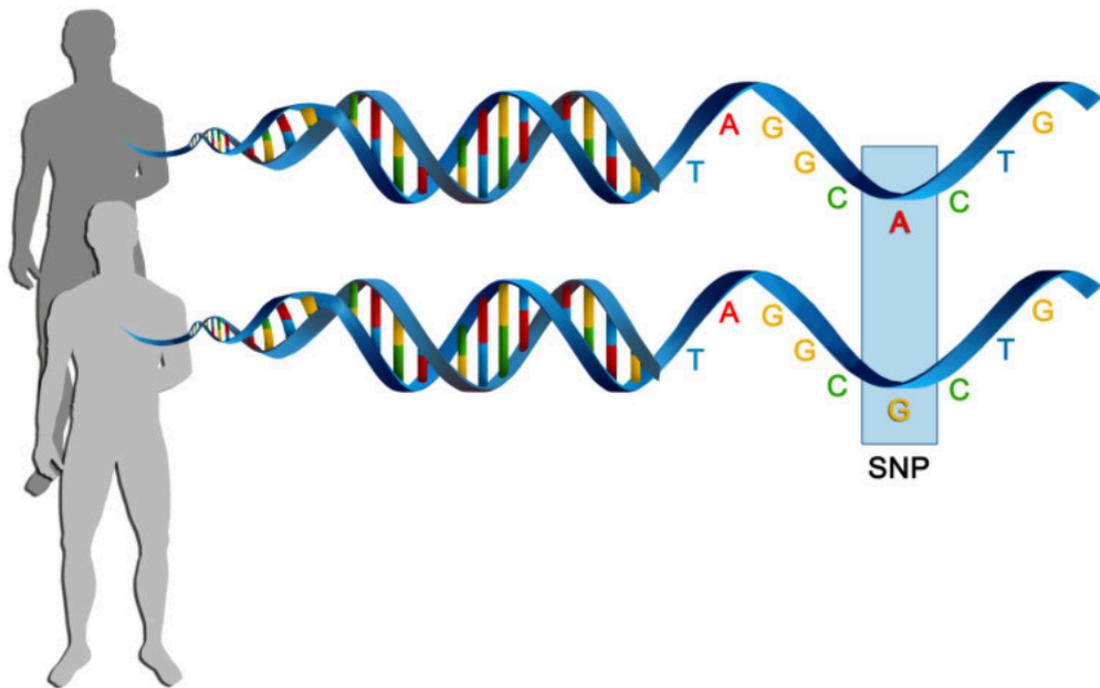


Figura 1. Representação do Polimorfismo de Base Única (SNP). Fonte: JIANG, 2023 DISPONIVEL EM: Genetics Home Reference

O gene FTO (massa gorda e obesidade associada) está intimamente vinculado à predisposição a DM2, obesidade, dislipidemias e provavelmente obesidade inflamatória (Alipour *et al.*, 2020). Seus polimorfismos estão localizados no cromossomo 16q12.2, representado na Figur 2. Novas pesquisas sugerem que SNP's e alterações na expressão do gene *FTO* podem estar envolvidas em processos relacionados a respostas imunes inflamatórias, síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares (Hoseini Tavassol *et al.*, 2022).

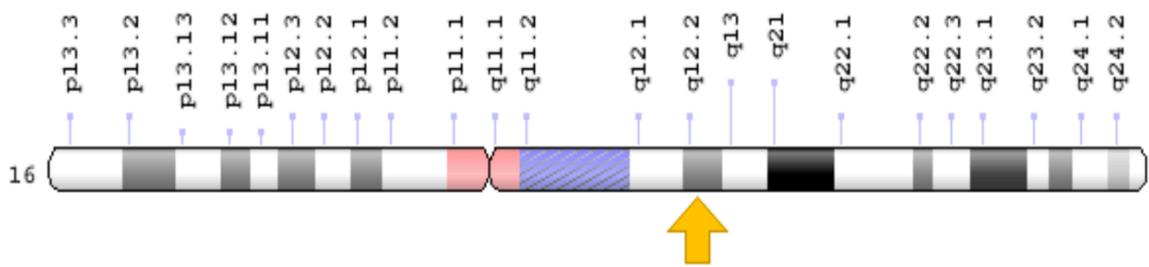


Figura 2. Cariograma Contendo a Sinalização da Posição do Gene FTO ao Longo do Cromossomo 16. Fonte: Fonte: JIANG, 2023 DISPONIVEL EM : Genetics Home Reference

O gene FTO (Fat Mass and Obesity Associated) está associado a regulação da saciedade, e mutações neste podem estimular a necessidade do consumo de alimentos energéticos e gordurosos (Wardle *et al.*, 2008; Steemburgo *et al.*, 2009). Além disso, polimorfismos deste gene estão ligados também ao aumento das taxas de glicose no sangue (Fischer *et al.*, 2009), resistência insulínica, acúmulo de gordura visceral e aumento do IMC (índice de massa corpórea) (Kim *et al.*, 2016). A figura 3 representa a ação do gene FTO no SNC, regulando a saciedade e influenciando no consumo de alimentos calóricos.

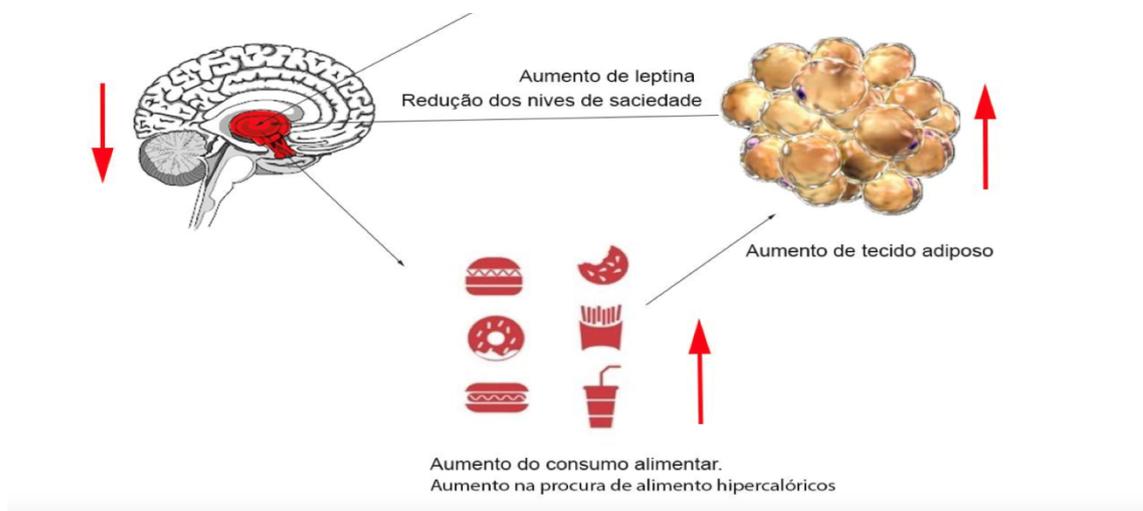


Figura 3 Imagem representativa da influência do polimorfismo do gene FTO no consumo calórico. Fonte: Juhász, 2019.

Os polimorfismos do gene FTO podem ser uma via possível para a DM2, tendo em vista seu efeito diabetogênico decorrente da sua relação com a obesidade e, conseqüentemente, com o aumento da resistência insulínica, a principal via causadora da doença. A variante genética mais familiar desse gene é o rs9939609, o qual é frequentemente associado ao aumento

do apetite e da lipólise, provocando o aumento da glicemia e, conseqüentemente, a DM2 (Naaz, 2018).

A variante de risco FTO –rs9939609 identificada como um SNP com a mutação T para A tem uma forte associação com distúrbios metabólicos (Shaikh *et al.*, 2021), sendo vinculado a aumento nos índices de obesidade, como índice de massa corporal (IMC), circunferência do quadril (CQ), circunferência da cintura (CC) e relação cintura-quadril (RCQ) em comparação com o tipo selvagem (TT). Além disso, evidências sugerem uma relação significativa entre o alelo A e níveis mais elevados de PCR de alta sensibilidade (PCR-as), um marcador inflamatório associada ao estado glicêmico. Ademais, outros polimorfismos FTO 9930506, 6499640, 713144, 17817449, 3751812, 8050136, 1421085 e 1558902 têm sido associados à obesidade em crianças/adolescentes/adultos de várias etnias (Alipour *et al.*, 2020). No quadro 01 estão listados alguns destes polimorfismos.

Quadro 1 – Polimorfismos do Gene FTO e seus Genótipos

SNP	Genótipo	Descrição
rs9939609	TT	Risco normal
	A/-	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do risco de obesidade (IMC \geq 30) • Aumento da massa corporal • Aumento da incidência de DM2 • Níveis mais baixos de saciedade • Aumento da ingestão
rs17817449	TT	Risco normal
	A/G	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do risco de obesidade (IMC \geq 30) • Preferência por alimentos ricos em gordura • Aumento da ingestão de carboidratos refinados • Aumento da ingestão de gorduras saturadas
rs3751812	GG	Risco normal
	TT	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da ingestão • Aumento do IMC
rs1421085	TT	Risco normal
	C/-	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos níveis de fome percebida • Aumento da ingestão

Fonte: adaptado de Evans *et al.*, 2022.

2.3 As complicações dos distúrbios metabólicos

Como a DM é caracterizada pela hiperglicemia sustentada, os altos níveis de glicose intracelular e extracelular promovem o aumento de espécies reativas de oxigênio, levando à redução do fluxo sanguíneo e aumento da lesão vascular pela consequente vasoconstrição relacionada à redução da concentração de óxido nítrico (Cole, 2020). Por conseguinte, esse conjunto de fatores e os mecanismos fisiopatológicos associados podem levar às complicações que podem ser agudas, como a cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar, ou crônicas, como a neuropatia diabética, retinopatia diabética e nefropatia diabética. (Harreiter; Roden; 2023).

A doença leva a complicações crônicas microvasculares (neuropatia diabética, retinopatia diabética e nefropatia diabética) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, trombose venosa, entre outros) (Cole, 2020). A figura 4 relaciona as principais complicações ligadas a DM. Dentre as microvasculares, a neuropatia diabética se destaca pelo acometimento do SNA. Ela é caracterizada pelo dano direto ou indireto aos nervos e aumenta o risco de ulcerações, amputações por causa não traumática e infecções. As disfunções autonômicas dos diversos sistemas também ocorrem como consequência, como no cardiovascular, no trato gastrointestinal e no geniturinário (Wu, 2021).

A prevalência de neuropatia diabética periférica em jovens com DM2 é de 22 a 26%, maior do que quando comparada com a mesma disfunção gerada pelo DM1. Os principais fatores de risco associados que podem levar ao desenvolvimento da Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC) são o mau controle glicêmico e o elevado nível de triglicerídeos (dislipidemias), os quais tem sido frequentemente encontrados na população mais jovem (Jaiswal *et al.*, 2018). Além disso, é comum que pacientes que apresentam a DM em idades precoces desenvolvam complicações mais graves, como a NAC, o que pode contribuir para desfechos cardiovasculares negativos. A NAC provoca disfunções relacionadas ao sistema cardiovascular, como a taquicardia, hipotensão postural, redução da variabilidade da frequência cardíaca, intolerância ao exercício e quadros de isquemia (Tommerdahl *et al.*, 2021).

A NAC é uma complicação grave do DM, sendo considerada comum e subnotificada, principalmente devido à dificuldade de rastreamento populacional da doença. Além disso, possui caráter progressivo, sendo necessário o controle de diversos parâmetros como o nível glicêmico e a pressão arterial essenciais para controlar essa progressão e evitar disfunções autonômicas graves, como a isquemia miocárdica silenciosa devido às alterações no sistema de contração e relaxamento cardíaco (Chowdhury *et al.*, 2021).

A classificação da NAC depende da sua evolução e é dividida nos seguintes estágios:

- 1) subclínico (ausência de sintomas, mas com equilíbrio simpátovagal anormal e diminuição da sensibilidade barorreflexa);
- 2) inicial (taquicardia em repouso)
- 3) avançado (intolerância ao exercício, cardiomiopatia com disfunção ventricular esquerda, hipotensão ortostática e isquemia miocárdica silenciosa) (Sudo *et al.*, 2022).

As medidas diagnósticas padrão de referência da NAC são os testes de reflexo autonômico cardiovascular, os quais permitem aumentar a detecção precoce dessa complicação, consistindo em cinco testes não invasivos (comumente conhecidos como bateria de Ewing) que avaliam o sistema nervoso simpático e parassimpático. O teste de disfunção parassimpática autonômica pode ser avaliado pela redução da VFC ou da frequência respiratória com as manobras de valsava ou com a mudança postural da posição de decúbito para ortostática, enquanto a disfunção simpática pode ser avaliada pela resposta pressórica à mudança de posição (Chowdhury *et al.*, 2021).

A NAC também pode ser avaliada por meio do eletrocardiograma de doze derivações com o paciente em repouso e decúbito dorsal após jejum noturno. Esse método permite a avaliação de índices da VFC, como o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (variável SDNN) e a raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais (variável RMSSD) (Kaze *et al.*, 2022).

Igualmente às neuropatias somáticas, a diabetes possui a capacidade de provocar disfunções nos nervos autônomos de forma dependente do comprimento. Por conseguinte, a NAC muitas vezes se manifesta primeiro no nervo vago, já que é o nervo autônomo parassimpático mais longo do corpo e responsável por quase três quartos da atividade parassimpática, innervando diversas regiões. Os danos ao nervo vago causam sinais e sintomas como a taquicardia em repouso e uma diminuição geral do tônus parassimpático. Nos estágios mais avançados da doença ocorre a denervação simpática, começando do ápice dos ventrículos até a base do coração, provocando redução da variabilidade da frequência cardíaca. A redução da variabilidade da frequência cardíaca é a manifestação mais precoce da Neuropatia Autonômica Cardíaca (Agashe; Petak, 2018).

É essencial destacar que a variabilidade da frequência cardíaca é um biomarcador aceito para avaliação precoce de neuropatia autonômica cardíaca no diabetes, sendo a redução dessa variável uma característica clínica dos pacientes. Entretanto, as mudanças nos parâmetros

podem ocorrer de diversas formas, levando ao mesmo desfecho de redução da VFC e, conseqüentemente, a disfunções autonômicas cardíacas progressivas (Motataianu *et al.*, 2021).

2.4 Fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo e sua atuação no Sistema Cardiovascular

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) possui como função principal a regulação das funções neurovegetativas, sendo o controle realizado de forma automática e involuntária. É também o responsável por regular mecanismos como o controle da pressão arterial, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal, entre outros. Esse sistema utiliza fibras aferentes e eferentes na sua atividade, sendo que as vias eferentes compõem o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e Parassimpático (SNP), que trabalham de forma antagônica e complementar se auto equilibrando (Gibbons, 2019).

Há distribuição de nervos aferentes e eferentes para o coração, com as terminações simpáticas cobrindo todo o miocárdio e os nervos parassimpáticos sendo encontrados no nó sinusal, nó atrioventricular e nó miocárdio atrial, onde ocorre o controle neural da FC (Mostarda *et al.*, 2009). Através dos dois sistemas, o SNA modula a frequência cardíaca (FC) estimulando ou inibindo o nó sinoatrial, causando o aumento ou a diminuição da FC. Vale ressaltar que existem ainda mecanismos de neuromodulação, a partir da qual o sistema cardiovascular sofre alterações agudas ou crônicas que promovem regulações fisiológicas, como o controle da pressão arterial, cujo objetivo é a manutenção da homeostase (Souza, 2023).

A figura 4 representa os mecanismos de regulação da pressão arterial e de frequência cardíaca, merecendo destaque o reflexo barorreceptor, o principal responsável pela regulação momento a momento da pressão arterial (Lima, 2024). Os barorreceptores são receptores do tipo terminações nervosas livres que estão estrategicamente localizados em grandes artérias regulando a pressão arterial (Souza, 2023). Os barorreceptores emitem seus impulsos a cada sístole e diástole, sendo estes direcionados aos centros reguladores localizados no bulbo e, quando há alterações dos níveis pressóricos, mecanismos regulatórios são iniciados para o controle rápido dessas alterações. Quando há um aumento da pressão arterial, sinais secundários inibem o centro vasoconstritor bulbar e excitam o centro parassimpático vagal, resultando em vasodilatação das veias e arteríolas além de diminuição da frequência e da força

de contração cardíaca, com o objetivo final de promover a diminuição reflexa da pressão nas artérias (Dias Filho, *et al.* 2023).

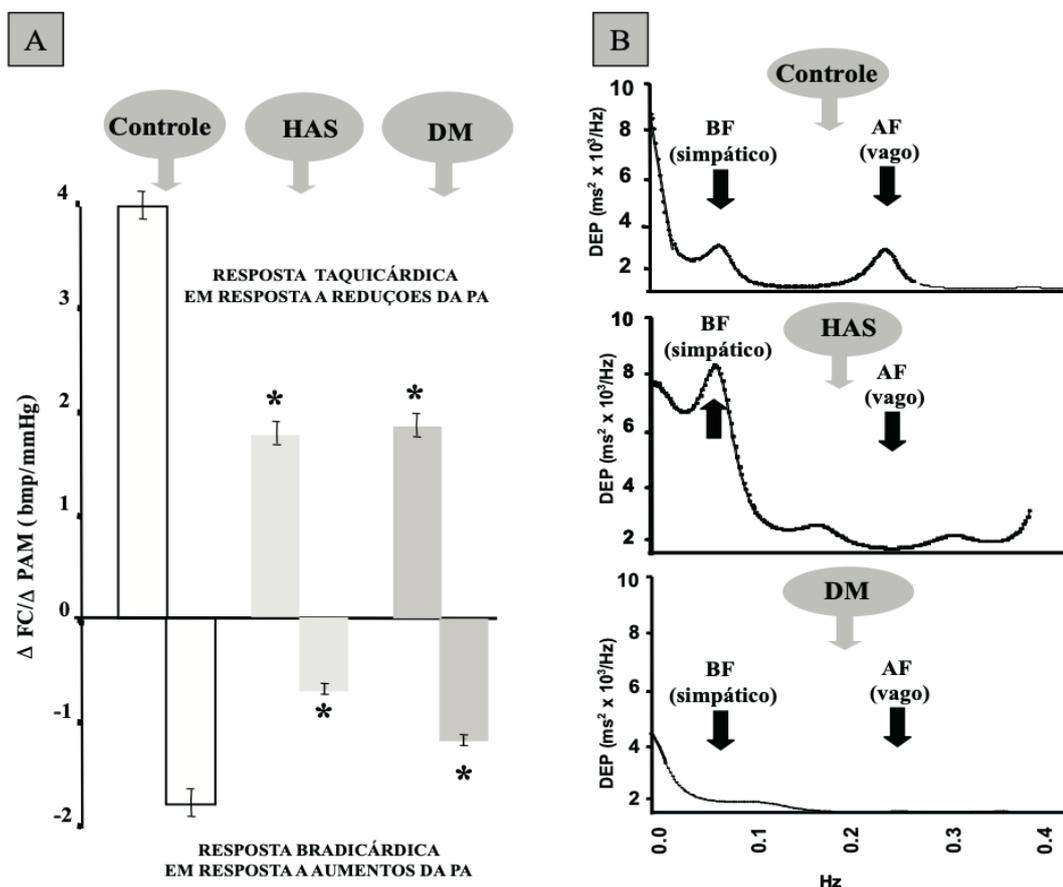


Figura 4. Disautonomia na hipertensão (HAS) e no diabetes (DM) avaliada pela sensibilidade barorreflexa e pela análise espectral. A. Sensibilidade do barorreflexo avaliada pelas respostas reflexas de taquicardia e bradicardia induzidas por quedas e aumentos da pressão arterial (PA) em ratos controles, hipertensos e diabéticos (referências 33,67,71). * $p < 0,05$ vs. controles. B. Densidades espectrais de potência (DEP) do intervalo cardíaco em paciente controle, hipertenso e diabético. BF: baixa frequência; AF: alta frequência
 FONTE: DE ANGELIS, 2004 Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo02.pdf>

2.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Um outro mecanismo homeostático de fundamental importância para a sobrevivência é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que garante uma rápida adaptação às diferentes situações. A FC tem seu ritmo sinusal normal graças à influência dinâmica de vários mecanismos fisiológicos que o regulam instantaneamente, com a atividade

simpática e parassimpática se antagonizando ou se complementando para manter esse equilíbrio (Cambri *et al.*, 2008). No entanto, coração não é um metrônomo e seus batimentos não possuem a regularidade de um relógio. Alterações na FC, definidas como variabilidade da frequência cardíaca, são normais e esperadas, indicando a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, como respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como em compensar desordens induzidas por doenças. A VFC reflete a atividade do SNA sobre o nódo sinusal (Acharya, *et al.*, 2006).

Uma alta variabilidade na frequência cardíaca é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável, com mecanismos autonômicos eficientes, enquanto a baixa variabilidade é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode representar algum distúrbio fisiológico da regulação homeostática (Pumprla *et al.*, 2002). A VFC é mensurada pela avaliação das variações entre os espaços dos intervalos RR (intervalos entre os batimentos consecutivos) vistos através do eletrocardiograma. (Shaffer *et al.*, 2017; Laboulle *et al.*, 2020).

De forma geral, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R). Estes demonstram as influências do SNA sobre o nó sinusal, sendo uma medida não invasiva que pode ser utilizada para identificar alterações relacionados ao SNA em indivíduos clinicamente saudáveis ou portadores de doenças. (Pumprla, *et al.*, 2002). Ela vem sendo estudada há vários anos, sendo cada vez maior o interesse pela compreensão de seus mecanismos e de sua utilidade clínica em doenças. Em 1987, confirmaram que a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade após infarto agudo do miocárdio (Barros, 2005).

Quanto maior a variabilidade dos intervalos entre os batimentos consecutivos (R-R), maior a atividade parassimpática e quando o inverso acontece existe maior atividade simpática (Mostarda *et al.*, 2009). As terminações parassimpáticas liberam o neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica que causa a despolarização do nó sinoatrial e, por apresentar uma velocidade de remoção muito rápida, provoca oscilações na duração dos intervalos R-R, acarretando variações rítmicas na FC. Já a noradrenalina, liberada pelos terminais simpáticos, possui uma velocidade de remoção lenta, ocasionando uma variação rítmica na FC que pode

ser observada somente em registros de longo prazo. Sendo assim, a VFC é definida pelo ajuste entre a modulação rápida e a lenta (Gibbons, 2019).

2.4.1.1 Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os índices de VFC são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R no eletrocardiograma, as quais podem ser captadas por instrumentos como eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardio-frequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo (Aubert *et al*, 2003).

O traçado de um ECG evidencia o estímulo elétrico sobre o coração que ocasionará sua contração, conforme indicado na Figura 5. A excitação cardíaca inicia-se com um impulso gerado no nódulo sinusal, o qual é distribuído aos átrios resultando na despolarização atrial, representada no eletrocardiograma pela onda P. Este impulso é conduzido aos ventrículos por meio do nódulo atrioventricular e distribuído pelas fibras neuro-elétricas cardíacas resultando na despolarização ventricular, a qual é representada pelas ondas Q, R e S, formando o complexo QRS. A repolarização ventricular é representada pela onda T (James *et al*, 2007).

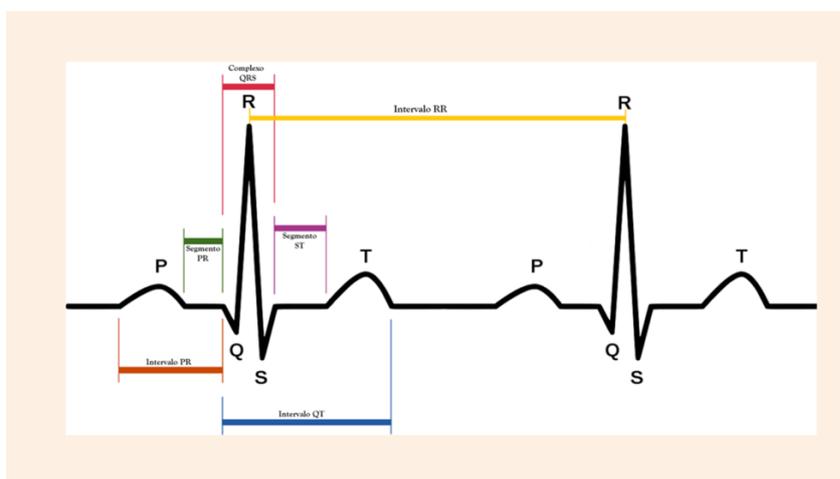


FIGURA 5: Imagem representativa do traçado eletrocardiográfico. É possível identificar seus segmentos e intervalos. FONTE: Yalcinsonat, 2021

O método da VFC permite analisar o controle neural cardíaco em diversos períodos, tanto curtos quanto em longos, nas diferentes condições fisiológicas - como durante o sono, repouso, exercício físico – situações de bloqueio farmacológico ou ainda em condições de monitoramento de patologias (Gibbons, 2019). Os métodos para avaliação da VFC podem ser descritos 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 longos de 24 horas. Através de um registro contínuo de um eletrocardiograma são obtidos índices que determinam a dispersão da duração dos intervalos entre os batimentos. Os diversos índices recomendados para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (Fronchetti *et al.*, 2006).

Para a análise da VFC no domínio do tempo, denominada desta forma por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), cada intervalo RR normal é medido durante determinado tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices de flutuações ou variações na duração dos ciclos cardíacos (Fronchetti *et al.*, 2006).

O método de análise no domínio do tempo é o mais simples, pois qualquer ponto no tempo ou nos intervalos RR correspondentes podem ser determinados. Baseia-se em cálculos estatísticos simples realizados nas séries de intervalos RR obtidas. Existem vários tipos de análises disponíveis para o estudo das variáveis chamadas temporais. Existem aquelas baseadas nos intervalos entre os batimentos, como a média, o desvio-padrão, a mediana, os extremos, os quartis inferior e superior e a diferença entre o intervalo RR máximo e o intervalo RR mínimo; e aquelas baseadas em comparações dos intervalos de tempo entre ciclos adjacentes, como a raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos RR - RMSSD (Ribeiro *et al.*, 2005).

Os intervalos R-R gerados através de métodos geométricos são transformados em um gráfico para posterior cálculo da distribuição da densidade de sinais, como ilustrado na Figura 6. As medidas do domínio da frequência são derivadas da análise do espectro de potência que apresenta a distribuição da densidade em função da frequência. Nesta análise, a FC é decomposta em seus componentes, apresentando-os de acordo com a frequência com que alteram a FC. Desta forma, é possível identificar além da quantidade de variabilidade, as bandas de frequência das oscilações do ritmo cardíaco. Ele permite fazer uma análise da tendência sequencial de variação do intervalo RR, sendo possível avaliar o equilíbrio simpático-parassimpático, através análise espectral (Da Silva *et al.*, 2022).

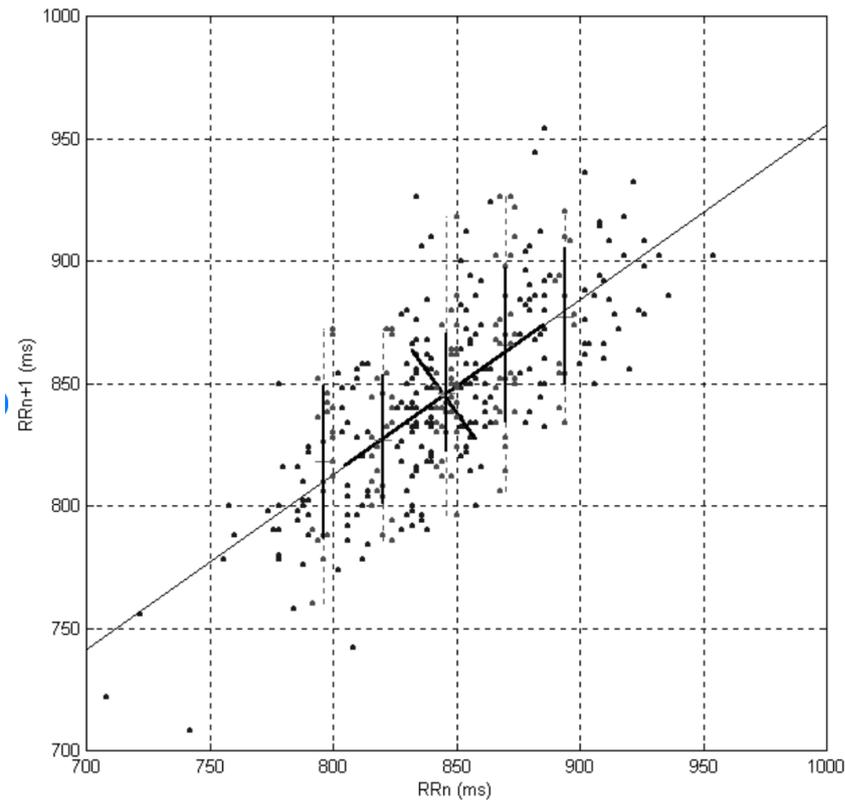


FIGURA 6: Imagem representativa do gráfico geométrico dos intervalos R-R, denominado Plot de Poincaré obtido com o ECGLab. Ele permite fazer uma análise da tendência sequencial de variação do intervalo RR, sendo possível avaliar o equilíbrio simpático-parassimpático, através análise espectral.

FONTE: Luiz, et al, 2002 Disponível em: http://www2.ene.unb.br/joaoluiz/pdf/cbeb2002_ecglab.pdf

Paralelamente, para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de Fourier ou modelo autorregressivo (Reis *et al.*, 1998). Desta forma, ambos delimitam 4 faixas de frequência distintas, sendo estas:

- 1-Alta frequência, HF (0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo SNPa e gerada pela respiração;
- 2- Baixa frequência, LF (0,04 a 0,15 Hz) modulada pelo SNPa e SNS. Esta frequência tem sido relacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador, à atividade vasomotora e ao sistema renina-angiotensina;
- 3 - Muito baixa frequência, VLF (0,01 a 0,04 Hz), considerada um marcador da atividade simpática;
- 4 - Ultra baixa frequência, ULF (10-5 a 10-2 Hz), que não apresenta uma correspondência fisiológica clara (Reis *et al.*, 1998; Da Silva *et al.*, 2022).

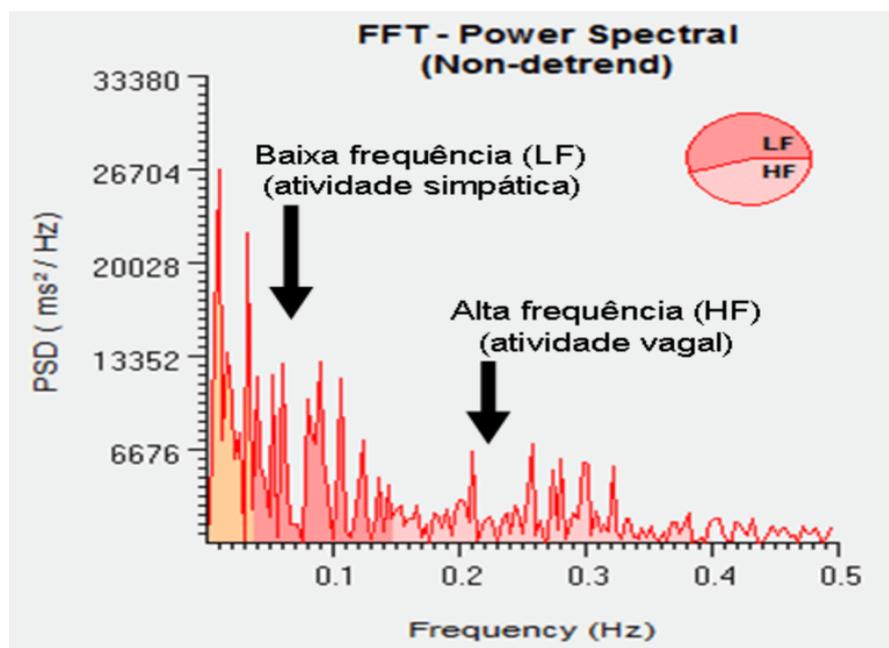


FIGURA 7: Determinação da VFC pelo domínio da frequência (análise espectral) na qual se emprega a transformada rápida de Fourier (FFT). Na abcissa a frequência dos sinais em Hertz e na ordenada a potência dos sinais (em ms^2/Hz). FONTE: Shirane et al, 2016.

Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/312287480_Variabilidade_da_Frequencia_Cardiacas_em_Universitarios_Saudaveis_Apos_Ingesta_de_Bebida_Energetica_Heart_Rate_Variability_in_Healthy_College_Students_After_Energy_Drink_Intake

As variáveis SDNN, RMSSD e pNN50 (porcentagem de ocorrências de intervalos N-N acima de 50ms) representam a análise no domínio do tempo, sendo que a primeira representa a função autonômica geral, enquanto a segunda e a terceira estão relacionadas à função parassimpática (Kaze *et al.*, 2022). A análise no domínio da frequência também pode ser feita por meio da transformação das ondas do intervalo RR em três componentes: a VLF (muito baixa frequência), a qual corresponde a atividade simpática, a LF (baixa frequência) que corresponde principalmente a função simpática e a HF (alta frequência), caracterizando a ação parassimpática. A relação baixa - alta frequência (LF/HF) descreve o equilíbrio simpato - vagal (Bakkar *et al.*, 2020).

Outra possibilidade de processar intervalos RR no domínio do tempo é a partir de métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Poincaré os mais conhecidos. O plot de Poincaré, ilustrado na Figura 8.0, é analisado de forma visual por meio da observação

da figura formada pelos intervalos RR e de forma quantitativa por meio do ajuste de curvas que derivam três índices:

- 1) SD1 que representa o registro instantâneo da frequência cardíaca batimento a batimento;
- 2) SD2 representa o registro em longo prazo;
- 3) SD1/SD2 mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR.

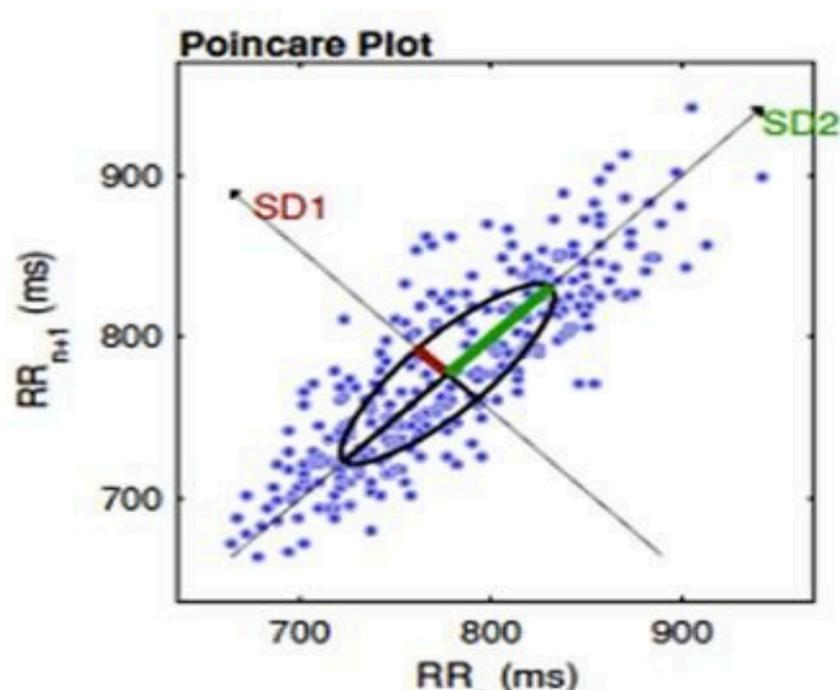


FIGURA 8: Plotagem de Poincaré, no qual cada ponto corresponde à correlação do intervalo RR atual (RR na abcissa) com seu anterior (RR_n +1 na ordenada). O índice SD1 registro instantâneo e equivale a variação da frequência cardíaca no curto prazo enquanto SD2 mostra a variação da frequência no longo prazo. FONTE: Shirane et al, 2016

Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/312287480_Variabilidade_da_Frequencia_Cardiac_a_em_Universitarios_Saudaveis_Apos_Ingesta_de_Bebida_Energetica_Heart_Rate_Variability_in_Healthy_College_Students_After_Energy_Drink_Intake

O índice SD1 parece quantificar a modulação vagal, sendo um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento-a-batimento, representando a atividade parassimpática, enquanto o índice SD2 representa a VFC em registros de longa duração, refletindo a variabilidade global. A relação de ambos (SD1/SD2) mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR (Acharya *et al*, 2006).

Os índices SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permitem distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus

vagal. Já os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes (Rassi, 2005). No Quadro 2 estão listados alguns dos principais índices utilizados na avaliação da variabilidade cardíaca e o componente autonômico envolvido:

Quadro 2 Índices lineares de VFC, significado e componentes autonômicos da modulação fisiológica

Índices	Definição	Componente autonômico de modulação fisiológica
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms	Simpático e parassimpático
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos R-R normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms	Simpático e parassimpático
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms	Parassimpático
pNN50	Porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50ms	Parassimpático
ULF	Componente de ultra baixa frequência	Simpático e parassimpático
LF	Componente de baixa frequência	Simpático
HF	Componente de alta frequência	Parassimpático
LF/HF	Relação entre baixa e alta frequência	Simpático e parassimpático

ms: milissegundos

2.4.2 Influência dos distúrbios metabólicos sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca

É conhecido na literatura que os distúrbios metabólicos e fisiológicos como o excesso de gordura corporal, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças crônicas degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos

em indivíduos normais, dentre outros, estão associados à redução da VFC. Estes achados sugerem que a VFC pode representar um importante indicador do estado de saúde (Cambri *et al.*, 2008; Mostarda *et al.*, 2009; Dias-Filho *et al.*, 2021).

Um exemplo de como as patologias interferem na VFC é o comportamento cardíaco após um infarto agudo do miocárdio, no qual evidencia-se que ocorre uma diminuição da VFC com consequente aumento do risco de mortalidade (Cambri *et al.*, 2008). Como as alterações na VFC são preditores de distúrbios ou falhas nos mecanismos adaptativos do SNA sobre o sistema cardiovascular, a análise da VFC se apresenta como uma ferramenta importante na avaliação da saúde do indivíduo, justificando de maneira clínica sua utilização na avaliação da função autonômica no sistema cardíaco (Vanderlei *et al.*, 2009).

Conforme John *et al.* (2022), os pacientes pré-diabéticos ou diabéticos apresentam aumento das variáveis SDNN e redução de pNN50, RMSSD e LF, indicando redução da variabilidade da frequência cardíaca por meio da redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática. Sob esse viés, é possível que estas variáveis possam ser utilizadas como preditor de descompensação da DM nos pacientes, sendo sua redução um indicador de mau controle da doença e maior probabilidade do acometimento pela NAC.

Além disso, Verma *et al.* (2018), demonstrou que pacientes com DM2 podem apresentar redução da variabilidade da frequência cardíaca, porém associada ao aumento do LF e da relação LF/HF. Essa elevação decorre da redução da variável HF devido à hiperglicemia, o que indica redução da atividade parassimpática, a qual associada ao aumento de LF, que indica aumento do tônus simpático, provocaria as disfunções autonômicas como taquicardia em pacientes diabéticos que apresentam NAC.

É essencial destacar que a VFC é um biomarcador já aceito para avaliação precoce de neuropatia autonômica cardíaca no diabetes, sendo a redução dessa variável uma característica clínica dos pacientes (Motataianu *et al.*, 2021). Em virtude do polimorfismo do gene FTO ser um grande preditor de diversos distúrbios metabólicos como já observado – obesidade, dislipidemias, resistência insulínica, estado hiperglicêmico e até a própria DM – acreditamos que as pessoas portadoras desses polimorfismos apresentem alterações nos parâmetros autonômicos cardiovasculares precocemente, mesmo antes de apresentarem sintomas ou terem diagnóstico de DM.

Assim, o presente estudo poderá contribuir para elucidar questões referentes ao polimorfismo do gene FTO e sua interferência no sistema nervoso autônomo na adolescência, verificando se essas mutações podem causar disautonomias em indivíduos que ainda não tem sintomatologia e nem diagnóstico de DM.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação do polimorfismo do gene FTO com o Sistema Nervoso Autônomo de adolescentes e como esta relação influencia no controle autônomo cardiovascular.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o risco metabólico em adolescentes com histórico familiar de DM e polimorfismo do gene FTO

Comparar as medidas antropométricas – peso, altura, IMC

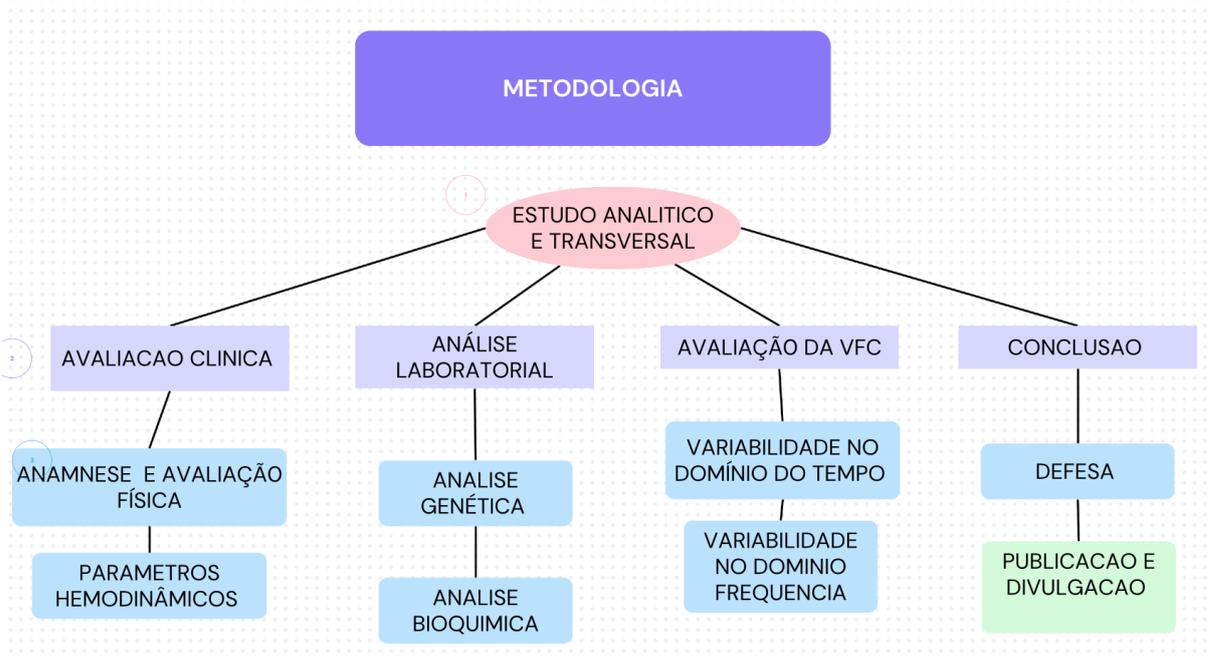
Comparar as funções vegetativas – FC, Pressão Arterial e padrão do sono

Analisar a relação do polimorfismo do gene FTO com a resposta autonômica cardiovascular

Tentar demonstrar a existência de uma relação direta entre o gene FTO e o funcionamento do SNA cardiovascular

Avaliar a modulação autonômica através da VFC no domínio do tempo e da frequência nos diferentes genótipos relativos ao gene FTO.

4. MATERIAIS E MÉTODOS



4.1 Tipo de estudo e amostra

O estudo tem caráter observacional analítico e transversal no qual foram incluídos adolescentes com idade entre 11 a 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 alunos que estão 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 (Anexo 1). A escola foi selecionada de forma intencional e os participantes foram escolhidos de acordo com alguns requisitos estabelecidos no projeto. O estudo encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa com número do Parecer Consubstanciado: 1.378.142.

O cálculo amostral baseado na fórmula: $n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot (N-1)}$ foi de 276 adolescentes com erro amostral de 5% e máximo de 20%, mas conseguimos uma amostra por conveniência de 115 indivíduos, que foram divididos em 3 grupos: grupo com genótipo AA, grupo TT e grupo AT. Inicialmente foi-se analisado o histórico familiar e depois foram submetidos a análise genética para determinação do genótipo referente ao gene FTO. Após isso, em cada grupo foram avaliados valores glicêmicos, medidas antropométricas, parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos e qualidade de sono, e depois comparados os resultados entre os 3 grupos.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

- Nos Critérios de inclusão os voluntários do estudo têm que ter entre 11 e 18 anos, terem histórico familiar de diabetes, mas não serem diabéticos, estarem matriculados na rede pública de educação do município de São Luís - MA e ter a assinatura do TCLE (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão) por seus pais ou responsáveis e termo de Assentimento pelos próprios alunos. Além disso, não devem apresentar qualquer alteração fisiopatológica ou estar fazendo uso de medicamentos que possam alterar o metabolismo de lipídeos ou carboidratos ou ainda em caso de gestação e/ou lactação.
- Como critérios exclusão listamos a recusa do aluno a participar de alguma das etapas do trabalho, não comparecer aos dias marcados das avaliações, venha a se tornar gestante ou usar medicamentos que alterem o metabolismo de carboidratos e lipídios.

4.3 Avaliação clínica

Todos os indivíduos incluídos no estudo foram abordados de acordo com as normas gerais de uma anamnese clínica, seguindo as recomendações das Diretrizes Nacionais e Internacionais (National Heart and Institute 1996, Sociedade, Cardiologia *et al.* 2010). Entraram no estudo aqueles voluntários que não eram diabéticos, mas tinham histórico familiar de diabetes. A partir daí foram submetidos às próximas etapas de avaliação.

4.4 Extração de DNA

Os indivíduos selecionados foram submetidos a estudo genômico para determinação do genótipo relativo ao gene FTO. Foi feita coleta de células orais, que posteriormente foram tratadas para isolamento de DNA e realizado amplificação deste com a técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), para finalmente isolar o gene FTO

A coleta das células orais foi realizada por raspagem do epitélio com uma ponteira p200 estéril por 1 minuto, em seguida a saliva é coletada em tubo Falcon de 50 ml contendo tampão TNE (17 mM Tris/HCL (pH 8.0), 50 mM NaCl e 7 mM EDTA diluídos em etanol 66%, conforme indicado na Figura 9. As amostras foram armazenadas a 4°C até sua utilização (Aidar *et al.* 2007).

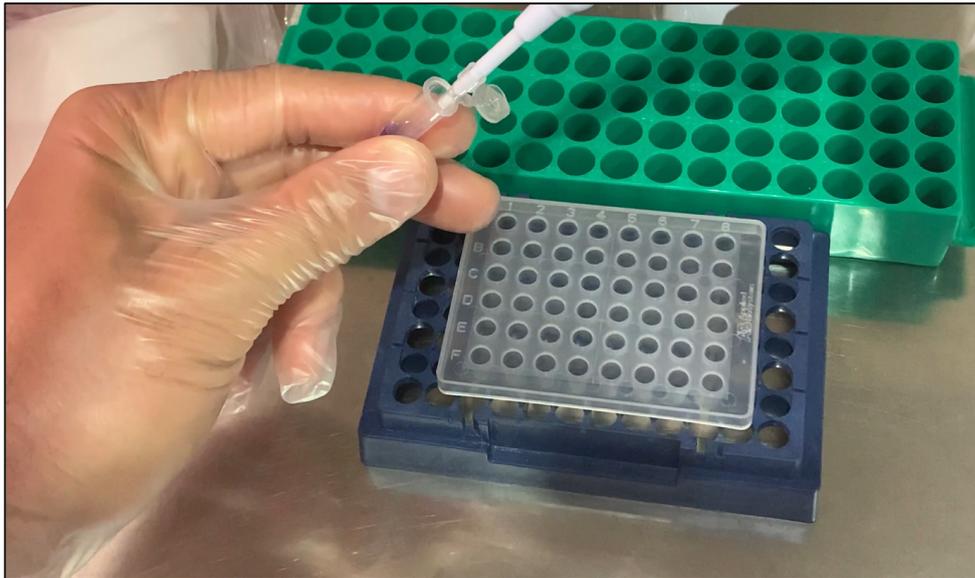


Figura 9: Extração de DNA. Fonte: Dias, 2024.

4.5 Realização de PCR tempo real e determinação do genótipo

A extração do DNA genômico foi realizada através de Axyprep™ muilsource 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 são utilizados a fim de amplificar a sequência de bases (Pathiraja, Kuehlich *et al.*) para o genótipo AA dos polimorfismos do gene do FTO. Assim como seus respectivos heterozigotos. Suas sondas Taqman, com os seguintes códigos: C_30090620_10, foram feitos pelo equipamento da Step One, todas as sondas foram adquiridas no site da thermofisher (os códigos são referentes ao site). A genotipagem do polimorfismo rs9939609 foi determinada pela técnica de PCR em tempo real no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando-se sondas Taqman específicas para os polimorfismos. O protocolo de análise das amostras foi realizado conforme Kim e colaboradores, (2014). A reação consiste num volume final de 10 μ L, sendo utilizado 5 μ L do GTX, 0,5 μ L da sonda a 20x, 2,5 μ L da água ultra-pura e 2,0 μ L de DNA. A PCR é realizada por 2 horas, 40 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. Esse protocolo foi adotado com o intuito de promover, respectivamente, a desnaturação do DNA, o anelamento dos indicadores às fitas simples de DNA e a incorporação dos dNTPs às novas fitas de DNA. A identificação

dos genótipos do polimorfismo do gene FTO foi realizado pelo equipamento da Step One (Figura 10) devidamente padronizado seguindo as orientações dos fornecedores das sondas.



Figura 10: Amplificação do gene polimórfico do FTO. Fonte: Dias, 2024.

4.6 Avaliação glicêmica

Aqueles selecionados para o estudo foram submetidos a análise glicêmica com teste capilar, com aparelho medidor de glicose G Tech Vita.

4.7 Avaliação antropométrica

Na avaliação antropométrica realizou-se a medida de peso, altura, IMC e de composição corporal através de bioimpedância. Foi utilizado uma balança digital Balmak na escala quilograma. Na medida de altura, o sujeito foi orientado a manter-se em posição ortostática com a face voltada para frente, membros superiores ao longo do corpo e mãos em posição supina (voltadas para frente) com os dedos estendidos, apontando para baixo. Os pés permanecem paralelos, próximos um do outro (ou juntos) e com os dedos apontados para frente, utilizaremos o Estadiômetro Compacto tipo Trena EST 23, na escala milimétrica). Além disso,

foi realizada a identificação do índice de massa corporal (IMC, na fórmula peso (Kg)/altura(m²) (Charro, 2010).

4.8 Registro da pressão arterial

Para as aferições da pressão arterial, foram utilizados dois monitores de pressão arterial automatizados, o Omron® HEM-711 e o OMRON® 905, todos validados para medidas de pressão arterial. O protocolo para coleta de dados de pressão arterial seguirá as orientações da última Diretriz Brasileira de Hipertensão (Barroso, *et al.*, 2021) e o IV Relatório sobre o Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial em Crianças e Adolescentes, incluindo o tamanho adequado do manguito e de acordo com a altura e percentis (Barroso, *et al.*, 2021).

Foi-se considerado como PA alterada, quando o valor estiver fora do percentil 95% ou com PA acima de 120/80 mmHg segundo a altura, peso e sexo (Pal *et al.* 2011) e Diretriz brasileira de Hipertensão (Barroso, *et al.*, 2021).

4.9 Variabilidade no domínio do tempo

A série temporal da FC foi obtida por meio da determinação do sinal da PA e do intervalo de pulso (IP), e por meio da análise da variância do intervalo dos batimentos normais (NN) foi analisado o domínio do tempo. O eletrocardiograma nos forneceu tais índices, incluindo a média RR, RMSSD e SDNN.

4.10 Variabilidade no domínio da frequência (Análise Espectral)

Foi realizada inicialmente a edição manual dos sinais através da detecção dos eventos sistólicos (pico) do sinal da PAS batimento a batimento. O intervalo entre sístoles consecutivas foi usada para estimar o intervalo de pulso (IP). A regularização da periodicidade por interpolação spline cúbica ($f_s=250$ Hz), foi feita após inspeção visual de todas as séries obtidas e, após isto, a redução do número de pontos por decimação (18 vezes). A utilização de algoritmo através do programa MatlabMT (método de Welch), foi utilizada para identificação de cada batimento cardíaco e realizada a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado final da análise espectral com as respectivas faixas de interesse. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse (HF, LF, VLF) e para avaliar o balanço autonômico, foi realizada a razão entre duas delas (LF/HF).

- Frequências altas (HF) entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpático
- Frequências baixas (LF) entre 0,15-0,04 Hz – Simpático

- Frequências muito baixas (VLF) menores que 0,04 Hz.
- Balanço autonômico: LF/HF

Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (nu); ou seja: LF nu= potência de LF / (potência total ms²-VLF) x 100; HF nu= potência de HF / (potência total ms² -VLF) x 100; LF/HF= relação LF ms² / HF ms².

4.11 Avaliação de índices não lineares

Avaliamos também os parâmetros não lineares SD1, SD2 e SD2/SD1, que são calculados a partir do plot de Poincaré, um mapa de pontos em coordenadas cartesianas construído a partir dos valores dos intervalos RR obtidos, onde cada ponto é representado no eixo *x* (horizontal/ abcissa) pelo intervalo RR normal precedente e, no eixo *y* (vertical/ordenada), pelo intervalo RR seguinte. Para análise quantitativa do *plot*, é ajustada uma elipse aos pontos do gráfico, com centro determinado pela média dos intervalos RR, e foram calculados os índices SD1, que mede o desvio-padrão das distâncias dos pontos à diagonal $y = x$, e SD2 que mede o desvio-padrão das distâncias dos pontos à reta $y = -x + RRm$, onde RRm é a média dos intervalos RR. No entanto, as informações destes índices são fornecidas automaticamente no exame eletrocardiográfico.

4.12 Avaliação do estresse cardiovascular

Avaliamos o índice de estresse cardiovascular que é fornecido conjuntamente no exame de eletrocardiograma.

4.13 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP)

A qualidade do sono ou a presença de distúrbios do sono foram avaliadas utilizando o questionário de Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), descrito originalmente por Buysse (Bertolazi *et al.* 2011). O IQSP possui sete componentes: (a) sono subjetivo de qualidade; (b) Latência do sono; (c) Duração do sono; (d) eficiência habitual do sono; (e) Doenças do sono; (f) Uso de medicamentos para dormir; e (g) sonolência diurna e distúrbios durante o dia. A pontuação de cada componente foi adicionada para dar uma pontuação geral variando de 0 a 21 pontos. Cada componente foi determinado individualmente. Quanto maior o valor obtido, pior a qualidade do sono (a pontuação global é entre 6 e 21).

4.14 Procedimentos após a realização da pesquisa

Após a análise dos dados obtidos, estes foram submetidos a divulgação em congressos nacionais e internacionais, e publicados em revistas científicas da área.

4.15 Análise estatística

Os resultados obtidos foram apresentados na forma de média e desvio-padrão, mediana e frequência. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para analisar a diferença entre os grupos utilizou-se o teste ANOVA two-way, com post-test de Tukey, o teste qui quadrado foi utilizado para a comparação da frequência dos alelos T e A e dos genótipos TT, TA e AA onde foi constatado que ambos estão em Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ e os dados são mostrados utilizando a média \pm desvio padrão, sendo utilizado o software Prisma 9.0 para análise dos dados.

5. RESULTADOS

5.1 Determinação do polimorfismo no gene FTO e diferentes variáveis antropométricas, hemodinâmicas, qualidade do sono, bioquímica e alterações autonômicas

O polimorfismo do gene *FTO* mais investigado e associado com a obesidade é o rs9939609, caracterizado pela substituição de T por A no íntron 1 e foi este polimorfismo estudado neste trabalho. Após avaliação genética dos participantes do nosso estudo, podemos constatar que 14,78% apresentavam o alelo A em homozigose, 63,48% eram heterozigotos e 21,34% eram homozigotos para o alelo T, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição por Sexo nos Grupos de Presença ou Ausência do Polimorfismo do FTO

SEXO	FTO			Total
	AA	AT	TT	
MENINAS	n	10	45	19
	%	13,5 %	60,8% %	25,7% %

Tabela 1: Distribuição por Sexo nos Grupos de Presença ou Ausência do Polimorfismo do FTO

SEXO		FTO			Total
		AA	AT	TT	
MENINOS	n	7	28	6	41
	%	17,1%	68,3 %	14,6 %	100 %
Total	n	17	73	25	115
	%	14,8 %	63,5 %	21,7 %	100.0 %

Valores apresentados em quantidade absolutas e relativas; Teste de Qui-quadrado com $p = 0,37$ na comparação entre meninos e meninas

Ainda conforme demonstrado na Tabela 1, no campo amostral estudado de 115 adolescentes, 74 eram meninas e 41 eram meninos, e houve diferença significativa no percentual de portadores do genótipo TT.

Tabela 2: Caracterização dos adolescentes a partir de variáveis antropométricas, qualidade de sono, hemodinâmica e presença ou não do polimorfismo do gene do FTO

		Grupo AA (N= 17)	Grupo AT (N=73)	Grupo TT (N=25)	Valor de p
Antropometria	Idade (anos)	16,1 ± 1,1	16,4 ± 1,0	16,5 ± 1,3	0,467
	Estatura (cm)	166,1 ± 6,4	165 ± 8,3	165 ± 9,1	0,850
	Peso (Kg)	56,2 ± 9,4	60,8 ± 12,1	59,6 ± 8,0	0,188
	IMC	20,2 ± 3,2	22,1 ± 4,2	21,3 ± 3,2	0,116
Hemodinâmica	PAS (mmHg)	115,1 ± 11,9	117,5 ± 11,8	117,5 ± 13,2	0,730
	PAD (mmHg)	67,3 ± 6,3	70,0 ± 8,3	71,8 ± 9,4	0,169
	FC (bpm)	81,8 ± 10,8	79,3 ± 13,9	82,5 ± 11,2	0,456

Os resultados estão apresentados para variáveis paramétricas em média ± desvio padrão. # $p < 0,05$ vs Grupo AA; * $p < 0,05$ vs Grupo AT, ANOVA, Test de Tukey.

Avaliou-se também as medidas antropométricas dos participantes (Tabela 2). A idade variou entre 15 e 17 anos e estatura entre 155cm e 175cm, sem diferenças significativas entre os grupos estudados. No grupo AA o peso ficou entre 46,8 kg e 65,6 kg, enquanto o IMC ficou entre 17,04 e 23,42. No grupo AT o peso ficou entre 48,68 kg e 72,96 kg, enquanto o IMC ficou entre 18 e 26,32. No grupo TT o peso ficou entre 51,62 kg e 67,68 kg, enquanto o IMC ficou entre 18,15 e 24,49. Na avaliação hemodinâmica, a avaliação dos três grupos não mostrou diferenças ou variações significativas, tanto para FC, como para PAS quanto para a PAD.

Na avaliação da qualidade do sono (Tabela 3), o resultado da média para o grupo AA foi $8,29 \pm 3,25$ pontos, para o grupo heterozigoto (grupo AT), $6,93 \pm 3,17$ pontos e para o grupo de homozigotos para o gene T foi $5,56 \pm 2,06$, sendo este significativamente diferente ao Grupo AA ($p < 0,006$).

Tabela 3: Caracterização do resultado referente a qualidade de sono nos diferentes genótipos

		Grupo AA (N= 17)	Grupo AT (N=73)	Grupo TT (N=25)	Valor de <i>p</i>
Qualidade do sono	PSQUI	$8,3 \pm 3,2$	$6,9 \pm 3,2$	$5,6 \pm 2,1$ #	0,006

Laboratorialmente, foi-se analisada a glicemia em jejum (Figura 11) dos adolescentes da pesquisa e não foi verificada diferenças significativas entre os três grupos genéticos avaliados, corroborando para afirmar que os indivíduos do estudo não apresentavam diabetes, apesar do histórico familiar.

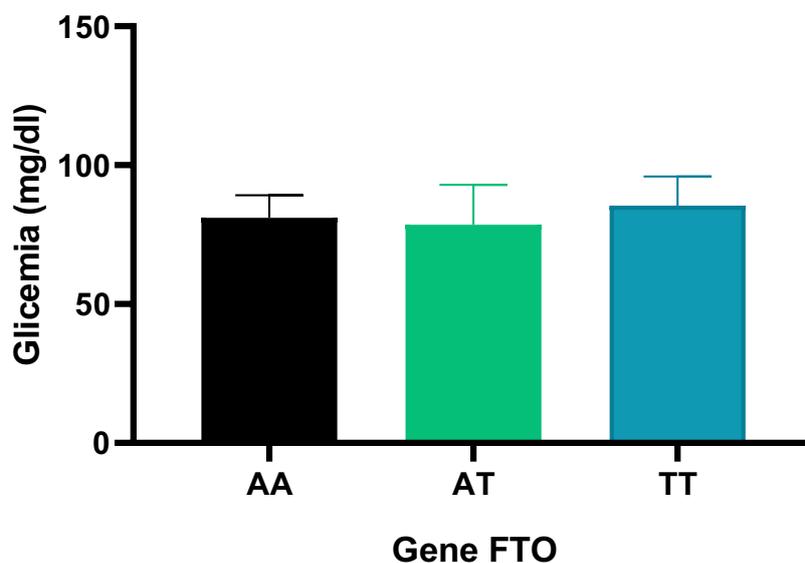


Figura 11: Gráfico representando o resultado glicêmico dos diferentes genótipos analisados
$p < 0,05$ vs Grupo AA; * $p < 0,05$ vs Grupo AT. ANOVA One-way para variáveis paramétricas com post test de Tukey; $p < 0,05$. ANOVA, Test de Tukey.

Na avaliação da modulação cardíaca e suas variações, utilizou-se os índices do domínio do tempo: média RR, RMSSD e SDNN; do domínio da frequência: LF, HF e relação LF/HF; os parâmetros não lineares: SD1, SD2 e SD2/SD1; e o índice de estresse cardiovascular.

Tabela 4: Modulação autonômica cardíaca em adolescentes com polimorfismos do gene do FTO

	Grupo AA (n= 17)	Grupo AT (n=73)	Grupo TT (n=25)	Valor de P
Domínio do Tempo				
Média RR	763,5 ± 86,1	778,5 ± 105,2	872,5 ± 115,2 * #	0,002
RMSSD (ms)	45,3 ± 17,4	48,6 ± 34,3	71,1 ± 33,7 * #	0,007
SDNN (ms)	54,0 ± 15,0	53,0 ± 25,6	65,3 ± 22,6	0,074
Domínio da Frequência				
LF (ms ²)	682,0 ± 467,2	961,8 ± 960,5	1147,8 ± 784,5	0,076
LF (nu)	44,3 ± 7,8	44,1 ± 15,8	34,3 ± 10,3 * #	0,005
HF (ms ²)	934,1 ± 837,9	1656,6 ± 2404,5	2437,9 ± 1907,1 *	0,008
HF (nu)	55,5 ± 7,8	55,9 ± 15,8	65,6 ± 10,3 * #	0,005
LF/HF	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,6	0,5 ± 0,2 * #	<0,001
Não linear				
SD1 (ms)	32,0 ± 12,3	34,4 ± 24,3	50,3 ± 23,9 * #	0,007
SD2(ms)	69,0 ± 18,3	66,0 ± 28,5	76,5 ± 23,6	0,205
SD2/SD1	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,8	1,6 ± 0,4* #	< 0,001
Estresse Cardiovascular				
Índice de Estresse	11,1 ± 3,8	11,8 ± 5,5	8,5 ± 2,6* #	< 0,001

Os resultados estão apresentados para variáveis paramétricas em média ± desvio padrão. # $p < 0.05$ vs Grupo AA; * $p < 0.05$ vs Grupo AT. ANOVA, Test de Tukey.

Ao analisar os resultados da VFC no domínio do tempo, pode-se perceber que os indivíduos que apresentam o gene A tiveram menores índices quando comparados com indivíduos homocigotos para o alelo T. Esse resultado ficou mais evidente nos parâmetros média RR e RMSSD, que tiveram um índice de significância ainda mais relevante.

No domínio da frequência, o índice LF (nu) estava significativamente aumentado nos indivíduos que possuem o gene A comparado aos que tem o genótipo TT, enquanto o índice HF(nu) estava reduzido. Quando calculado a relação LF/HF, os genótipos com A presente tinham valores bem mais elevados ao se comparar indivíduos TT e com um $p < 0,001$.

Na avaliação dos índices não lineares SD1 E SD2, percebeu-se uma redução mais pronunciada em SD1 nos grupos que apresentavam o gene mutante e uma redução menos significativa de SD2. No entanto, quando avaliado a relação SD2/SD1 esta alteração da VFC fica mais evidente, com $p < 0,001$.

O índice de estresse cardiovascular foi maior nos dois grupos que apresentavam o alelo A, tanto homocigoto quanto heterocigoto, em comparação ao grupo homocigoto para o alelo T.

6. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam a influência que a presença do polimorfismo do gene FTO exerce sobre o SNA e a modulação da atividade cardíaca. Analisou-se, num grupo de adolescentes saudáveis, uma série de parâmetros antropométricos, fisiológicos e laboratoriais que comumente estão alterados em pessoas que apresentam distúrbios metabólicos como DM, dislipidemias, obesidade, dentre outros. O intuito era verificar se pelo fato destes indivíduos terem histórico familiar de DM e polimorfismo do gene FTO poderiam apresentar alguma alteração nestes parâmetros precocemente, mesmo antes de terem algum sintoma.

Inicialmente, foi feita a avaliação genotípica dos participantes e estabeleceu-se a proporção de genótipos relativos ao gene FTO. A distribuição genotípica do polimorfismo no gene FTO é altamente variável e dependente da população estudada. A distribuição genotípica encontrada na população geral é de 30,8% de indivíduos TT, 50,8% de AT e 18,4% de AA (Kalnina *et al.*, 2013). Houve diferença significativa no percentual de heterocigotos na nossa amostra quando comparado a população em geral, porém essa diferença pode ser devido ao fato de os indivíduos escolhidos para o trabalho terem histórico familiar de DM, que apresenta maior índice de polimorfismo do gene FTO que o restante da população. Na população geral não houve diferenças na proporção dos genótipos entre os sexos diferente do resultado do nosso estudo, o que provavelmente foi devido ao N reduzido.

Foi avaliado também algumas medidas antropométricas: idade, altura, peso e IMC. Nossos resultados não apresentaram diferenças significativas entre os genótipos, o que não foi compatível com os números gerais. Estudos indicam que os indivíduos que são homocigotos para o alelo A têm aproximadamente 3 kg a mais e um risco 1,7 vez maior de serem obesos quando comparados aos homocigotos para o alelo T (Frayling *et al.*, 2007), demonstrando que essa mutação está associada ao aumento de risco de indivíduos desenvolverem obesidade (HUNT *et al.*, 2008). Adicionalmente, em população de obesos, a frequência dos dois alelos de

risco (AA) é aumentada, estando em cerca de 29,4% em obesos com IMC >30 kg/m² (Zabena *et al.*, 2009) e de 25% naqueles com obesidade extrema (IMC>40 kg/m²) (Ramos, *et al.*, 2012).

É importante salientar que a maioria dos estudos que fazem associação às variantes do gene FTO e obesidade, são 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. Por esse fato, pode-se inferir que os resultados encontrados nesse estudo não são equivalentes aos achados por estudos nesses países (Ramos *et al.*, 2012; Pereira *et al.*, 2016).

Outro parâmetro avaliado foi o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), uma ferramenta constituída por 19 questões que são categorizadas em sete componentes: C1 qualidade subjetiva do sono, C2 latência do sono, C3 duração do sono, C4 eficiência habitual do sono, C5 alterações do sono, C6 uso de medicamentos para dormir C7 disfunção diurna do sono. A soma dos valores atribuídos aos sete componentes varia de 0 a 21 no escore total, indicando que quanto maior o escore atingido, pior é a qualidade do sono (Chong *et al.*, 2012). Nossos resultados apontaram para um escore mais elevado nos participantes que apresentam o gene mutante A, sendo pior nos indivíduos homocigotos. É sabido que indivíduos que apresentam polimorfismos do gene FTO apresentam disfunção do SNA, havendo aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática (John *et al.*, 2022) o que corrobora para a pior qualidade do sono nestes adolescentes.

Na avaliação hemodinâmica, o resultado dos três grupos foi semelhante, sem diferenças ou variações significativas, tanto para FC, como para PAS quanto para a PAD. Pelo mesmo mecanismo que descrevemos anteriormente, no qual indivíduos que apresentam polimorfismos do gene FTO apresentam o eixo adrenérgico relativamente aumentado em relação ao restante da população (John, *et al.*, 2022), era possível que houvesse diferenças na dinâmica cardiovascular. No entanto, é possível que este tipo de alteração apareça cronicamente, após vários anos de evolução, como ocorre na maioria das doenças metabólicas. Essa cronicidade e o não aparecimento precoce de alterações na FC e na PA deve levar em consideração a grande quantidade de mecanismos fisiológicos envolvidos direta e indiretamente no controle e regulação destes parâmetros que interagem para manter seu equilíbrio. A regulação da PA e da FC é uma das funções fisiológicas mais complexas do

organismo, que depende de ações integradas, à curto e a longo prazo, dos sistemas cardiovascular, renal, neural, endócrino (Pereira *et al.*, 2009), que modulam não só a atividade do SNA para o coração e para os vasos, como também o volume sanguíneo e a secreção de vários hormônios (Waisman, 2018).

Sequencialmente, analisou-se a glicemia em jejum dos adolescentes da pesquisa e não foi verificada diferenças significativas entre os três grupos genéticos avaliados. Este resultado era previsto, pois os adolescentes não eram diabéticos, apesar da tendência familiar. A influência do gene FTO na glicemia ocorre de maneira crônica e de forma mais evidente em indivíduos que já apresentam algum nível de obesidade ou até mesmo pré-diabetes (Bitello, 2023). Este resultado reforça a tese de que o gene FTO exerce algum efeito direto no Sistema Nervoso, mais precisamente nos nervos periféricos, através de mecanismos ainda não explicados, mas que podem ser semelhantes ao que ocorre com a NAC em pacientes diabéticos.

Na avaliação da modulação cardíaca e suas variações, foi onde encontraram-se os resultados mais relevantes deste trabalho. Utilizou-se os índices do domínio do tempo, do domínio da frequência, parâmetros não lineares e o índice de estresse cardiovascular, todos estes fornecidos no resultado dos exames eletrocardiográficos.

Adicionalmente, no domínio do tempo, avaliou-se a média RR e os índices RMSSD e SDNN. Foi-se verificado que os indivíduos que apresentam o gene A, tanto em homozigose quanto em heterozigose, tiveram menores índices quando comparados com indivíduos TT. Esse resultado ficou mais evidente nos parâmetros média RR e RMSSD, que tiveram um índice de significância maior. A média RR é o cálculo direto da média das frequências cardíacas, enquanto que os índices RMSSD e SDNN são cálculos de desvio-padrão desta média em gravação habitual de 24h, que possibilita apresentar valores mais precisos. A variável SDNN representa a função autonômica geral, sendo obtido a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal, enquanto que a RMSSD representa a atividade parassimpática, sendo encontrada a partir da análise de intervalos RR adjacentes, e desta forma possibilita sabermos qual dos dois sistemas está atuando (Kaze *et al.*, 2022).

Conforme John *et al.*, (2022), os pacientes pré-diabéticos ou diabéticos apresentam aumento da variável SDNN (o que não foi percebido na nossa amostra, porem com baixo grau de significância) e redução de RMSSD (percebido na nossa amostra com um alto grau de significância), indicando redução da variabilidade da frequência cardíaca por meio da redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática. Sob esse viés, os resultados evidenciam que a presença do polimorfismo do FTO também leva a alterações na modulação cardíaca independente de alterações glicêmicas detectáveis.

No domínio da frequência, o índice LF(nu) estava significativamente aumentado nos indivíduos que possuem o gene A comparado aos que tem o genótipo TT, enquanto o índice HF(nu) estava reduzido. Quando calculado a relação LF/HF, os genótipos com A presente tinham valores bem mais elevados ao se comparar indivíduos TT e com um $p < 0,001$. O componente HF (alta frequência) corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração enquanto que o componente de LF (baixa frequência) é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (Novais, *et al.*, 2004)

Verma *et al.*, (2018) demonstrou que pacientes com DM2 podem apresentar redução da VFC associada ao aumento do LF e da relação LF/HF. Essa elevação decorre da redução da variável HF devido à hiperglicemia, o que indica redução da atividade parassimpática, a qual associada ao aumento de LF aumentaria o tônus simpático e, conseqüentemente, provocaria as disfunções autonômicas como a taquicardia em pacientes diabéticos que apresentam NAC. Os resultados encontrados neste trabalho são semelhantes, ratificando a hipótese da influencia do polimorfismo do gene FTO na modulação cardíaca.

Na avaliação dos índices não lineares SD1 E SD2, percebeu-se uma redução mais pronunciada em SD1 nos grupos que apresentavam o gene mutante e uma redução menos significativa de SD2. O índice SD1, que representa o eixo transversal do *plot* de Poincaré, indica a influencia parassimpática sobre o nódulo sinoatrial. Os menores valores do índice SD1 sugerem que a atividade parassimpática está reduzida (Brunetto *et al.*, 2005). Tal redução está associada ao aumento do risco para morbidade e mortalidade por todas as causas e ao desenvolvimento de vários fatores de risco (Thayer; Lane, 2007). O índice SD2 também apresentou redução, apesar de menos pronunciada. No entanto, quando calculado a relação SD1/SD2, as diferenças entre os genótipos ficaram mais evidente e com um índice de

significância bem mais relevante. Esses índices expressam a variabilidade global dos intervalos RR, o que sugere que os portadores do polimorfismo do gene FTO apresentam redução da variabilidade global da frequência cardíaca (Brunetto *et al*, 2005).

O índice de estresse cardiovascular foi maior nos dois grupos que apresentavam o alelo A, tanto homocigoto quanto heterocigoto, em comparação ao grupo homocigoto para o alelo T. Este parâmetro, apesar de menos específico que os demais analisados acima, também reforça que em pessoas portadoras do gene FTO há uma ativação adrenérgica mais pronunciada associada a uma redução da atividade colinérgica, dois fatores que estão associados a aumento de morbimortalidade no longo prazo.

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que a presença de polimorfismos do gene FTO altera de modo significativa a maneira como o SNA modula a atividade cardiovascular em indivíduos com histórico familiar de diabetes, mesmo que ainda não apresentem nenhuma sintomatologia, nem alterações laboratoriais ou algum grau de obesidade, provocando alterações mensuráveis na principalmente na VFC, o que, em tese, coloca os indivíduos portadores destes genes numa situação de maior vulnerabilidade para problemas de saúde.

Um outro ponto de grande relevância, foi perceber que mesmo quando todos os demais parâmetros mais utilizados usualmente nas avaliações clínicas de pacientes portadores de distúrbios metabólicos, como glicemia, medidas antropométricas, de PA e FC, estavam normais, os índices de avaliação cardíaca já demonstram alterações, o que pode significar uma maior sensibilidade destes em comparação aos demais.

Por conseguinte, a utilização da VFC pode representar um importante preditor do comportamento do SNA antes da instalação das complicações de uma doença crônica, sendo um meio para melhor entender suas causas e prever a saúde cardiovascular e metabólica, bem como para planejar tratamentos preventivos, avaliar a evolução do quadro patológico e monitorar procedimentos terapêuticos em longo prazo, a fim de verificar sua eficácia.

Confirmamos que o gene FTO desempenha papel importante não somente no desenvolvimento de distúrbios metabólicos (obesidade, pré-diabetes, diabetes), mas de alguma

maneira influencia diretamente no SNA, alterando a forma como este modula o funcionamento cardíaco, sugerindo um papel muito mais amplo deste gene do que o já é descrito na literatura.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

O projeto foi executado com sucesso em uma amostra de 115 adolescentes, proporcionando uma base sólida de análise para as variáveis estudadas. Apesar dos desafios, o trabalho avançou de forma significativa, apresentando resultados animadores e relevantes. A pesquisa com adolescentes com histórico familiar de diabetes apresenta grande potencial para a compreensão precoce de alterações na modulação autonômica, permitindo a detecção dessas mudanças antes mesmo da manifestação de sinais e sintomas visíveis.

Para futuras pesquisas, recomenda-se ampliar o número de participantes, o que poderá fortalecer ainda mais a representatividade dos resultados. Além disso, a inclusão de metodologias adicionais, como testes de esforço físico, análises laboratoriais mais completas, avaliação de composição corporal por bioimpedância e ecocardiograma, poderia expandir as análises e trazer uma compreensão ainda mais detalhada das variáveis, contribuindo para resultados mais abrangentes.

Estudos futuros com amostras ampliadas são essenciais para explorar com maior profundidade a relação entre o gene FTO e o sistema nervoso autônomo (SNA), buscando elucidar os mecanismos fisiológicos e vias metabólicas controladas por este gene que possam influenciar diretamente a função do SNA. A inclusão de análises genéticas do gene FTO combinadas com o estudo do SNA poderá oferecer novas perspectivas para entender como essas alterações influenciam o desenvolvimento de doenças metabólicas ao longo da vida. Além disso, o desenvolvimento de um aplicativo voltado para auxiliar profissionais da saúde na avaliação precoce de alterações autonômicas abre possibilidades para monitorar e intervir preventivamente, apoiando a personalização do cuidado de adolescentes em risco. Essas abordagens contribuem para uma compreensão integrada e uma intervenção mais direcionada, abrindo caminho para o aprimoramento do manejo preventivo em saúde metabólica.

REFERÊNCIAS

AGASHE, Shruti; PETAK, Steven. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 14, n. 4, p. 251, 2018.

AIDAR M.; PERES L. S. R.; A simple and cost-effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. **Braz. Dent. J.** vol.18 no.2 Ribeirão Preto 2007.

ALIPOUR, Meysam *et al.* Association between inflammatory obesity phenotypes, FTO-rs9939609, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 25, n. 1, p. 46, 2020.

ARTASENSI, Angelica *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1987, 23 abr. 2020.

AUBERT AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med.** 2003;33(12):889-919.

BARROS VCV, Brito MR. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca no paciente após infarto agudo do miocárdio. **Rev Soc Mineira de Cardiol.** 2005. Disponível em: <http://www.bibliomed.com.br/lib/showdoc.cfm?LibDocID=13320&ReturnCatID=14138&action=full>

BAKKAR, Nour-Mounira Z. *et al.* Cardiac Autonomic Neuropathy: A Progressive Consequence of Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes and Related Metabolic Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9005, 27 nov. 2020.

BARRETT, Timothy *et al.* Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people—A literature review. **Pediatric Diabetes**, v. 21, n. 2, 10 jan. 2020.

BEM AF, KUNDE J. The importance of glycated hemoglobin determination in the management of chronic complications associated with diabetes mellitus. **J Bras Patol Med Lab** 2006;42:145-78.

BITELLO, Adriana Regina. Relação entre a dieta e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO e a interação entre os marcadores bioquímicos e nutricionais. 2014. BJORNSTAD, Petter *et al.* Youth-onset type 2 diabetes mellitus: an urgent challenge. **Nature Reviews Nephrology**, v. 19, n. 3, p. 168-184, 2023.

BRADBURY S, Eggleston C. Postural hypotension. A report of three cases. **Am Heart J.** 1925; 1:73-86

BRUNETTO AF, Silva BM, Roseguini BT, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. **Rev Bras Med Esporte.** 2005; 11 (1): 22-7.

CAMBRI, Lucieli Teresa, *et al.* "Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico." **Arq Sanny Pesq Saúde** 1.1 (2008): 72-82.

CANNON WB. The Wisdom of the Body. **New York: W.W. Norton; 1939.**

CAPOZZI, Megan E. *et al.* The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon. **Cell metabolism**, v. 34, n. 11, p. 1654-1674, 2022.

CHANDEL, Navdeep S. Carbohydrate metabolism. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 13, n. 1, p. a040568, 2021.

CHAE, S. M.; YEO, J. Y.; HWANG J. H.; LEE, J. H.; LIM, J.; KWON, I. Weight control in adolescents: Focus groups with Korean adolescents and their teachers. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 33, p. 4-9, 2017.

CHARRO, M. A. *et al.* Hormonal, metabolic and perceptual responses to different resistance training systems. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, Torino, (in press). Maringá, v. 21, n. 1, p. 1-11, 1. Trim. 2010.

CHONG AM, Cheung CK. Factor structure of a Cantonese-version Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Biol Rhythms**. 2012;10:118-25.

CHOWDHURY, Mahin *et al.* Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 9, n. 2, p. e002480, 2021.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI/NCCLS), Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard-Fifth Editin. **CLSI/NCCLS document H1-a5** vol. 23 N° 33 (replaces H1-A4 vol.16 N° 13). Wayne, PA USA: NCCLS, 2003.

COLE, Joanne B.; FLOREZ, Jose C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 12 maio 2020.

D'ALMEIDA FILHO, Luciano Feitosa *et al.* O perfil epidemiológico da Diabetes Mellitus e estimativa da Retinopatia Diabética no Brasil, entre 2017 e 2021 The epidemiological profile of Diabetes Mellitus and estimates of Diabetic Retinopathy in Brazil, between 2017 and 2021. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 46217-46225, 2022.

DA SILVA, Alice Dias *et al.* Estado nutricional, fatores de risco e comorbidades em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 2. **HU Revista**, v. 46, p. 1-9, 2020.

DE ANGELIS, Kátia; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, Maria Cláudia. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 3, p. 1-7, 2004.

DEMIR, Sevçican *et al.* Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. **Advanced Science**, v. 8, n. 18, p. 2100275, 2021.

DE GODOY MARQUES, Claudia Mirian *et al.* Diabetes Mellitus e fator de risco genético-uma pequena revisão Diabetes Mellitus and genetic risk factor-a small review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 23264-23281, 2021.

DIAS FILHO, Carlos Alberto Alves *et al.* Construção de um aplicativo para estimar risco hipertensivo em adolescentes com histórico familiar de hipertensão, associado a polimorfismos do sistema renina angiotensina aldosterona e as possíveis alterações autonômicas cardíacas. **TEDE (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – UFMA)**, 2023. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/4738>

DIMITROPOULOS G, TAHRANI A. A., STEVENS M. J. Neuropatia autonômica cardíaca em pacientes com diabetes mellitus. **Mundial J Diabetes**; 5(1):17-39, 2014.

DUARTE, Eliud Garcia *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular sobre o pé diabético 2023. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 23, p. e20230087, 2024.

EGAN, Aoife M.; DINNEEN, Seán F. What is diabetes?. **Medicine**, v. 47, n. 1, p. 1-4, 2019.

ELSAYED, Nuha A. *et al.* 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S203-S215, 2023.

ESPINOZA L, BOYCHUK CR. Diabetes, and its treatment, as an effector of autonomic nervous system circuits and its functions. **Curr Opin Pharmacol**. 2020 Oct;54:18-26. doi: 10.1016/j.coph.2020.06.006. 2020.

FATHI, Amir; VICKNESON, Keeran; SINGH, Jagdeep S. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. **Heart Failure Reviews**, 4 dez. 2020.

FISCHER, J.; KOCH, L.; EMMERLING, C.; VIERKOTTEN, J.; PETERS, T.; BRÜNING, J. C.; RÜTHER, U. Inactivation of the FTO gene protects from obesity. **Nature**, v. 458, n. 7240, p. 894-898, 2009.

FLORY, James; LIPSKA, Kasia. Metformin in 2019. **JAMA**, v. 321, n. 19, p. 1926, 21 maio 2019.

FRAYLING, T. M., TIMPSON, N. J., WEEDON, M. N., ZEGGINI, E., FREATHY, R. M., LINDGREN, C. M., PERRY, J. R., ELLIOTT, K. S., LANGO, H., RAYNER, N. W., SHIELDS, B., HARRIES, L. W., BARRETT, J. C., ELLARD, S., GROVES, C. J., KNIGHT, B., PATCH, A. M., NESS, A. R., EBRAHIM, S., LAWLOR, D. A., ... MCCARTHY, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science (New York, N.Y.)**, 316(5826), 889–894. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1141634>

FRONCHETTI, Lenise, *et al.* "Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo: aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca." **Rev Port Cien Desp** 6.1 (2006): 21-28.

GIBBONS C.H. Basics of autonomic nervous system function, **Handb. Clin. Neurol.**, 160 (2019), pp. 407-418

GOLDBERGER, J. J., ARORA, R., BUCKLEY, U., & SHIVKUMAR, K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. **Journal of the American College of Cardiology**, 73(10), 1189–1206, 2019.

GUIMARÃES JUNIOR, M. S.; FRAGA, A. S.; ARAÚJO, T. B.; TENÓRIO, M. C. C. Fator de risco cardiovascular: a obesidade entre crianças e adolescentes nas macrorregiões brasileiras. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 69, p. 132-142, 2018.

HALL, John E. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. 14a ed. **Elsevier Health Sciences**, 2021.

HARREITER, Jürgen; RODEN, Michael. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 135, S1, p. 7-17, jan. 2023.

HAYASHI, Yoshitaka. Glucagon regulates lipolysis and fatty acid oxidation through inositol triphosphate receptor 1 in the liver. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 1, p. 32-34, 26 jul. 2020.

HOSEINI TAVASSOL, Zahra *et al.* Association of fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms with non-communicable diseases (NCDs) in the Iranian population: A systematic review of observational studies. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 21, n. 2, p. 1975-1989, 2022.

HOSSAIN P, KAWAR BEL, NAHAS M.. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. **N Engl J Med**. 2007;356:213–5

HUANG, W-H.; HWANG, L-C.; CHAN, H-L.; LIN, H-Y.; LIN, Y-H. Study of seven single-nucleotide polymorphisms identified in East Asians for association with obesity in a Taiwanese population. **BMJ open**, v. 6, n. 8, p. e011713, 2016.

HUNT SC, STONE S, XIN Y, SCHERER CA, MAGNESS CL, IADONATO SP, *ET AL.* Association of the FTO gene with BMI. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16:902-4.

JACKSON, Melanie A.; AHMANN, Andrew; SHAH, Viral N. Type 2 Diabetes and the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 23, S1, p. S—27—S—34, 1 mar. 2021.

JAISSWAL, Mamta *et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. **Pediatric Diabetes**, v. 19, n. 4, p. 680-689, 2 jan. 2018.

JAMES AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. **Prog Biophys Mol Biol**. 2007;94(3):265-319.

JIANG, Luoying *et al.* Advances in gene therapy hold promise for treating hereditary hearing loss. **Molecular Therapy**, v. 31, n. 4, p. 934-950, 2023.

JOHN, A. *et al.*, (2022). Cardiac autonomic dysfunctions in type 2 diabetes mellitus: an investigative study with heart rate variability measures. **American Journal of Cardiovascular Disease**, 12, 224-232.

KALNINA, I.; ZAHARENKO, L.; VAIVADE, I.; ROVITE, V.; NIKITINA-ZAKE, L.; PECULIS, R.; KLOVINS, J. Polymorphisms in FTO and near TMEM18 associate with type 2 diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes. **Gene**, v. 527, n2, p. 462-468, 2013. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.079

KARTHIKEYAN, Aditya *et al.* Evaluation of Association between Time in Range, a Continuous Glucose Monitoring Metric, and Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Patients. **Annals of African Medicine**, v. 23, n. 1, p. 19-24, 2024.

KAZE, Arnaud D. *et al.* Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes. **European Journal of Heart Failure**, 31 jan. 2022.

KUDVA, Yogish C. *et al.* Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre flash glucose monitoring systems in adults. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 12, p. 1320-1337, 2018.

KIM, Y-J.; LEE, H-S.; KIM, Y. K.; PARK, S.; KIM, J-M.; YUN, J. H.; YU, H-Y.; KIM, B-J. Association of Metabolites with Obesity and Type 2 Diabetes Based on FTO Genotype. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0156612, 2016.

LANDGRAF, Rüdiger *et al.* Therapy of Type 2 Diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, S 01, p. S73—S92, dez. 2019.

LIMA, Adamor da Silva. Variabilidade da pressão arterial batimento a batimento após uma sessão de treinamento isométrico de preensão manual. **Repositório de Teses e Dissertações da UNB**, 2024. Disponível, em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/49102>

LIU, Yanfen; LOU, Xueyong. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. **Clinics**, v. 75, 2020.

LUIZ João, CARVALHO Azevedo, ROCHA Adson, ASSIS Francisco, NASCIMENTO Francisco Assis, SOUZA João Neto, FERNANDO Luiz. Desenvolvimento de um Sistema para Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Research Gate**, 2002. Disponível em: http://www2.ene.unb.br/joaoluiz/pdf/cbeb2002_ecglab.pdf

MARQUES VANDERLEI, L. C., PASTRE, C. M., AKEMI HOSHI, R., DIAS DE CARVALHO, T., & FERNANDES DE GODOY, M. (2009). Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, 24(2), 205-217. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=398941871018>. Acesso em: 6 maio. 2024.

MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Archives of disease in childhood**: 45 (239):13-23, 1970.

MASSON, Gustavo Santos; MICHELINI, Lisete Compagno. Atividade nervosa simpática e desenvolvimento de lesões de órgãossalvo na hipertensão arterial: benefícios autonômicos induzidos pelo treinamento aeróbio. **Rev Soc Cardiol Estado São Paulo**, v. 24, n. 2, 2014.

MCCARTHY MI.. GENOMICS, TYPE 2 DIABETES, AND OBESITY. **N ENGL J MED**. 2010;363:2339–50.

MESINOVIC, Jakub; SCOTT, David. Sarcopenia and diabetes mellitus: evidence for a bi-directional relationship. **European Geriatric Medicine**, v. 10, n. 5, p. 677-680, 2019.

METZ, Matthäus *et al.* Brain insulin signaling suppresses lipolysis in the absence of peripheral insulin receptors and requires the MAPK pathway. **Molecular Metabolism**, p. 101723, abr. 2023.

MOSTARDA, Cristiano, *et al.* "Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico." **Rev bras hipertens** 16.1 (2009): 55-60.

MOTATAIANU, Anca *et al.* Autonomic and Somatic Nerve Functions in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Electrophysiological Aspects. **Diagnostics**, v. 11, n. 11, p. 2005, 28 out. 2021.

NAAZ, Kahkashan; KUMAR, Anil; CHOUDHURY, Ipsita. Assessment of FTO Gene Polymorphism and its Association with Type 2 Diabetes Mellitus in North Indian Populations. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 34, n. 4, p. 479-484, 16 jul. 2018.

NAKAMURA, Kazufumi *et al.* Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 7, p. 3587, 2022.

NOVAIS LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, *et al.* Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Rev Bras Fisioter**. 2004;8(3):207-13.

OLIVEIRA, MARIANA SALES *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2-uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023.

OSER, TAMARA K. *et al.* Personal Continuous Glucose Monitoring Use Among Adults with Type 2 Diabetes: Clinical Efficacy and Economic Impacts. **Current Diabetes Reports**, v. 21, n. 11, nov. 2021.

PHANI, N. M.; VOHRA, M.; RAJESH, S.; ADHIKARI, O.; NAGRI, S. K.; D'SOUZA, S. C.; SATYAMOORTHY, K.; RAI, P. S. Implications of critical PPAR γ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to tipo 2 diabetes in na Indian population. **Molecular Genetics and Genomics**, v. 291, n. 1, p. 193-204, 2016.

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.

PEREIRA, P. A.; ALVIM-SOARES JR, A. M.; SANDRIM, V. C.; LANNA, C. M. M.; SOUZA-COSTA, D. C.; BELO, V. A.; PAULA, J. J.; TANUS-SANTOS, J. E.; RAHMAN, Md Saidur *et al.* Role of insulin in health and disease: an update. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6403, 2021.

PUMPRLA J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol.** 2002;84(1):1-14.

RAMOS, A. V.; BASTOS-RODRIGUES, L.; RESENDE, B. A.; FRIEDMAN, E.; CAMPANHA-VER-SIANI, L.; MIRANDA, D. M.; DE MARCO, L. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. **BMC Med Genet**, v. 13, n. 101, 2012. doi: 10.1186/1471-2350-13-101

RAJENDRA ACHARYA U, PAUL JOSEPH K, KANNATHAL N, LIM CM, SURI JS.. Heart rate variability: a review. **Med Bio Eng Comput**, 44 (2006), pp. 1031-51

RASSI JR. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **J Diag Cardiol.** 8 ed., 2000. Disponível em: www.cardios.com.br/jornal-01/tese%20completa.htm

RIBEIRO JP, MORAES FILHO RS..Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo.. **Rev Bras Hipertens**, 12 (2005), pp. 14-20

ROCHA, E. A., Mehta, N., Távora-Mehta, M. Z. P., Roncari, C. F., Cidrão, A. A. D. L., & Elias Neto, J. (2021). Disautonomia: uma condição esquecida—parte 1. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 116, 814-835.

RODACKI M, TELES M, GABBAY M, MONTENEGRO R, BERTOLUCI M, RODRIGO LAMOUNIER. Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2023).

ROMANO-SILVA, M. A.; MIRANDA, D. M. Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 521-527, 2016.

RUZE, REXIATI *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus: Connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1161521, 2023.

SANCAR, GENCER *et al.* FGF1 and insulin control lipolysis by convergent pathways. **Cell Metabolism**, v. 34, n. 1, p. 171-183.e6, jan. 2022.

SARDINHA L. B, LOHMAN T. G., TEIXEIRA P. J., GUEDES D. P., GOING S. B. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. **The American journal of clinical nutrition.** 68(4):786-93, 1998.

SEGUNDO, ADEMIR ESPERIDIÃO SANTOS *et al.* Epidemiologia da diabetes mellitus no Brasil de 2018 a 2022. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 10, n. 1, p. 67-71, 2023.

SERBIS, Anastasios *et al.* Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **World Journal of Diabetes**, v. 12, n. 4, p. 344, 2021.

SHAIKH, FARHEEN *et al.* Frequency distribution and association of Fat-mass and obesity (FTO) gene SNP rs-9939609 variant with Diabetes Mellitus Type-II population of Hyderabad, Sindh, Pakistan. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 8, p. 4183-4190, 2021.

SCHMIDT R. E. Neuropatologia e patogênese da neuropatia autonômica diabética. **Rev Internacional Neurobiol**; 50:257–92. 2002.

SCHUBERT-OLESEN, OLIVER *et al.* Continuous Glucose Monitoring and Physical Activity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12296, 28 set. 2022.

SHIRANE Daniel, MAIOLINI Fernanda, MOREIRA, Dalmo. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Universitários Saudáveis Após Ingesta de Bebida Energética. **Revista Ciências em Saúde**. Volume 6. DOI: 10.21876/rcsfmit.v6i4.609, 16 set. 2016.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. **Artmed editora**, 2017.

SOLIS, MARINA YAZIGI *et al.* Potential of creatine in glucose management and diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 570, 2021.

SOUZA, Marcieli Cabral de. Intervenções fisioterapêuticas para redução dos níveis pressóricos em pacientes idosos com hipertensão arterial sistêmica. **Repositório Aberto da Universidade do Porto**, 2023.

SOUZA, M. R. *et al.* Neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus: Perspectivas atuais. **Rev Bras Hipertens**, v. 26, n. 4, p. 131-6, 2019.

STEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

SU, JINGQIAN *et al.* Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13381, 29 ago. 2023.

SUDO, Susumu Z. *et al.* Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3258, 2022.

THAYER JF, LANE RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biol Psychol** 2007;74:224-42.

TOMMERDAHL, Kalie L. *et al.* Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. **Pediatric Nephrology**, 14 abr. 2021.

TORTORA, Gerard J., and Bryan Derrickson. *Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. **Artmed Editora**, 2016.

VALAIYAPATHI, Badhma *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents. **Current diabetes reviews**, v. 16, n. 3, p. 220-229, 2020.

VANDERLEI LC, PASTRE CM, HOSHI RA, CARVALHO TD, GODOY MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2009;24:205-17.

VERMA, Shalini *et al.* Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 17, n. 2, p. 149-158, 8 set. 2018.

WAISMAN, G. Estado actual de la hemodinamia no invasiva em hipertensión arterial. **Hipertensión y Riesgo Vascular**, v. 35, n. 1, p. 30-36, 2018.

WANG, Xueqing *et al.* Adipokines in glucose and lipid metabolism. **Adipocyte**, v. 12, n. 1, p. 2202976, 2023.

WARDLE, J.; LLEWELLYN, C.; SANDERSON, S.; PLOMIN, R. The FTO gene and measured food intake in children. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 1, p. 42, 2008.

WU, Birong; NIU, Zheyun; HU, Fan. Study on Risk Factors of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Establishment of Prediction Model. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 45, n. 4, p. 526-538, 31 jul. 2021.

XU, Zi-Yang *et al.* Emerging role and mechanism of the FTO gene in cardiovascular diseases. **Biomolecules**, v. 13, n. 5, p. 850, 2023.

YAN, Yaqiong *et al.* Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, 19 jul. 2022.

YEN, Fu-Shun *et al.* Sulfonylureas may be useful for glycemic management in patients with diabetes and liver cirrhosis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 12, p. e0243783, 14 dez. 2020.

YUENYONGCHAIWAT, Kornanong; BOONSINSUKH, Rumpa. Type 2 Diabetes Mellitus Related to Decreased Peripheral and Respiratory Muscle Strength in sarcopenic Thai Elderly. **Current Aging Science**, v. 14, 15 jul. 2021.

ZABENA, C.; GONZALEZ-SANCHEZ, J. L.; MARTINEZ-LARRAD, M. T.; TORRES-GARCIA, A.; ALVAREZ-FERNANDEZ-REPRESA, J.; CORBATON-ANCHUELO, A.; SERRANO-RIOS, M. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. **Obes Surg**, v. 19, n. 1, p. 87-95, 2009. doi: 10.1007/s11695-008-9727-0

ZEIGERER, Anja *et al.* Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. **Comprehensive Physiology**, v. 11, p. 1759-1783, 2021.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

INFLUÊNCIA POLIMORFISMO DO GENE DO FTO DO HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES SOBRE O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES.

Convidamos o (a) senhor (a) pai e/ou mãe ou responsável ao consentimento da participação do seu filho na pesquisa que se destina a determinar a influência do histórico familiar de diabetes e polimorfismo do gene do FTO sobre o sistema nervoso autônomo de adolescentes.

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: será realizado um estudo analítico e transversal, as amostras serão coletada na própria área da escola e o estudo bioquímico vai ser feito no laboratório de bio-análise do prédio de PPG do departamento de medicina 2. As amostras de sangue, avaliação antropométrica, composição corporal, avaliação de nível de atividade física, avaliação da maturação sexual, Avaliação cardiopulmonar em esforço, registro da pressão arterial batimento a batimento, Variabilidade no domínio do tempo, Variabilidade no domínio da frequência e coleta sangue e saliva apenas uma vez no estudo.

O risco é o possível constrangimento durante a coleta da maturação sexual, mas, será minimizado porque as meninas serão avaliadas por mulheres e os meninos por homens e serão feitas em uma sala isolada.

Os benefícios que seu filho ou filha pode esperar é ter um entendimento maior da importância da atividade física, estímulo para realiza-la e diminuir risco de desenvolver a diabetes tipo 2 ou melhorar seu quadro clínico.

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 indenizada 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.

Pesquisador responsável:
Rachel Melo Ribeiro

Pesquisador responsável
Carlos Alberto Alves Dias Filho

Pesquisador responsável:
Emir Nunes Piauilino

São Luís – MA: ____ / ____ / ____

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÃO SOBRE A PESQUISA:

INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES E POLIMORFISMO DO GENE DO FTO SOBRE O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO DE ADOLESCENTES.

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa que se destina a determinar a influência do histórico familiar de diabetes e polimorfismo do gene do FTO sobre o sistema nervoso autônomo de adolescentes.

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: será realizado um estudo analítico e transversal, as amostras serão coletada na própria área da escola e o estudo bioquímico vai ser feito no laboratório de bio-análise do prédio de PPG do departamento de medicina 2. As amostras de sangue, avaliação antropométrica, composição corporal, avaliação de nível de atividade física, avaliação da maturação sexual, Avaliação cardiopulmonar em esforço, registro da pressão arterial batimento a batimento, Variabilidade no domínio do tempo, Variabilidade no domínio da frequência e coleta serão coletados no início e no final do estudo.

O risco é o possível constrangimento durante a coleta da maturação sexual, mas, será minimizado porque as meninas serão avaliadas por mulheres e os meninos por homens e serão feitas em uma sala isolada.

Os benefícios que você pode esperar é ter um entendimento maior da importância da atividade física, estímulo para realiza-la e diminuir risco de desenvolver a diabetes tipo 2 ou melhorar seu quadro clínico.

Sempre que você desejar será fornecido esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, você 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 sua identificação e das informações obtidas pela sua participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações, só será feita entre profissionais estudiosos do assunto. Seu nome não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizada 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.

Pesquisador responsável:
Rachel Melo Ribeiro

Pesquisador responsável
Carlos Alberto Alves Dias Filho

Pesquisador responsável:
Emir Nunes Piauilino

São Luís – MA: ____ / ____ / ____

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES E SUA RESPOSTA BARORREFLEXA.

Pesquisador: Cristiano Teixeira Mostarda

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50959915.6.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.378.142

Apresentação do Projeto:

Resumo: O sedentarismo é hoje um problema crônico que pode causar complicações a saúde e mortes prematuras, assim como, acarretando ainda maiores gastos à saúde pública. A idade, sexo, classe social, nível educacional entre outros fatores influenciam no nível de atividade física, sendo um importante fator de risco para os adolescentes tendo como causa prematura o síndrome metabólica (SM), além da diabetes que é uma doença que tem causas tanto genéticas como ambientais, já foi demonstrado que histórico de diabetes paterno ou materno aumenta o risco de desenvolver 2 a 4 vezes assim como adiposidade aumentada, as alterações metabólicas e endócrinas levam a alteração cardiovascular mas, uma das formas farmacológicas de diminuir tais riscos é a realização de atividade aeróbica em média 60min por dia e 5 vezes por semana. Objetivo: Avaliar a influência do nível de atividade física e inflamatórios em adolescentes com histórico familiar de diabetes e sua resposta barorreflexa. Metodologia: Trata-se de estudo analítico e transversal no qual serão incluídos adolescentes com idade entre 11 a 18 anos, de ambos os sexos, regularmente matriculados no ensino fundamental e médio da rede pública de ensino do município de São Luís – MA, o nível de atividade física será avaliada através de questionário. Além de avaliação antropométrica e composição corporal, coleta de sangue para o teste do lipidograma, glicemia em jejum, e alguns interleucinas, avaliação da maturação sexual e

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

avaliação cardiopulmonar em esforço onde serão comprados com o sistema barorreflexo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a influência do nível de atividade física e inflamatórios em adolescentes com histórico familiar de diabetes e sua resposta barorreflexa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco é o possível constrangimento durante a coleta da maturação sexual, mas, será minimizado porque as meninas serão avaliadas por mulheres e os meninos por homens e serão feitas em uma sala isolada.

Benefícios:

Os benefícios que você pode esperar é ter um entendimento maior da importância da atividade física, estímulo para realiza-la e diminuir risco de desenvolver a diabetes tipo 2 ou melhorar seu quadro clínico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem todos os elementos necessários para o bom desenvolvimento da mesma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram apresentados e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_625671.pdf	13/11/2015 15:15:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETOCOMPLETO.pdf	13/11/2015 15:14:56	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Investigador	PROJETOCOMPLETO.pdf	13/11/2015 15:14:56	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOMPLETO.docx	13/11/2015 15:14:05	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cintra.docx	12/11/2015 17:02:45	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cintra.pdf	12/11/2015 17:01:02	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoassentcarlos.pdf	12/11/2015 16:57:04	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoassent.docx	12/11/2015 16:56:48	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	12/11/2015 16:56:33	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	12/11/2015 16:56:09	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito
Folha de Rosto	folhacarlos.pdf	12/11/2015 16:54:56	Cristiano Teixeira Mostarda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 21 de Dezembro de 2015

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho			
Bairro: Bloco C,Sala 7, Comitê de Ética	CEP: 65.080-040		
UF: MA	Município: SAO LUIS		
Telefone: (98)3272-8708	Fax: (98)3272-8708	E-mail: cepufma@ufma.br	

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

e) Tossia ou roncava alto

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

f) Sentia muito frio

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

g) Sentia muito calor

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

h) Tinha sonhos ruins

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

i) Tinha dor

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- () muito bom
- () bom
- () ruim
- () muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- mora só
- divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
- divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- nunca no mês passado
- uma ou duas vezes por semana
- menos de uma vez por semana
- três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- ()nunca no mês passado
- ()uma ou duas vezes por semana
- ()menos de uma vez por semana
- ()três ou mais vezes por semana

e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

	nenhuma chance de cochilar	pequena chance de cochilar	moderada chance de cochilar	alta chance de cochilar
- Sentado e Lendo	0	1	2	3
- Vendo TV	0	1	2	3
- Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	0	1	2	3
- Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	0	1	2	3
- Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
- Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
- Sentado calmamente, após o almoço sem álcool	0	1	2	3
- Se você estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	0	1	2	3
TOTAL				

Journal of the Neurological Sciences
INFLUENCE OF FAMILY HISTORY OF DIABETES AND FTO POLYMORPHISM ON
CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN ADOLESCENTS
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JOTNS-D-25-00517
Article Type:	Review article
Keywords:	Polymorphism; FTO gene; Diabetes mellitus; Autonomic nervous system; Cardiovascular dysautonomias; Heart rate variability.
Corresponding Author:	Emir Nunes Piauilino, M.D. Federal University of Maranhao BRAZIL
First Author:	Emir Nunes Piauilino, M.D.
Order of Authors:	Emir Nunes Piauilino, M.D. Carlos Alberto Alves Dias Filho Marcelo Victor Pereira Anna Victoria de Vasconcelos Rachel Melo Ribeiro
Abstract:	The rs9939609 polymorphism is frequently associated with increased Body Mass Index (BMI) in adolescents. Insulin resistance induced by this condition in the described age group, coupled with a family history of Diabetes Mellitus (DM), often influences the early development of Type 2 Diabetes (T2D), which has autonomic dysfunctions such as Cardiac Autonomic Neuropathy (CAN) as one of its main complications. This study is a systematic literature review guided by the PICO strategy with the question: "What is the influence of family history of Diabetes and the FTO gene polymorphism on the cardiac autonomic modulation of adolescents?". The research utilized the PubMed, Lilacs, and Scielo databases, considering original articles in English from the last five years that were freely available and addressed the proposed themes within the appropriate age group. Moreover, it followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), was duly registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), and the quality of the articles was evaluated to define the results. Possible relationships between the rs9939609 polymorphism and obesity were observed, as well as the subsequent development of T2D and CAN in adolescents. Obesity was considered one of the main contributing factors to the development of Cardiac Autonomic Neuropathy. Additionally, HRV measures demonstrated a pattern of parasympathetic loss, with a reduction in overall autonomic function and an increase in sympathetic activity, as well as sympathetic-vagal imbalance, which would increase resting heart rate and orthostatic hypotension, indicating neuropathic progression.