

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Mestrado e Doutorado

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO HEREDIA

Contribuições do Viés Atencional no Comportamento Alimentar em Obesos Graves

Porto Alegre, 2020

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO HEREDIA

Contribuições do Viés Atencional no Comportamento Alimentar em Obesos Graves

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Endocrinologia à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas Endocrinologia

Orientador: Prof^o Dr. Rogério Friedman
Co-Orientador: Prof^o Dra Lisiane Bizarro

Porto Alegre, 2020.

Agradecimentos

Este trabalho não seria possível sem o apoio de muitas pessoas.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu marido, Leonardo. Aos meus pais, que sempre me incentivaram e apoiaram a entrada na pós-graduação, mostrando o quanto é importante a educação e como ela pode nos abrir portas; à minha irmã, fonte de inspiração pela competência nesta mesma área.

Agradeço ao Gibson, por toda parceria, paciência e auxílio. Desde o início da montagem da tarefa, a coleta e principalmente na análise de dados. Sem esta ajuda este trabalho não seria o mesmo! Muito obrigada!

Aos alunos de iniciação científica, em especial ao Gianluca; e as minhas eternas colegas e amigas, Natália e Jaqueline.

À Profa. Dra Lisiane Bizarro, obrigada pelas orientações.

Agradeço o meu orientador, Dr Rogério Friedman, que esteve sempre presente em todos os momentos que passei ao longo destes anos de Doutorado. Muito obrigada! Sem sua paciência, orientação e apoio não estaria aqui!

E por fim, gostaria de dedicar este meu trabalho ao meu filho Francisco, que hoje ainda não entende o que realmente isso significa, mas que com certeza um dia espero que sirva de exemplo e incentivo para ele na sua educação.

Formato da tese

Esta tese de doutorado segue o formato do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de:

1. Artigo original 1 referente ao trabalho de pesquisa abordando viés atencional em pacientes obesos graves que passaram por cirurgia bariátrica.
2. Artigo original 2 referente ao trabalho de pesquisa abordando o viés atencional em obesos graves e sua associação com o gene do receptor da leptina.

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo I

FIGURA 1. Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	25
FIGURA 2. Interação entre SOA e grupos SO e VA.....	31
TABELA 1. Comparação entre grupos de super obesos (SO) e não-super obesos (N-SO) com relação às medidas de base.....	28
TABELA 2 Média do TR dos grupos SO e N-SO.....	30
TABELA 3 Valores de viés para cada SOA em ambos os grupos.....	32

Capítulo II

FIGURA 1. Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	52
FIGURA 2. Escore médio de VA para cada SOA e erro padrão da média.....	60
TABELA 1. Comparação entre grupos G e A com relação às medidas de IMC.....	55
TABELA 2. Média e desvio padrão dos TR para cada imagem em cada SOA.....	57
TABELA 3. Valores de viés para cada SOA nos grupos G e A.....	59

Lista de Abreviaturas

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
BED	Binge Eating Disorder
BES	Binge Eating Scale
BIS	Escala de Impulsividade de Barrat
CA	Circunferência Abdominal
CB	Cirurgia Bariátrica
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPC	Centro de Pesquisas Clínicas
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
DSM V- TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V
ECAP	Escala de compulsão alimentar periódica
FAMED	Faculdade de Medicina
FIPE	Fundação Instituto de Pesquisas Economicas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LEPr	Receptor de leptina
LPNEC-UFRGS	Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento
MS	Ministério da Saúde
N-SO	Não superobeso
OMS –WHO	Organização Mundial de Saúde – World Health Organization
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RYGB	Derivação gástrica em Y de Roux
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SO	Superobesos
SOA	Tempo de exposição
SRQ-20	Self Report Quationnaire
STAT-3	Ativador de Transcrição - 3
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Tempo de Reação
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VA	Viés Atencional

Sumário

Introdução	9
Referências	12
Capítulo I.....	17
Viés atencional - consciente e pré-consciente – para pistas visuais de alimentos em pacientessubmetidos a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB).....	17
Resumo	18
Introdução	19
Métodos	22
Figura 1 Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	25
Resultados.....	26
Tabela 1 Comparação entre grupos de super obesos (SO) e não-super obesos (N-SO) com relação às medidas de base.....	28
Tabela 2 Média do TR dos grupos SO e N-SO.....	30
Tabela 3 Valores de viés para cada SOA em ambos os grupos.....	32
Figura 2 Interação entre SOA e grupos SO e VA.....	33
Discussão	34
Referências	37
Capítulo II.....	44
Associação da presença de viés atencional para pistas visuais de alimentos com o polimorfismo Gln223Arg (A>G) do gene do receptor da leptina em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica.....	44
Resumo	45
Introdução	46
Métodos	49
Figura 1 Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	52
Resultados.....	54
Tabela 1 Comparação entre grupos G e A com relação às medidas de IMC.....	55

Tabela 2 Média e desvio padrão dos TR para cada imagem em cada SOA.....	57
Tabela 3 Valores de viés para cada SOA nos grupos G e A.....	59
Figura 2 Escore médio de AB para cada SOA e erro padrão da média.....	60
Discussão	61
Referências	63

Introdução

Há muitas hipóteses sobre as causas da obesidade. Ela é resultado de um balanço energético positivo, quando a energia consumida excede a energia gasta das funções corporais e atividade física (Forde, 2018). O aporte de energia depende de múltiplos mecanismos de controle do apetite e da saciedade, parte dos quais envolve funções cognitivas. (Alosco, Galioto, et al., 2014).

O tratamento da obesidade representa um dos principais desafios em saúde. O mais eficaz no controle da obesidade grave é a cirurgia bariátrica, que assegura uma perda ponderal expressiva que se mantém em longo prazo (Sjöström, 2008). Embora os resultados sejam encorajadores, esta é uma estratégia cara, difícil de aplicar a todos os pacientes, não isenta de riscos e efeitos colaterais. Portanto, requer seleção criteriosa dos pacientes aos quais pode ser oferecida. Os procedimentos terapêuticos não cirúrgicos, que incluem dieta, exercício, farmacoterapia e terapia comportamental, foram pouco avaliados em estudos delineados especificamente para testar suas aplicações e eficácia em casos de obesidade grave (Goodpaster et al., 2010).

A cirurgia bariátrica modifica o estado nutricional por efetivar transformações anatômicas e fisiológicas que alteram as vias de absorção e/ou ingestão alimentar. Muitas vezes, no entanto, os hábitos alimentares dos pacientes não se modificam completamente, comprometendo a adoção de uma dieta mais saudável. Pouco se sabe acerca dos resultados diferenciais da cirurgia bariátrica em pacientes com transtornos alimentares (Driemeyer et al., 2015). Estudos recentes em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica mostram associação com reversão parcial ou total de alterações cognitivas, principalmente na habilidade da memória (Alosco, Galioto, et al., 2014; Alosco, Spitznagel, et al., 2014; Gunstad et al., 2011). Estes achados ainda são pouco entendidos (Alosco, Galioto, et al., 2014), mas sugerem haver modificação de aspectos cognitivos com a cirurgia bariátrica.

As alterações cognitivas observadas em indivíduos obesos podem intensificar o comportamento de comer em excesso. O viés atencional (VA) é um dos vieses cognitivos apontados como mantenedores da obesidade (Deluchi et al., 2017). O VA é uma tendência a direcionar a atenção para determinados estímulos do ambiente, em detrimento de outros.

Pesquisadores do campo das adições sugerem que o VA pode influenciar o comportamento de maneira automática, aumentando a probabilidade dos indivíduos de reagirem a estímulos ambientais que sinalizam recompensa (por exemplo, pistas de drogas). O viés pode ser mensurado através do tempo de reação, em tarefas experimentais que comparam respostas para estímulos alvo

e neutros (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014). Um dos modelos constantemente utilizados para avaliar o VA é a tarefa “*Dot Probe*”. Na “*dot probe*”, o participante visualiza duas imagens, um alvo (por exemplo, drogas ou alimento) e outra neutra (por exemplo, objeto ou figura geométrica), e deve responder a um estímulo apresentado logo depois do par de imagens. O estímulo aparecerá atrás da imagem alvo ou atrás da imagem neutra e o viés é inferido a partir do tempo de reação (TR) do participante nas duas condições. Se o TR do participante for menor quando o estímulo substituiu a imagem alvo, se infere a ocorrência do VA. O viés pode ser evidenciado pela detecção mais rápida do estímulo quando ele substituiu a imagem alvo, pelo desligamento mais lento (isto é, dificuldade em desengajar do alvo) ou pela evitação dos estímulos (isto é, tempo de reação menor para a imagem neutra) (Mobbs, Iglesias, Golay, & Van der Linden, 2011). Revisões realizadas no campo das adições indicam que o viés atencional e a fissura, motivação fisiológica ou psicológica que promove a procura de substância-desejada, têm uma relação excitatória mútua (Cepeda-Benito, Gleaves, Williams, & Erath, 2000; Field & Cox, 2008).

Os resultados mistos do VA na obesidade dificultam a interpretação do fenômeno e sua contribuição para o comportamento de comer em excesso. Alguns estudos apontam para a existência de VA para alimentos de alto teor calórico (Castellanos et al., 2009; Nijs, Muris, Euser, & Franken, 2010; Werthmann et al., 2011), sugerindo que o tipo de estímulo utilizado é experimentalmente relevante. Todavia, outros autores não confirmam esse achado (Loeber et al., 2012). Além disso, foi revelado um padrão de ambivalência motivacional em indivíduos obesos, no qual, durante a fase de orientação inicial da atenção (< 100ms) há uma atração para o estímulo alvo (alimentos) e na fase de manutenção da atenção (> 500 ms) ocorre a evitação ou diminuição do viés para comida (Nijs & Franken, 2012; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011).

Na literatura, associações entre obesidade e genes que podem ter relações causais são variadas. Um gene comumente estudado quando se trata de obesidade é o gene do receptor de leptina (LEPr). Ele estaria em uma das principais vias de sinalização do caminho biológico relacionado à obesidade. O estudo da sinalização da leptina, que exerce o seu efeito fisiológico através da ligação ao LEPr, ainda apresenta resultados contraditórios, em diferentes populações, quando associado à obesidade (Bender et al., 2011; Ghalandari, Hosseini-Esfahani, & Mirmiran, 2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini, Pedotti, & Taioli, 2005; Qu et al., 2007; Yu et al., 2012).

O LEPr é uma proteína transmembrana que pertence à classe I da família de receptores de citocinas. É expresso, principalmente, no sistema nervoso central, mas também é encontrado em

outros órgãos (Meier & Gressner, 2004). A ligação da leptina em seu receptor ativa o transdutor de sinal e o ativador de transcrição-3 (STAT3), inclusive em neurônios dopaminérgicos que são essenciais para o controle do comportamento relativo ao sistema de recompensa alimentar (Fernandes et al., 2015).

Diversas variantes polimórficas no gene LEPr já foram descritas. Apenas as variantes Gln223Arg (LEPr 223) e Lys656Asn (LEPr 656) acarretam mudanças de carga de aminoácidos (neutro para positivo e positivo para neutro, respectivamente) (Chua et al., 1996) e são, portanto, mais suscetíveis de causarem consequências funcionais no receptor. Em nosso centro, o polimorfismo Gln223Arg se associou com transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) em pacientes com obesidade grave, no pré-operatório de cirurgia bariátrica (Horvath et al., 2018).

O polimorfismo Gln223Arg (A>G) encontra-se na região que codifica o domínio extracelular do receptor da leptina e, portanto, as alterações desses aminoácidos afetam a forma do receptor (White et al., 1997). Tem sido demonstrado que o polimorfismo LEPr Gln223Arg está associado com uma variação na capacidade de ligação do receptor; níveis mais altos de atividade de ligação foram observados em indivíduos homocigóticos para o alelo G comparados aos portadores do alelo A (Quinton, Lee, Ross, Eastell, & Blakemore, 2001). Por outro lado, o papel das variantes Gln223Arg na obesidade ainda não está esclarecido, com uma vasta gama de resultados conflitantes publicados na literatura (Bender et al., 2011; Ghalandari et al., 2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini et al., 2005; Yu et al., 2012).

Muitos estudos epidemiológicos e clínicos foram realizados para investigar a obesidade, porém poucos na população de obesos mais graves e submetidos à cirurgia bariátrica. Conhecer o viés de atenção após a cirurgia bariátrica pode contribuir para intervenções de modificação do viés de atenção que diminuam o reganho de peso. Estudos de associação entre polimorfismos do gene LEPr e obesidade são ainda mais raros. As variantes do gene LEPr podem se associar com fenótipos intermediários (endofenótipos), os quais, em última instância, podem, em associação e interação com outros fatores genéticos e não genéticos, determinar risco de obesidade.

Referências

- Alosco, M. L., Galioto, R., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., ... Gunstad, J. (2014). Cognitive function after bariatric surgery: Evidence for improvement 3 years after surgery. *American Journal of Surgery*, 207(6), 870–876.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.018>
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., ... Gunstad, J. (2014). Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(1), 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., ... Bochud, M. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PloS One*, 6(10), e26157.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>
- Castellanos, E. H., Charboneau, E., Dietrich, M. S., Park, S., Bradley, B. P., Mogg, K., & Cowan, R. L. (2009). Obese adults have visual attention bias for food cue images: Evidence for altered reward system function. *International Journal of Obesity (2005)*, 33(9), 1063–1073. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.138>
- Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*, 31(1), 151–173. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X)
- Chua, S. C., White, D. W., Wu-Peng, X. S., Liu, S. M., Okada, N., Kershaw, E. E., ... Leibel, R. L. (1996). Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*, 45(8), 1141–1143. <https://doi.org/10.2337/diab.45.8.1141>

- Deluchi, M., Costa, F. S., Friedman, R., Gonçalves, R., & Bizarro, L. (2017). Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. *Appetite, 108*, 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.012>
- Driemeyer, J., Horvath¹, J. D. C., ², ^{3*}, Castro¹, M. L. D. de, ², ... Internationals, O. (2015). Nutritional and Metabolic Profile and Prevalence of Eating Disorders in Obese Patients Referred For Bariatric Surgery. *Journal of Diabetes and Obesity, 2*(1), 0–0.
- Fernandes, M. F. A., Matthys, D., Hryhorczuk, C., Sharma, S., Mogra, S., Alquier, T., & Fulton, S. (2015). Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. *Cell Metabolism, 22*(4), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.003>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence, 97*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>
- Forde, C. G. (2018). From perception to ingestion; the role of sensory properties in energy selection, eating behaviour and food intake. *Food Quality and Preference, 66*, 171–177.
- Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., & Mirmiran, P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism, 13*(3), e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
- Goodpaster, B. H., Delany, J. P., Otto, A. D., Kuller, L., Vockley, J., South-Paul, J. E., ... Jakicic, J. M. (2010). Effects of diet and physical activity interventions on weight loss

- and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA*, 304(16), 1795–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., ... Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(4), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>
- Heo, M., Leibel, R. L., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., Karvonen, M. K., ... Allison, D. B. (2001). Pooling analysis of genetic data: The association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics*, 159(3), 1163–1178.
- Heo, M., Leibel, R. L., Fontaine, K. R., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., ... Allison, D. B. (2002). A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(5), 640–646. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801990>
- Horvath, J. D. C., Kops, N. L., de Castro, M. L. D., & Friedman, R. (2018). Associations of Polymorphisms of LEPr and FTO Genes with Binge-Eating in Severely Obese Individuals. *25th European Congress on Obesity, Vienna, Austria, May 23-26, 2018: Abstracts. Obesity Facts*, v. 11, p. 1-364, 2018.
- Loeber, S., Grosshans, M., Korucuoglu, O., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Schneider, S., ... Kiefer, F. (2012). Impairment of inhibitory control in response to food-associated cues and attentional bias of obese participants and normal-weight controls. *International Journal of Obesity (2005)*, 36(10), 1334–1339. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.184>

- Meier, U., & Gressner, A. M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*, *50*(9), 1511–1525.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>
- Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, *57*(1), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>
- Nijs, I. M. T., & Franken, I. H. A. (2012). Attentional Processing of Food Cues in Overweight and Obese Individuals. *Current Obesity Reports*, *1*(2), 106–113.
<https://doi.org/10.1007/s13679-012-0011-1>
- Nijs, I. M. T., Muris, P., Euser, A. S., & Franken, I. H. A. (2010). Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite*, *54*(2), 243–254.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.11.004>
- Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, *162*(2), 101–114. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>
- Peucker, A. C., & Bizarro, L. (2014). Attentional avoidance of smoking cues in former smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*(2), 183–188.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.014>
- Qu, Y., Yang, Z., Jin, F., Sun, L., Zhang, C., Sun, H., ... Wang, L. (2007). Analysis of the relationship between three coding polymorphisms in LEPR gene and obesity in northern Chinese. *Obesity Research & Clinical Practice*, *1*(4), 223–290.
<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2007.10.002>

- Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001). A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics, 108*(3), 233–236. <https://doi.org/10.1007/s004390100468>
- Sjöström, L. (2008). Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *International Journal of Obesity (2005), 32 Suppl 7*, S93-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.244>
- Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C., Mogg, K., Bradley, B. P., & Jansen, A. (2011). Can(not) take my eyes off it: Attention bias for food in overweight participants. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 30*(5), 561–569. <https://doi.org/10.1037/a0024291>
- White, D. W., Wang, D. W., Chua, S. C., Morgenstern, J. P., Leibel, R. L., Baumann, H., & Tartaglia, L. A. (1997). Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln—> Pro extracellular domain fatty mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94*(20), 10657–10662. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10657>
- Yu, Z., Han, S., Cao, X., Zhu, C., Wang, X., & Guo, X. (2012). Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring, Md.), 20*(2), 396–406. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.148>

Capítulo I

Viés atencional - consciente e pré-consciente – para pistas visuais de alimentos em pacientes submetidos a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB)

Mariana Laitano Dias de Castro Heredia ¹

Gibson Weydmann²

Natália Luiza Kops¹

Gianluca Poli³

Lisiane Bizarro²

Rogério Friedman^{1,3,4,5}

¹ Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia-UFRGS

² Programa de Pós-Graduação em Psicologia - UFRGS

³ Faculdade de Medicina – Graduação Nutrição –UFRGS

⁴ Serviço de Endocrinologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

⁵ Departamento de Medicina Interna – FAMED-UFRGS

Rogério Friedman

Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar,
(90035-903) Porto Alegre, RS, Brasil

Tel + 55 51 3359.8127 , FAX +55 51 3359.8777

rogeriofriedman@gmail.com

Resumo:

Obesidade é o resultado de um balanço energético positivo. Demonstrou-se que os vieses cognitivos se associam com a obesidade, destacando a hipótese de que certas funções cognitivas aumentam o risco de obesidade. O viés de atenção (VA) aos estímulos alimentares é um dos componentes cognitivos que parecem contribuir para obesidade. O tratamento da obesidade ainda representa um grande desafio à saúde. O tratamento mais eficaz para a obesidade grave é a cirurgia bariátrica (CB). Pacientes com graus mais altos de adiposidade - os chamados "superobesos" (SO), cujo índice de massa corporal (IMC) é $\geq 50 \text{ kg / m}^2$ - parecem perder mais peso após a CB do que os pacientes não SO (N-SO). Por outro lado, os pacientes com SO são mais propensos a recuperar o peso. Diferenças de comportamento e cognição antes e depois da CB podem explicar este diferente ganho. O objetivo deste estudo foi avaliar a VA de alimentos em uma amostra (n = 59) submetida à derivação gástrica em Y de Roux (RYGB) e comparar a VA de alimentos entre os sujeitos que eram SO antes da cirurgia e aqueles que não eram. 59 pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica, entrevista clínica, questionários psicométricos e avaliação comportamental através do VA. Os participantes eram predominantemente brancos (n = 46, 78%), possuíam ensino fundamental incompleto (n = 23, 39%), não trabalhavam (n = 31, 52,5%) e estavam na classe socioeconômica C1 (n = 24, 40,7 %). O IMC antes da CB foi de $49,70 \pm 1,25 \text{ kg / m}^2$ (média \pm DP). O IMC disponível após a cirurgia (avaliado em 30 dias a partir das avaliações) foi de $33,60 \pm 7,31 \text{ kg / m}^2$. O tempo médio de acompanhamento pós-operatório na avaliação foi de $47,76 \pm 3,04$ meses. A maioria dos participantes estava acima dos pontos de corte para transtorno da compulsão alimentar periódica (n = 54, 91,5%) e impulsividade (n = 45, 76,3%). A amostra geral mostrou VA de alimentos ($16,30 \pm 7,09$) quando os estímulos alimentares foram expostos durante 2000 ms, sugerindo uma atenção consciente aos estímulos alimentares (t (58) = 2,303, p = 0,025, d = 0,29). SO e N-SO foram comparados usando o tempo pós-operatório como covariável. O VA de alimentos foi significativamente maior no SO (24.06, SEM 8.55) do que no N-SO (-12.98, SEM 8.11) quando estímulos alimentares foram exibidos durante 500 ms, indicando uma atenção pré-consciente aos estímulos alimentares no SO (F (2, 106) = 5,124, p = 0,008, η^2 parcial = 0,083). A 500 ms, o valor de VA era significativamente diferente de 0 apenas em SO (t = 2.763, p = 0,010, d = 0,53, n = 27), indicando um VA para estímulos alimentares quando a orientação da atenção pré-consciente. No geral, o VA observado em toda a amostra indica que todos os pacientes mostram uma atenção consciente aos estímulos alimentares após a CB, o que pode influenciar na manutenção do peso. No entanto, o resultado foi diferente quando comparados SO e N-SO, considerando o tempo pós-operatório. Quanto maior o tempo decorrido desde a cirurgia, maior o VA de alimentos em 500 ms no SO. Dado que os pacientes com SO apresentam maior risco de recuperação do peso, esses dados sugerem que um VA inconsciente após cirurgia bariátrica pode ser um dos indutores da ingestão de alimentos, predispondo à recuperação do peso.

Palavras chaves: viés atencional, super obesos, cirurgia bariátrica

Introdução

A obesidade é resultado de um balanço energético positivo, quando a energia consumida excede a energia despendida nas funções corporais e atividade física (Forde, 2018). O aporte de energia depende de múltiplos mecanismos de controle do apetite e da saciedade, parte dos quais depende do funcionamento cognitivo do indivíduo.

Sabe-se que as funções executivas, atenção e memória de trabalho encontram-se prejudicadas em indivíduos obesos (Alosco, Galioto, et al., 2014). Este declínio cognitivo pode contribuir para produzir alterações que intensificam o comportamento de comer em excesso. Além dos prejuízos em funções executivas, modificações cognitivas, como o viés de atenção (VA) para estímulos relacionados à comida (imagem, aromas, embalagens), podem contribuir para a manutenção da obesidade (Deluchi et al., 2017). O VA é uma tendência a direcionar a atenção para determinados estímulos do ambiente em detrimento de outros, de maneira automática, aumentando a probabilidade dos indivíduos de reagir a estímulos ambientais que sinalizam recompensa. O VA para estímulos de comida já foi reportado em indivíduos com transtornos alimentares e obesidade (Castellanos et al., 2009; Deluchi et al., 2017; Shafran, Lee, Cooper, Palmer, & Fairburn, 2007). No entanto, resultados de estudos com a população obesa são contraditórios (Castellanos et al., 2009; Nijs & Franken, 2012; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011). Poucos estudos foram realizados em indivíduos com obesidade grave antes (Deluchi et al., 2017) ou depois (Giel et al., 2014) da cirurgia bariátrica.

O paradigma mais frequentemente utilizado para avaliar o VA é a tarefa “*Dot Probe*”, uma tarefa experimental na qual são comparados os tempos de reação para responder a um estímulo em uma de duas posições: encoberto por estímulos alvo (por exemplo, imagens de comida) e neutros (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014). O viés pode ser evidenciado pela detecção mais rápida do estímulo quando ele substitui a imagem alvo, pelo desligamento mais lento (isto é, dificuldade em desengajar do alvo) ou pela evitação dos estímulos (isto é, tempo de reação menor para a imagem neutra) (Mobbs et al., 2011).

Alguns estudos apontam para a existência de VA para alimentos de alto teor calórico (Castellanos et al., 2009; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011) usando a *dot-probe*, mas outros autores não confirmaram esse achado (Loeber et al., 2012). Estas discrepâncias são provavelmente devidas a um padrão de ambivalência motivacional em indivíduos obesos, no qual, durante a fase de orientação inicial da atenção (< 100 ms) há um viés para o estímulo de alimentos, mas na fase

de manutenção da atenção (> 500 ms) ocorre a evitação ou diminuição do viés para comida (Deluchi et al., 2017; Nijs & Franken, 2012; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011). O processo de atenção, capturado apenas em estudos que investigam o VA em diferentes tempos de exposição aos estímulos de comida, passa por três sistemas de controle atencional neurobiologicamente díspares: “alertar”, “orientar” e “executivo” (Posner & Petersen, 1990; Raz & Buhle, 2006). Na fase de alerta (atenção sustentada ou vigilância), o organismo prepara-se para responder um estímulo iminente, alcançando e mantendo um estado de alerta, envolvendo os córtex frontal e parietal. Na orientação (atenção seletiva) o organismo seleciona informações de diferentes estímulos sensoriais (como no desligamento da atenção quando um alvo ocorre em um local não captado); isto envolve a junção temporoparietal e o lobo temporal superior (Friedrich, Egly, Rafal, & Beck, 1998; Karnath, Ferber, & Himmelbach, 2001). Já na atenção executiva (supervisão, atenção focada), o organismo consegue comparar diferentes dimensões do estímulo, que envolvem diferentes regiões do cérebro, através da ativação do córtex cingulado anterior, que recruta o córtex pré-frontal dorsolateral e/ou seleciona uma resposta (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Bush, Luu, & Posner, 2000; Liu, Banich, Jacobson, & Tanabe, 2004), fazendo parte da projeção mesolímbica, dopaminérgica.

A cirurgia bariátrica é o procedimento mais eficaz no controle da obesidade grave. Assegura uma perda ponderal expressiva, que se mantém em longo prazo (Sjöström, 2008). A cirurgia bariátrica modifica o estado nutricional por efetivar transformações anatômicas e fisiológicas que alteram as vias de absorção e/ou ingestão alimentar. Muitas vezes, no entanto, os hábitos alimentares dos pacientes não se modificam completamente, comprometendo a adoção de uma dieta mais saudável. Pouco se sabe acerca dos resultados diferenciais da cirurgia bariátrica em pacientes com transtornos alimentares (Horvath, Kops, de Castro, & Friedman, 2015). No entanto, estudos recentes mostraram associação da cirurgia com desaceleração do declínio cognitivo e mesmo melhora cognitiva, principalmente na habilidade da memória (Alosco, Galioto, et al., 2014; Alosco, Spitznagel, et al., 2014; Gunstad et al., 2011). Estes achados ainda são pouco entendidos (Alosco, Spitznagel, et al., 2014). Em alguns estudos, observou-se melhora do desempenho cognitivo até 24 meses pós-operatório (Alosco, Galioto, et al., 2014). Embora a função executiva e desempenho da memória mantivessem-se neste nível melhorado, pontuações em testes de atenção apresentaram queda nos indivíduos que recuperaram grande quantidade de peso (Spitznagel et al., 2015).

Diversos fatores estão associados à perda ponderal após a cirurgia bariátrica. Pacientes super-obesos [índice de massa corporal (IMC) > 50 Kg/m²] parecem ter menor perda de peso pós cirúrgicos do que os não super obesos (Livhits et al., 2012). Além disso, entre 12 e 24 meses, muitos pacientes começam a ganhar peso, sendo o ganho ainda maior em super-obesos (Magro et al., 2008a). Por fim, a população de super-obesos pode possuir características cognitivas que facilitam a ingestão excessiva de alimentos, mas não há estudos investigando esta relação.

A realização de um procedimento cirúrgico bariátrico pode afetar a atenção executiva para alimentos medida por rastreamento dos movimentos oculares (Giel et al., 2014). No entanto, não está claro se este resultado se mantém com outras medidas de VA e se grupos de risco para o reganho de peso, como os super-obesos, possuem VA para alimentos mesmo após a cirurgia bariátrica. Sabe-se, por exemplo, que ex-fumantes desenvolvem um viés negativo (evitando estímulos relacionados ao cigarro) ao longo de todo o processo de atenção e persistente por até 10 anos após o último cigarro fumado (Peuker & Bizarro, 2014). Conhecer o viés de atenção após a cirurgia bariátrica pode contribuir para intervenções de modificação do viés de atenção que diminuam o reganho de peso. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi avaliar o VA para alimentos ao longo do processo de atenção em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica (derivação gástrica em Y-de-Roux, RYGB). Além disso, comparou-se o processo de atenção na tarefa de VA para alimentos entre um grupo de risco para reganho de peso composto por pacientes que eram super-obesos antes da cirurgia e os demais pacientes submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico.

Métodos

Participantes

Estudo transversal com 59 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica entre 2010 e 2016 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Como critério de exclusão foram estabelecidos os seguintes: 1) Portar doenças ou condições que possam interferir no diagnóstico ou avaliação, como: depressão grave não controlada, psicose ativa não controlada, deficiência intelectual, doenças do sistema nervoso central capazes de interferir com funções cognitivas ou com funções motoras necessárias aos testes. 2) Redução do desempenho de funções de motricidade fina por conta de tratamentos farmacológicos (antipsicóticos, beta-agonistas). 3) Incapacidade de entender as tarefas ou de responder a um dos questionários. 4) Doenças crônicas avançadas com comprometimento sistêmico significativo. A coleta ocorreu no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no Centro de Pesquisa Clínicas (CPC).

Tendo em vista evidências recentes de que indivíduos super obesos seriam mais suscetíveis ao reganho de peso após cirurgia bariátrica (Livhits et al., 2012; Magro et al., 2008a; Peterson, Anderson, Boundy, Ferguson, & Erickson, 2017), a amostra foi dividida entre participantes que eram super-obesos no período pré-operatório ($n = 28$; $IMC \geq 50 \text{ Kg/m}^2$, Grupo SO) e participantes que não eram super obesos ($n = 31$; Grupo N-SO).

Em todos os casos, a técnica cirúrgica empregada foi a derivação gástrica em Y-de-Roux. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (no. 160450) e recebeu suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE).

Procedimentos e Instrumentos

Os participantes foram submetidos a avaliações antropométricas de peso (com roupas leves e sem sapatos) e estatura no período pós-operatório. Para tais medidas foi utilizada uma balança antropométrica (Filizolla®, Brasil), com sensibilidade de 0,1 kg, com roupas leves e sem calçados. A estatura (m) foi medida em estadiômetro de parede (Sanny®, Brasil). Todas as aferições seguiram as recomendações do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (OMS). Uma entrevista clínica foi realizada, onde foram colhidos dados sobre acompanhamento médico, diagnósticos prévios, medicação em uso (atual e passado, especialmente medicações anorexígenas), histórico do peso (pré e pós cirúrgico) e histórico de dietas prévias. Posteriormente, os participantes responderam a um conjunto de instrumentos psicométricos:

Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). Validada no Brasil por Freitas e colegas (2001) (Freitas, Lopes, Coutinho, & Appolinario, 2001), o ECAP avalia sintomas de compulsão alimentar em uma escala Likert de 4 pontos. O ponto de corte estabelecido para indivíduos com compulsão é de mais de 17 pontos. Os valores de confiabilidade na presente amostra foram ($\alpha = 0,910$).

Escala de Impulsividade Barratt (BIS-11). Utilizada para avaliar a impulsividade através de 30 itens respondidos em uma escala Likert de 4 pontos. O instrumento foi validado no Brasil por Maloy-Diniz e colegas (2015) (Malloy-Diniz et al., 2010). Os valores de confiabilidade na presente amostra foram ($\alpha = 0,720$).

Self Report Questionnaire (SRQ-20) (Mari & Williams, 1985). Este instrumento é amplamente utilizado para discriminar indivíduos saudáveis de indivíduos com algum transtorno psiquiátrico. Apesar de não possuir estrutura para diferir transtornos psiquiátricos, o instrumento é sensível o suficiente para identificar sintomas pré-clínicos. O alfa de Cronbach na presente amostra foi de 0,773.

A Dot Probe foi utilizada para medir o VA no presente estudo. Ela foi desenvolvida por MacLeod, Mathews e Tata (1986) para o estudo da atenção nos transtornos de ansiedade. A versão da Dot Probe e as imagens utilizadas foram desenvolvidas no Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento (LPNEC-UFRGS) no software E-prime (Psychology Software Tools) (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014; Viacava, Weydmann, Tietze, Santolim, & Bizarro, 2017). A estrutura da tarefa consiste na apresentação de um par de imagens (comida e não-comida) que aparecem lado a lado no monitor (Figura 1). As imagens de

comida contêm alimentos hipercalóricos e industrializados (por exemplo, balas, algodão doce, salgadinhos, macarrão etc). As imagens de não-alimentos foram pareadas em posição, cor, contexto e possuem diferentes conteúdos (por exemplo, creme de barbear, novelo de lã, lego etc). Os pares são apresentados em diferentes tempos de exposição (SOA, do inglês *Stimulus Onset Asynchrony*), com o objetivo de avaliar o VA mais automático em 100 ms, controlado em 500 ms e consciente em 2000 ms. Na sequência, as figuras desaparecem e, no local onde anteriormente estava uma delas, surge uma flecha para cima ou para baixo. O participante deve responder indicando a direção da flecha, apertando as teclas para cima e para baixo no teclado. O resultado do VA é calculado pela subtração do tempo de reação (TR) quando a flecha substitui as imagens de alimento do TR quando a flecha substitui as imagens neutras ($TR_{\text{neutras}} - TR_{\text{alimento}}$). Os resultados positivos indicam um viés para as imagens alvo, isto é: quanto menor o tempo de reação para esses estímulos, maior o VA para alimentos (Deluchi et al., 2017; Field, Mogg, & Bradley, 2004). A coleta com a *Dot Probe* ocorreu em uma sala isolada de estímulos externos e os participantes estavam sentados a uma distância de 60 cm do notebook de 17” com a tarefa. Para realização da Tarefa de Atenção Visual, foi previamente solicitado ao participante jejum de 3 horas.

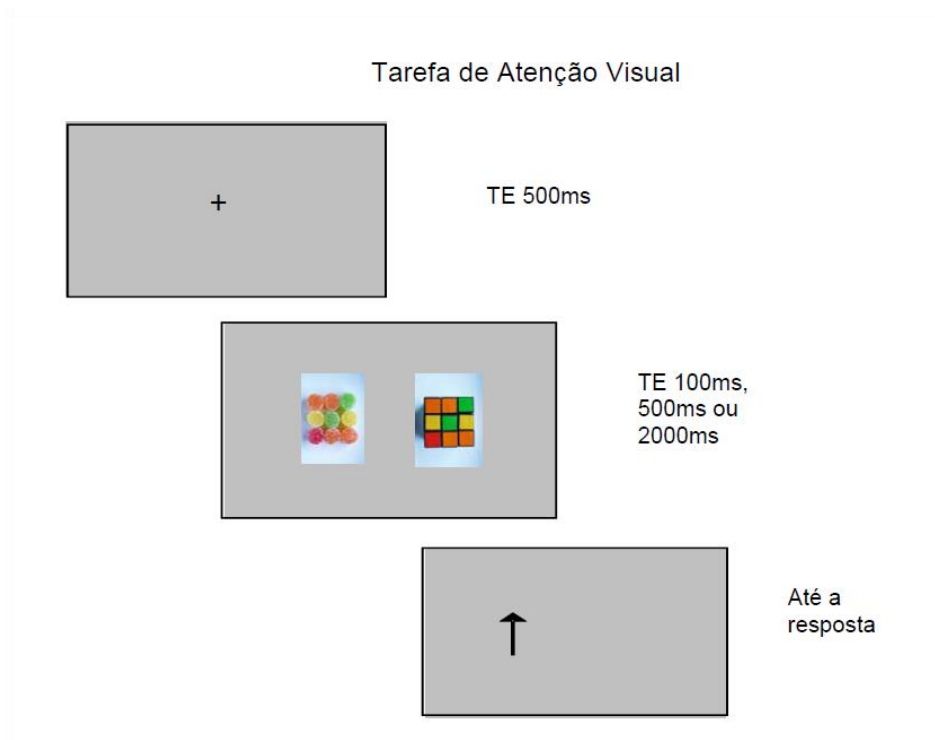


Figura 1 - Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.

Análise dos Dados

Estatísticas descritivas e de comparação entre grupos (testes t e qui-quadrado) foram utilizadas para caracterizar a amostra total e os grupos super obesos (SO) e não super obesos (N-SO).

As respostas da Tarefa de Atenção Visual foram analisadas individualmente. Respostas maiores ou menores do que 2,5 desvios padrão foram deletadas para reduzir os outliers (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014). Ao todo, foram deletadas cerca de 1,9% do total de respostas (referente a 158 tentativas). Apenas um participante foi excluído devido a problemas técnicos na saída da tarefa. O escore de VA foi calculado para cada participante em cada SOA.

Análises de variância mistas (General Linear Model) foram conduzidas para comparar os grupos (SO e N-SO) com relação ao TR para cada imagem e o escore de VA nos três tempos de exposição (100 ms, 500 ms e 2000 ms). A variável tempo pós-cirurgia (meses) foi incluída como covariável para melhor avaliar a diferença entre grupos na ANOVA 2x3 comparando grupos com relação aos escores de AB.

Testes t foram utilizados para avaliar se os escores médios do VA foram estatisticamente diferentes de 0 na amostra total e no escore de VA obtido pelos grupos. Esta medida é necessária para avaliar se o viés encontrado reflete uma medida que não ocorre pelo acaso, indicando um padrão no grupo (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014).

O nível de significância e o tamanho de efeito foi reportado para todas as análises. O Software utilizado para as análises estatísticas foi o SPSS, versão 21 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp.)

Resultados

A maior parte dos participantes era branco ($n = 46$, 78%), possuía o ensino fundamental incompleto ($n = 23$, 39%), não trabalhava ($n = 31$, 52,5%) e estava inserido na classe sócio econômica C1 ($n = 24$, 40,7%). O IMC basal dos indivíduos na época da coleta de dados foi de 33,6 Kg/m² (entre 23,81 Kg/m² e 46,63 Kg/m²) e 41 participantes reportaram ter usado fármacos com intuito de emagrecimento, antes da cirurgia (69,5%). A maior parte da amostra possuía transtorno de compulsão alimentar periódica ($n = 54$, 91,5%) e níveis elevados de impulsividade ($n = 45$, 76,3%).

A tabela 1 contém as diferenças iniciais encontradas entre os grupos SO e N-SO. Pacientes que eram super-obesos apresentaram menor prevalência de transtornos psiquiátricos após cirurgia bariátrica, mas não diferiram nos escores de compulsão alimentar e impulsividade. O grupo SO perdeu mais peso com a cirurgia, mas segue com IMC maior.

Tabela 1

Comparação entre grupos de super obesos (SO) e não-super obesos (N-SO) com relação às medidas de base.

	Grupos		Comparação entre grupos		
	SO (n, %)	N-SO (n, %)	χ^2	<i>p</i>	<i>phi</i>
Compulsão Alimentar	26 (44,1%)	28 (47,4%)	1,22	0,727	0,045
Impulsividade	6 (10,17%)	7 (11,86%)	0,30	0,862	0,23
Transtornos Psiquiátricos	9 (15,25%)	18 (30,51%)	3,98	0,046	- 0,260
	SO (média, erro padrão)	N-SO(média, erro padrão)	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
IMC atual (Kg/m ²)	37,04 (0,97)	30,50 (4,04)	5,46	< 0,001	1,42
Peso Perdido (%)	38,63 (1,9)	31,9 (1,69)	2,65	0,010	0,70

IMC: índice de massa corporal SO: super-obesos N-SO: não super-obesos

Análises do TR

A tabela 2 mostra a média do TR dos grupos SO e N-SO para cada imagem. Uma ANOVA 2x3x2 comparando os grupos com relação às respostas para imagens de alimento e neutras no três SOAs não indicou resultados significativos de interação ($F(1,87, 114) = 0,966, p = 0,379, \eta^2_{\text{partial}} = 0,017$).

Tabela 2

Média do TR dos grupos SO e N-SO

	TR_Alvo100		TR_Controle100	
	média	DP	média	DP
SO	905,79	182,54	922,56	175,18
N-SO	917,84	257,58	930,36	284,61

	TR_Alvo500		TR_Cotrole500	
	média	DP	média	DP
SO	926,52	188,82	919,06	176,24
N-SO	929,56	290,86	922,65	284,01

	TR_Alvo2000		TR_Controle2000	
	Média	DP	média	DP
SO	922,56	173,44	915,86	174,71
N-SO	925,29	259,31	938,86	286,75

Viés Atencional na amostra geral

O VA no SOA de 2000 ms foi significativamente diferente de 0 ($t(58) = 2,303, p = 0,025, d = 0,29$), com valores positivos (média= 16,303, erro padrão= 7,09) indicando que a amostra geral demonstrou viés para estímulos de comida quando a orientação consciente da atenção foi possível.

Viés Atencional, superobesidade e tempo pós-cirurgia

A aplicação de uma ANOVA 2x3 comparando o VA nos SOAs entre os grupos SO e N-SO indicou uma interação próxima do nível de significância ($F(2, 114) = 3,050, p = 0,051, \eta^2_{\text{partial}} = 0,051$). No entanto, após inclusão da covariável tempo pós-cirurgia, a interação entre grupos e SOA foi significativa ($F(2, 106) = 5,124, p = 0,008, \eta^2_{\text{partial}} = 0,083$), demonstrando que a inclusão do tempo pós-cirurgia contribuiu para a redução do erro e aumento da diferença entre grupos (Figura 2). A interação foi decorrente da diferença entre os grupos com relação ao VA no SOA de 500 ms, com valores que sinalizam viés para alimentos no grupo SO (média= 24,062, erro padrão= 8,55) e esquiva no grupo N-SO (média= - 12,982, erro padrão = 8,11).

No SOA de 500 ms, o VA para o grupo SO foi estatisticamente significativo ($t(27) = 2,763, p = 0,010, d = 0,53$), diferente do grupo N-SO ($t(30) = - 1,072, p = 0,292, d = -0,19$). Na tabela 3 constam os valores de viés em cada um dos SOAs para ambos os grupos.

Tabela 3

Valores de viés para cada SOA em ambos os grupos.

	SO (média, erro padrão)	<i>t</i>	<i>p</i>	N-SO (média, erro padrão)	<i>t</i>	<i>p</i>
100 ms	4,27 (10,2)	0,510	0,614	11,76 (9,66)	0,510	0,293
500 ms	20,24 (8,45)	2,763	0,010	- 9,53 (8,03)	2,763	0,292
2000 ms	9,76 (10,31)	1,184	0,247	22,26 (9,80)	1,184	0,058

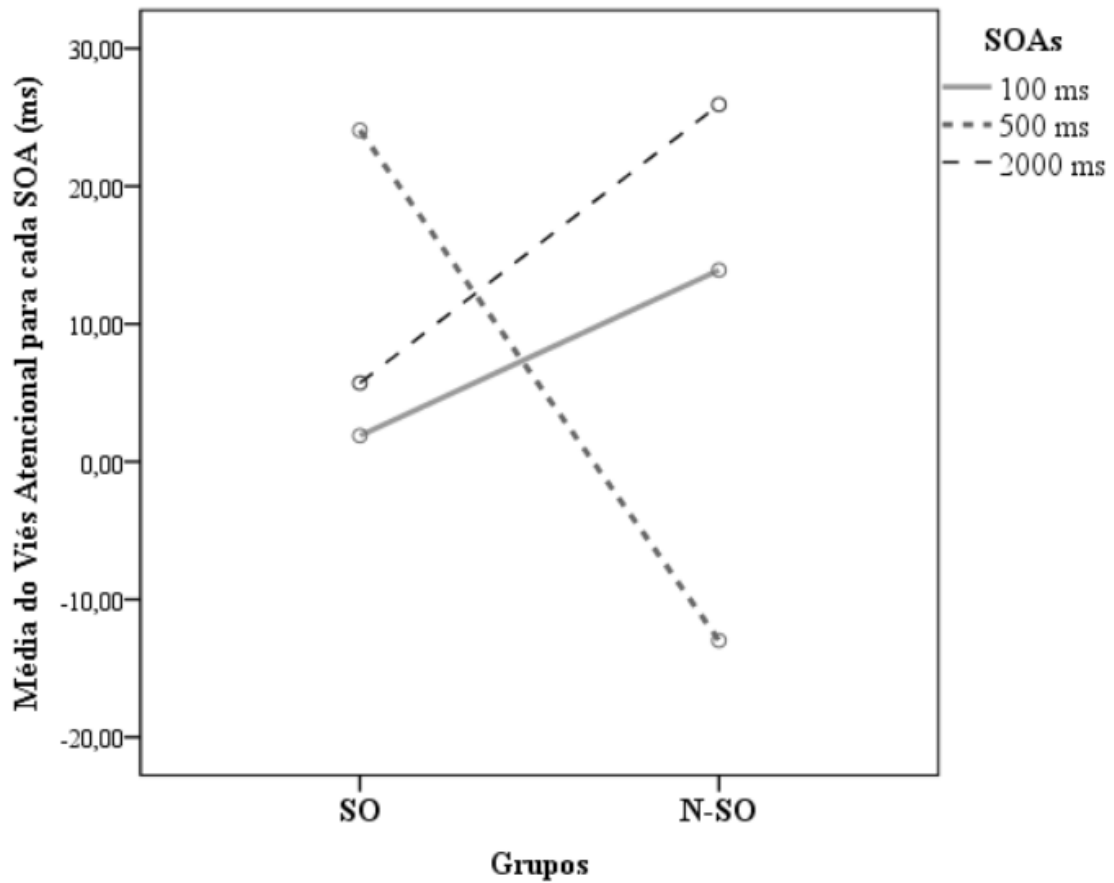


Figura 2. Interação entre SOA e grupos SO e VA, expressa pelo SOA de 500 ms. Tempo pós-cirurgia como covariável = 47,76 meses. SO: super obesos. N-SO: não super obesos. SOA: *Stimulus Onset asynchrony*.

Discussão

São poucos os estudos que avaliam o funcionamento cognitivo de pessoas obesas na fila para a cirurgia bariátrica ou após o procedimento (Galanti, Gluck, & Geliebter, 2007; Nasser, Gluck, & Geliebter, 2004). No presente estudo, o VA foi avaliado em um grupo de pessoas após a cirurgia bariátrica. Variáveis que potencialmente influenciam no ganho de peso, como ser super-obeso e o tempo após a cirurgia, foram consideradas nas análises. Variáveis que potencialmente influenciariam o desempenho na tarefa de VA, como a impulsividade e a compulsão alimentar, também foram consideradas. Nesta amostra, pacientes que eram super-obesos por ocasião da cirurgia bariátrica demonstraram menor prevalência de transtornos psiquiátricos após o procedimento. No pós-operatório mediato, detectou-se um viés positivo para alimentos no SOA de 2000 ms, sugerindo que, quando a orientação consciente da atenção foi possível, os pacientes conseguiram detectar o alimento.

O procedimento cirúrgico RYGB constrói uma pequena bolsa de porção proximal do estômago, ligando-se diretamente ao intestino delgado e contornando parte do estômago e do duodeno (Kang & Le, 2017). Recente meta análise sugere que RYGB é mais efetiva nos resultados a longo prazos em pacientes obesos mórbidos quando comparada com a técnica de gastrectomia vertical (“Sleeve”, (Golzarand, Toolabi, & Farid, 2017). A técnica do RYGB é reconhecidamente mais eficaz para o tratamento de superobesos (Wang et al., 2019). Acreditamos que um efeito secundário do tratamento cirúrgico com a RYGB na nossa amostra foi o aumento do VA no tempo 2000, o que pode ter contribuído para a redução de peso. Em 2000 ms, nossa atenção é consciente (Peuker & Bizarro, 2014). Uma explicação possível é que, após a cirurgia bariátrica, os participantes estejam em constante alerta para alimentos que possam interferir no resultado e manutenção do seu peso; os estímulos envolvem alimentos ativam diferentes áreas do cérebro e, em 2000 ms, é possível resolver os conflitos resultantes destes estímulos complexos. O viés no tempo de 2000 ms, caracterizando uma possibilidade de escolha consciente, seria um fator protetor para estes indivíduos. No estudo de Deluchi e colegas (2017), por exemplo, não foi encontrado viés no tempo de 2000 ms em pacientes pré cirúrgicos, com as mesmas características desta amostra, no mesmo centro de atendimento. Isso sugere que ter sido submetido à cirurgia bariátrica induz a uma mudança nas respostas de VA quando a atenção executiva é recrutada. Giel e colegas (2014), relatam que pacientes pós cirúrgicos aumentaram o tempo do viés em estímulos não alimentares. No entanto, aquela amostra foi submetida a outra técnica cirúrgica e a tarefa de viés

empregada no estudo foi de rastreamento do globo ocular. A tarefa de VA utilizada no presente estudo é mais precisa, pois mede o viés de atenção em 3 níveis (automático, semi controlado, e controlado/consciente), que a tarefa de rastreamento do globo ocular (*eye track*) não pode mensurar.

Os grupos SO e N-SO diferiram na resposta no tempo 500 ms, sendo que os pacientes SO demonstraram um maior VA e um valor significativamente diferente de zero para imagens de alimentos. Esse achado se tornou evidente quando o tempo decorrido desde a cirurgia foi analisado como covariável. Como já visto no trabalho de Peuker & Bizzaro (2014), a variável tempo após o tratamento (naquele estudo, o tempo após a cessação do tabagismo) é um fator que pode influenciar no viés atencional. Ademais, a superobesidade é um fator de risco para o reganho de peso, em conjunto com o tempo pós cirurgia (Magro et al., 2008). Quanto maior o tempo decorrido desde o tratamento, maior o VA para alimentos no tempo de 500 ms no grupo SO. Os valores encontrados sinalizam viés para alimentos no grupo SO e esquiva no grupo N-SO. Essa resposta é pré-consciente e pode caracterizar uma dificuldade em desengajar a atenção do estímulo de comida mesmo após a percepção. É importante mencionar que em nossa busca na literatura não encontramos nenhum estudo que avaliasse o efeito de fatores de risco para reganho de peso após cirurgia bariátrica sobre o viés atencional.

No estudo de Delucchi e colegas (2017), o VA foi avaliado com a mesma medida empregada neste trabalho. Os dados indicaram que pacientes obesos com compulsão alimentar demonstravam viés atencional no tempo de 500 ms. No presente estudo, o grupo de SO apresenta menor frequência de transtorno de compulsão alimentar do que o grupo N-SO; portanto, o viés de 500 ms encontrado não se associa necessariamente com compulsão alimentar. Além disso, o fato de os pacientes SO apresentarem menor frequência de TCAP no pós-operatório pode depender dos efeitos diretos da cirurgia bariátrica e de seu componente restritivo - que impõe uma limitação física para a ingestão alimentar e, talvez, implique mudança de comportamento pela repetição sucessiva de uma estimulação aversiva.

Dados gerais da amostra indicam que o grupo composto por SOs apresentou maior prevalência de compulsão alimentar (44,00 %). A prevalência de transtornos psiquiátricos no grupo SO foi significativamente menor do que entre os sujeitos do grupo N-SO (15.25% e 30.51%, respectivamente). Portanto, os indivíduos do grupo SO podem ter características diferentes do cluster psiquiátrico da obesidade (caracterizado pela alta comorbidade com transtornos

psiquiátricos) (Caroleo et al., 2018). Conforme o esperado para o procedimento RYGB, o percentual de peso perdido após a cirurgia no grupo SO foi significativamente maior (Golzarand et al., 2017). No entanto, o IMC atual dos participantes do grupo SO estava consideravelmente maior do que o grupo N-SO. Dados da literatura sugerem que, realmente, os pacientes SO sejam de maior risco para reganho de peso após CB (Magro et al.;2008).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O desenho transversal limita inferências sobre a evolução do viés e dos transtornos alimentares no longo prazo. Os participantes foram instruídos a fazer jejum de três horas antes da coleta; porém, alguns participantes fizeram tempos de jejum consideravelmente maiores (por exemplo, 12 horas). A baixa escolaridade dos participantes poderia ocasionar má interpretação de alguns questionários. Na amostra, há um predomínio de mulheres, repetindo o achado de inúmeras outras séries de casos.

Este trabalho mostrou que alterações cognitivas, como o VA, são relevantes no cenário da obesidade grave. Estudos longitudinais com amostras semelhantes deverão definir melhor o papel da avaliação cognitiva de pacientes nos períodos pré- e pós-operatório de cirurgia bariátrica.

Referências

- Alosco, M. L., Galioto, R., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., ... Gunstad, J. (2014). Cognitive function after bariatric surgery: Evidence for improvement 3 years after surgery. *American Journal of Surgery*, 207(6), 870–876. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.018>
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., ... Gunstad, J. (2014). Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(1), 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., ... Bochud, M. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PloS One*, 6(10), e26157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>
- Bessesen, D. H., & Gaal, L. F. V. (2018). Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 237–248. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30236-X)
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Bradley, B., Field, M., Mogg, K., & De Houwer, J. (2004). Attentional and evaluative biases for smoking cues in nicotine dependence: Component processes of biases in visual orienting. *Behavioural Pharmacology*, 15(1), 29–36.
- Bush, null, Luu, null, & Posner, null. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01483-2)
- Caroleo, M., Primerano, A., Rania, M., Aloï, M., Pugliese, V., Magliocco, F., ... Segura-Garcia, C. (2018). A real world study on the genetic, cognitive and psychopathological differences of obese

- patients clustered according to eating behaviours. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 48, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.11.009>
- Castellanos, E. H., Charboneau, E., Dietrich, M. S., Park, S., Bradley, B. P., Mogg, K., & Cowan, R. L. (2009). Obese adults have visual attention bias for food cue images: Evidence for altered reward system function. *International Journal of Obesity* (2005), 33(9), 1063–1073. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.138>
- Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*, 31(1), 151–173. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X)
- Deluchi, M., Costa, F. S., Friedman, R., Gonçalves, R., & Bizarro, L. (2017). Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. *Appetite*, 108, 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.012>
- Driemeyer, J., Horvath¹, J. D. C., ², ^{3*}, Castro¹, M. L. D. de, ², ... Internationals, O. (2015). Nutritional and Metabolic Profile and Prevalence of Eating Disorders in Obese Patients Referred For Bariatric Surgery. *Journal of Diabetes and Obesity*, 2(1), 0–0.
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>
- Field, M., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2004). Eye movements to smoking-related cues: Effects of nicotine deprivation. *Psychopharmacology*, 173(1–2), 116–123. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1689-2>
- Forde, C. G. (2018). From perception to ingestion; the role of sensory properties in energy selection, eating behaviour and food intake. *Food Quality and Preference*, 66, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.01.010>

- Freitas, S., Lopes, C. S., Coutinho, W., & Appolinario, J. C. (2001). Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 23(4), 215–220. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400008>
- Friedrich, F. J., Egly, R., Rafal, R. D., & Beck, D. (1998). Spatial attention deficits in humans: A comparison of superior parietal and temporal-parietal junction lesions. *Neuropsychology*, 12(2), 193–207. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.2.193>
- Galanti, K., Gluck, M. E., & Geliebter, A. (2007). Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(8), 727–732. <https://doi.org/10.1002/eat.20441>
- Giel, K. E., Rieber, N., Enck, P., Friederich, H.-C., Meile, T., Zipfel, S., & Teufel, M. (2014). Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on attentional processing of food-related information: Evidence from eye-tracking. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(2), 277–282. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.09.012>
- Golzarand, M., Toolabi, K., & Farid, R. (2017). The bariatric surgery and weight losing: A meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surgical Endoscopy*, 31(11), 4331–4345. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5505-1>
- Goodpaster, B. H., Delany, J. P., Otto, A. D., Kuller, L., Vockley, J., South-Paul, J. E., ... Jakicic, J. M. (2010). Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA*, 304(16), 1795–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., ... Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(4), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>

- Horvath, J. D. C., Kops, N. L., de Castro, M. L. D., & Friedman, R. (2015). Food consumption in patients referred for bariatric surgery with and without binge eating disorder. *Eating Behaviors, 19*, 173–176. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.09.007>
- Kang, J. H., & Le, Q. A. (2017). Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine, 96*(46), e8632. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008632>
- Karnath, H. O., Ferber, S., & Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature, 411*(6840), 950–953. <https://doi.org/10.1038/35082075>
- Liu, X., Banich, M. T., Jacobson, B. L., & Tanabe, J. L. (2004). Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *NeuroImage, 22*(3), 1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.033>
- Livhits, M., Mercado, C., Yermilov, I., Parikh, J. A., Dutson, E., Mehran, A., ... Gibbons, M. M. (2012). Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: Systematic review. *Obesity Surgery, 22*(1), 70–89. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0472-4>
- Loeber, S., Grosshans, M., Korucuoglu, O., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Schneider, S., ... Kiefer, F. (2012). Impairment of inhibitory control in response to food-associated cues and attentional bias of obese participants and normal-weight controls. *International Journal of Obesity (2005), 36*(10), 1334–1339. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.184>
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., ... MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ, 359*. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- Magro, D. O., Geloneze, B., Delfini, R., Pareja, B. C., Callejas, F., & Pareja, J. C. (2008a). Long-term weight regain after gastric bypass: A 5-year prospective study. *Obesity Surgery, 18*(6), 648–651. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9265-1>

- Magro, D. O., Geloneze, B., Delfini, R., Pareja, B. C., Callejas, F., & Pareja, J. C. (2008b). Long-term Weight Regain after Gastric Bypass: A 5-year Prospective Study. *Obesity Surgery*, *18*(6), 648–651. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9265-1>
- Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Leite, W. B., Abreu, N., Coutinho, G., Paula, J. J. de, ... Fuentes, D. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *59*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852010000200004>
- Mari, J. D. J., & Williams, P. (1985). A comparison of the validity of two psychiatric screening questionnaires (GHQ-12 and SRQ-20) in Brazil, using Relative Operating Characteristic (ROC) analysis. *Psychological Medicine*, *15*(3), 651–659. <https://doi.org/10.1017/S0033291700031500>
- Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, *57*(1), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>
- Nasser, J. A., Gluck, M. E., & Geliebter, A. (2004). Impulsivity and test meal intake in obese binge eating women. *Appetite*, *43*(3), 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2004.04.006>
- Nijs, I. M. T., & Franken, I. H. A. (2012). Attentional Processing of Food Cues in Overweight and Obese Individuals. *Current Obesity Reports*, *1*(2), 106–113. <https://doi.org/10.1007/s13679-012-0011-1>
- Nijs, I. M. T., Muris, P., Euser, A. S., & Franken, I. H. A. (2010). Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite*, *54*(2), 243–254. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.11.004>
- Peterson, K., Anderson, J., Boundy, E., Ferguson, L., & Erickson, K. (2017). Rapid Evidence Review of Bariatric Surgery in Super Obesity (BMI \geq 50 kg/m²). *Journal of General Internal Medicine*, *32*(Suppl 1), 56–64. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3950-5>
- Peuker, A. C., & Bizarro, L. (2014). Attentional avoidance of smoking cues in former smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*(2), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.014>

- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(5), 367–379. <https://doi.org/10.1038/nrn1903>
- Rogers, J. M., Ferrari, M., Mosely, K., Lang, C. P., & Brennan, L. (2017). Mindfulness-based interventions for adults who are overweight or obese: A meta-analysis of physical and psychological health outcomes. *Obesity Reviews*, 18(1), 51–67. <https://doi.org/10.1111/obr.12461>
- Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(4), 369–380. <https://doi.org/10.1002/eat.20375>
- Sjöström, L. (2008). Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *International Journal of Obesity (2005)*, 32 Suppl 7, S93-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.244>
- Spitznagel, M. B., Hawkins, M., Alosco, M., Galioto, R., Garcia, S., Miller, L., & Gunstad, J. (2015). Neurocognitive Effects of Obesity and Bariatric Surgery. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 23(6), 488–495. <https://doi.org/10.1002/erv.2393>
- Viacava, K. R., Weydmann, G. J., Tietze, A. W., Santolim, R. R., & Bizarro, L. (2017). Attentional Bias for Food Images after Exposure to Food Commercials on TV. *Journal of Food and Nutritional Disorders*, 2016. <https://doi.org/10.4172/2324-9323.1000204>
- Wang, Y., Song, Y.-H., Chen, J., Zhao, R., Xia, L., Cui, Y.-P., ... Wu, X.-T. (2019). Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy for Super Super Obese and Super Obese: Systematic Review and Meta-analysis of Weight Results, Comorbidity Resolution. *Obesity Surgery*, 29(6), 1954–1964. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03817-4>
- Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C., Mogg, K., Bradley, B. P., & Jansen, A. (2011). Can(not) take my eyes off it: Attention bias for food in overweight participants. *Health Psychology: Official*

Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 30(5), 561–569. <https://doi.org/10.1037/a0024291>

Capítulo II

Associação da presença de viés atencional para pistas visuais de alimentos com o polimorfismo Gln223Arg (A>G) do gene do receptor da leptina em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica.

Mariana Laitano Dias de Castro Heredia ¹

Gibson Weydmann²

Jaqueline Corrêia Driemeyer Horvath¹

Natália Luiza Kops¹

Gianluca Poli Martins³

Lisiane Bizarro²

Rogério Friedman^{1,3,4,5}

¹ Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia-UFRGS

² Programa de Pós-Graduação em Psicologia - UFRGS

³ Faculdade de Medicina – Graduação Nutrição –UFRGS

⁴ Serviço de Endocrinologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

⁵ Departamento de Medicina Interna – FAMED-UFRGS

Rogério Friedman

Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar,

(90035-903) Porto Alegre, RS, Brasil

Tel + 55 51 3359.8127 , FAX +55 51 3359.8777

rogeriofriedman@gmail.com

Resumo: A obesidade é um problema de saúde global. Demonstrou-se que vieses cognitivos se associam com a obesidade, gerando-se a hipótese de que certas funções cognitivas aumentam o risco de obesidade. O viés de atenção (VA) a pistas visuais de alimentos é um dos componentes cognitivos que parecem contribuir para obesidade. O gene do receptor de leptina (LEPr) é frequentemente estudado quando se trata de obesidade. O polimorfismo (SNP) Gln223Arg (LEPr 223) é o mais estudado. Acarreta mudanças de carga de aminoácidos e, portanto, pode causar consequências funcionais no receptor. Seu papel na obesidade ainda não está esclarecido. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação do AB com um polimorfismo do gene receptor da leptina Gln223Arg em uma população submetida à cirurgia bariátrica devido a obesidade grave. 34 pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica, entrevista clínica, análise genética, questionários psicométricos e avaliação comportamental (VA). A maior parte dos participantes era branca ($n = 28$, 82,4%), possuía o ensino fundamental incompleto ($n = 8$, 23,5%), trabalhava ($n = 22$, 64,7%) e estava inserida na classe sócio econômica B2 ($n = 15$, 44,1%). O IMC antes da CB foi $49,70 \pm 1,25$ kg / m² (média \pm DP). O IMC neste protocolo (portanto, após a cirurgia) foi avaliado em até 30 dias a partir das avaliações acima, sendo de $33,60 \pm 7,31$ kg / m². 55,9% dos sujeitos era portador do alelo A (GA) e 44,1%, do alelo G (GG). A amostra geral demonstrou viés para estímulos de comida aos 100 ms, ou seja, de forma automática (média = 15,56, erro padrão = 6,67; $t(34) = 2,33$, $p = 0,026$, $d = 0,40$) e, também, aos 2000 ms, quando a orientação consciente da atenção foi possível (média = 24,92, erro padrão = 10,15; $t(34) = 2,455$, $p = 0,020$, $d = 0,42$). Ao comparar o AB dos diversos tempos de reação entre os grupos G e A, observamos que o grupo G (média 25,01, erro padrão 0,964) obteve valores de VA significativamente maiores do que o grupo A (média = 4,83, erro padrão = 5,299). Na literatura disponível, não encontramos estudos que tenham associado viés atencional e o gene do receptor da leptina (Gln223Arg). A associação observada entre o alelo G e o viés atencional para alimentos, observada neste estudo, é um endofenótipo cognitivo pouco explorado. Encontramos uma diferença significativa entre os grupos G e A com relação ao viés atencional total. Isso indica que o grupo G possuía uma tendência de viés em todos os tempos de resposta. Na amostra estudada, o grupo G demonstrou um viés significativamente maior que o grupo A no tempo de 2000 ms. Este achado pode estar relacionado a uma maior sensibilidade a alimentos antes e depois da cirurgia, e poderia explicar a relação do alelo G com sobrepeso e obesidade. A principal contribuição do presente estudo é ter observado que não há viés atencional no tempo de 2000 ms em portadores do alelo A do gene Gln223Arg, ao passo que o viés atencional no tempo de 2000 ms está presente em portadores do alelo G. O alelo G pode conferir uma facilidade de desengajamento da atenção para estímulos relacionados ao alimento, enquanto que o alelo A pode dificultar esforços de manter a atenção consciente na tarefa e de suprimir a interferência do estímulo relacionado ao alimento. São necessários estudos longitudinais para melhor avaliar e confirmar este potencial “efeito protetor” do alelo A nesta população.

Palavras chaves: viés atencional, Gln223Arg, obesidade grave, cirurgia bariátrica.

Introdução

A obesidade é um problema de saúde mundial. Muitas são as hipóteses sobre suas causas. O modelo mais aceito é um resultado de um balanço energético positivo, quando a energia consumida excede a energia gasta nas funções corporais e atividade física (Forde, 2018). Múltiplos mecanismos de controle do apetite e da saciedade determinam o aporte de energia; parte destes envolve funções cognitivas. Deficiências em testes cognitivos, incluindo tarefas de atenção, função executiva e memória podem ser encontradas em indivíduos com obesidade (Alosco, Galioto, et al., 2014).

A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz no controle da obesidade grave, cujo manejo é desafiador. A cirurgia assegura uma perda ponderal expressiva que se mantém em longo prazo (Sjöström, 2008). Embora os resultados sejam encorajadores, é uma estratégia cara, difícil de aplicar a todos os pacientes, não isenta de riscos e efeitos colaterais. Dieta, exercício, farmacoterapia e terapia comportamental, procedimentos terapêuticos não cirúrgicos, foram pouco efetivos em estudos delineados especificamente para testar suas aplicações e eficácia em casos de obesidade grave (Goodpaster et al., 2010, (Bessesen & Gaal, 2018; Ma et al., 2017; Rogers, Ferrari, Mosely, Lang, & Brennan, 2017)).

A cirurgia bariátrica modifica o estado nutricional por transformações anatômicas e fisiológicas que alteram as vias de absorção e/ou ingestão alimentar. Muitas vezes, no entanto, os hábitos alimentares dos pacientes não se modificam completamente, comprometendo a adoção de uma dieta mais saudável (Driemeyer et al., 2015).

O gene do receptor de leptina (LEPr), frequentemente estudado quando se trata de obesidade, participa de uma das principais vias de sinalização do caminho biológico relacionado à obesidade. O estudo da sinalização da leptina, que exerce o seu efeito fisiológico através da ligação ao LEPr, ainda apresenta resultados contraditórios, em diferentes populações, quando associada à obesidade (Bender et al., 2011; Ghalandari, Hosseini-Esfahani, & Mirmiran, 2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini, Pedotti, & Taioli, 2005; Qu et al., 2007; Yu et al., 2012).

O LEPr é uma proteína transmembrana que pertence à classe I da família de receptores de citocinas. É expresso, principalmente, no sistema nervoso central, mas também é encontrado em outros órgãos (Meier & Gressner, 2004). A ligação da leptina em seu receptor ativa o transdutor de sinal e o ativador de transcrição-3 (STAT3), inclusive em neurónios dopaminérgicos que são essenciais para o controle do comportamento relativo ao sistema de recompensa alimentar

(Fernandes et al., 2015).

Diversas variantes polimórficas no gene LEPr já foram descritas e uma das maneiras de estudar o efeito de variações nos receptores de leptina sobre o comportamento alimentar é através dos SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*). Os SNPs são variações específicas na sequência de DNA que podem produzir alterações na codificação ou regulação de alguma proteína através de mutações nas bases nitrogenadas. Um dos SNPs do gene do receptor da leptina mais investigados é o Gln223Arg (LEPr 223), que acarreta mudanças de carga de aminoácidos (neutro para positivo e positivo para neutro, respectivamente) (Chua et al., 1996) e é, portanto, suscetível a causar consequências funcionais no receptor.

Nesse estudo, examinamos o polimorfismo Gln223Arg (A>G) do LEPr, que se encontra na região que codifica o domínio extracelular do receptor da leptina. Suas alterações afetam a forma do receptor (White et al., 1997). Se considerava que o alelo de risco para o SNP Gln223Arg era o alelo A (ancestral), que se associava com maiores medidas de peso (Chagnon et al., 1999; Thompson, Ravussin, Bennett, & Bogardus, 1997). Porém, este dado ainda é contraditório. Há questões pendentes sobre qual variante alélica seria considerada de maior risco para a população. Inúmeros estudos (Chavarria-Avila et al., 2015; Furusawa et al., 2010; Portolés et al., 2006; Quinton, Lee, Ross, Eastell, & Blakemore, 2001a; Wauters et al., 2001) observaram que os portadores do alelo A - ancestral (223Q, Gln/Gln ou AA) tinham maior risco de obesidade. Em outros estudos, porém, os portadores do alelo G - polimórfico (223R, Arg/Arg ou GG) é que tinham maior risco (Duarte, Francischetti, Genelhu, Cabello, & Pimentel, 2007; Komşu-Ornek et al., 2012; Mattevi, Zembruski, & Hutz, 2002; Mergen, Karaaslan, Mergen, Deniz Ozsoy, & Ozata, 2007; Oliveira et al., 2013; Yiannakouris et al., 2001).

O polimorfismo LEPr Gln223Arg está associado com uma variação na capacidade de ligação do receptor. Níveis elevados de atividade de ligação foram observados em indivíduos homocigóticos para o alelo G quando comparados a portadores do alelo A (Quinton, Lee, Ross, Eastell, & Blakemore, 2001b). Porém, o papel das variantes Gln223Arg na obesidade ainda não está esclarecido, dado a vasta gama de resultados conflitantes publicados na literatura (Bender et al., 2011; Ghalandari et al., 2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini et al., 2005; Yu et al., 2012).

Estudos recentes mostraram que a cirurgia bariátrica desacelera o declínio cognitivo e mesmo melhora a cognição, principalmente a habilidade de memória (Alosco, Galioto, et al., 2014; Alosco, Spitznagel, et al., 2014; Gunstad et al., 2011). Estes achados ainda são pouco entendidos

(Alosco, Galioto, et al., 2014).

As alterações cognitivas observadas em indivíduos com obesidade podem facilitar o comportamento de comer em excesso. O viés atencional (VA) é um dos vieses cognitivos apontados como mantenedores da obesidade (Deluchi, Costa, Friedman, Gonçalves, & Bizarro, 2017). O VA é uma tendência a direcionar a atenção para determinados estímulos do ambiente em detrimento de outros. Tem sido estudado em diferentes populações, como, por exemplo, em pacientes com diabetes tipo 1, tipo 2, em crianças, usuários de tabaco e álcool (Alegre, [s.d.]; Bradley, Field, Mogg, & De Houwer, 2004; Broadley, Bishop, White, & Andrew, 2019; Field, Mogg, & Bradley, 2004; Rojo-Bofill et al., 2019; Townshend & Duka, 2001). O VA para estímulos de comida já foi reportado em indivíduos com transtornos alimentares e obesidade (Castellanos et al., 2009; Deluchi et al., 2017; Shafran, Lee, Cooper, Palmer, & Fairburn, 2007). No entanto, há alguns resultados contraditórios quando se analisa a população obesa (Castellanos et al., 2009; Nijs & Franken, 2012; Nijs, Muris, Euser, & Franken, 2010; Werthmann et al., 2011).

Pesquisadores do campo das adições sugerem que o VA pode influenciar o comportamento de maneira automática, aumentando a probabilidade dos indivíduos de reagir a estímulos ambientais que sinalizam recompensa (por exemplo, pistas de drogas). O viés pode ser medido através do tempo de reação em tarefas experimentais que comparam respostas para estímulos alvo e neutros (Deluchi et al., 2017; A. C. Peuker & Bizarro, 2014). Um dos paradigmas mais frequentemente utilizados para avaliar o VA é a tarefa “*Dot Probe*”. Na “*Dot Probe*”, o participante visualiza duas imagens: uma “alvo” (por exemplo, alimento) e outra “neutra” (por exemplo, objeto ou figura geométrica). O sujeito deve responder a um estímulo apresentado logo depois do par de imagens. O estímulo aparecerá atrás da imagem alvo ou atrás da imagem neutra e o viés é inferido a partir do tempo de reação (TR) do participante nas duas condições. Se o TR do participante for menor quando o estímulo substituiu a imagem alvo, se infere a existência de VA. O viés pode ser evidenciado pela detecção mais rápida do estímulo quando ele substituiu a imagem alvo, pelo desligamento mais lento (isto é, dificuldade em desengajar do alvo) ou pela evitação do estímulo (isto é, tempo de reação menor para a imagem neutra) (Mobbs, Iglesias, Golay, & Van der Linden, 2011). Revisões realizadas no campo das adições indicam que o viés atencional e a fissura - motivação fisiológica ou psicológica que promove a procura de substância-desejada - têm uma relação excitatória mútua (Cepeda-Benito, Gleaves, Williams, & Erath, 2000; Field & Cox, 2008).

Os resultados mistos do VA na obesidade dificultam a interpretação do fenômeno e sua contribuição para o comportamento de comer em excesso. Alguns estudos apontam para a existência de AB para alimentos de alto teor calórico (Castellanos et al., 2009; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011), sugerindo que o tipo de estímulo utilizado é experimentalmente relevante. Todavia, outros autores não confirmam esse achado (Loeber et al., 2012). Além disso, foi revelado um padrão de ambivalência motivacional em indivíduos com obesidade, no qual, durante a fase de orientação inicial da atenção (< 100ms) há uma atração para o estímulo alvo (alimentos) e na fase de manutenção da atenção (> 500 ms) ocorre a evitação ou diminuição do viés para comida (Nijs & Franken, 2012; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011). Esta evitação pode apresentar-se lentificada em indivíduos com obesidade severa e sintomas de compulsão alimentar (Deluchi et al., 2017), sugerindo endofenótipos cognitivos diferenciados.

Muitos estudos epidemiológicos e clínicos foram realizados para investigar a associação entre polimorfismos do gene LEPr e obesidade. Em geral, sugerem uma limitada influência do gene. As variantes do gene LEPr podem se associar com endofenótipos neurobiológicos e cognitivos, os quais em última instância podem, em associação e interação com outros fatores genéticos e não genéticos, determinar risco de obesidade.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a relação do VA com o gene receptor da leptina Gln223Arg (A > G; rs1137101) em uma população com obesidade grave, submetida à cirurgia bariátrica, com a hipótese de que diferentes variantes do receptor de leptina estariam associadas a diferentes níveis de VA, devido à relação dos alelos G e A com a obesidade. Visando caracterizar a amostra, os participantes com diferentes fenótipos foram comparados quanto a medidas psicológicas e de peso.

Métodos

Participantes

Estudo transversal com 34 pacientes (30 mulheres) consecutivos, com idade $48,94 \pm 2,44$ (média \pm desvio-padrão) anos, submetidos à cirurgia bariátrica, entre 2010 e 2015, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Os pacientes foram submetidos a uma coleta de sangue para análises genéticas como descrito em estudo anterior de nosso grupo (Kops, Correia Horvath, de Castro, & Friedman, 2017). No momento da aplicação da tarefa de VA, os sujeitos tinham entre 2 e 6 anos de acompanhamento pós-operatório. Como critérios de exclusão foram estabelecidos: 1)

Portar doenças ou condições que possam interferir no diagnóstico ou avaliação (depressão grave não controlada, psicose ativa não controlada, deficiência intelectual ou doenças do sistema nervoso central capazes de interferir com funções cognitivas ou com funções motoras necessárias aos testes). 2) Redução do desempenho de funções de motricidade fina por conta de tratamentos farmacológicos (antipsicóticos, beta-agonistas). 3) Incapacidade de entender as tarefas ou de responder a um dos questionários. 4) Doenças crônicas avançadas com comprometimento sistêmico significativo. A coleta ocorreu no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no Centro de Pesquisa Clínica (CPC).

Em todos os casos, a técnica cirúrgica empregada foi a derivação gástrica em Y-de-Roux (RYGB). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (no 110068) e recebeu suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE).

Instrumentos e Procedimentos

Os participantes foram recrutados por contato telefônico, a partir dos dados de cadastro dos prontuários hospitalares. Aqueles que consentiram em participar foram então submetidos a avaliações de peso e estatura no período pós-operatório. Foi utilizada uma balança antropométrica (Filizolla®, Brasil), com sensibilidade de 0,1 kg para pesar os sujeitos, com roupas leves e sem calçados. A estatura (m) foi medida em estadiômetro de parede (Sanny®, Brasil). Todas as aferições seguiram as recomendações do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (OMS) (*Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN*, 2004). Foi realizada uma entrevista clínica, onde dados sobre acompanhamento médico, diagnósticos prévios, medicação em uso (atual e passado, especialmente medicações anorexígenas), histórico do peso (pré e pós cirúrgico) e histórico de dietas prévias foram colhidos.

Após passarem por avaliação antropométrica e entrevista clínica, os participantes responderam a um conjunto de instrumentos psicométricos:

Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). Validada no Brasil por (Freitas, Lopes, Coutinho, & Appolinario, 2001), o ECAP avalia sintomas de compulsão alimentar em uma escala Likert de 4 pontos. O ponto de corte estabelecido para indivíduos com compulsão é de mais de 17 pontos. Os valores de confiabilidade na presente amostra foram ($\alpha = 0,898$).

Escala de Impulsividade Barratt (BIS-11). Utilizada para avaliar a impulsividade através de 30 itens respondidos em uma escala Likert de 4 pontos. O instrumento foi validado no Brasil por (Malloy-Diniz et al., 2010). Os valores de confiabilidade na presente amostra foram ($\alpha = 0,750$).

Self Report Questionnaire (SRQ-20) (Mari & Williams, 1985). Este instrumento é amplamente utilizado para discriminar indivíduos saudáveis de indivíduos com algum transtorno psiquiátrico. Apesar de não possuir estrutura para diferir transtornos psiquiátricos, o instrumento é sensível o suficiente para identificar sintomas pré-clínicos. O alfa de Cronbach na presente amostra foi de 0,733.

Para medir o VA, foi utilizada a “Dot Probe”, com imagens desenvolvidas no Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento (LPNEC-UFRGS), no software E-prime (Psychology Software Tools) (Deluchi et al., 2017; Viacava, Weydmann, Tietze, Santolim, & Bizarro, 2017). A estrutura da tarefa consiste na apresentação de um par de imagens (comida e não-comida) que aparecem lado a lado no monitor de um computador (Figura 1). As imagens de comida contêm alimentos de alta densidade calórica, ultraprocessados ou industrializados (por exemplo, balas, algodão doce, salgadinhos, macarrão etc). As imagens de não-comida (neutras) são pareadas em posição, cor e contexto e possuem diferentes conteúdos (por exemplo, creme de barbear, novelo de lã, bola de gude etc). Os pares são apresentados em diferentes tempos de exposição (SOA, do inglês *Stimulus Onset Asynchrony*), com o objetivo de avaliar o AB mais automático em 100 ms, controlado em 500 ms e consciente em 2000 ms. Na sequência, as figuras desaparecem e, no local onde anteriormente estava uma delas, surge uma flecha para cima ou para baixo. O participante deve responder apertando as teclas para cima e para baixo no teclado do computador, tentando indicar o sentido da flecha recém apresentada. O resultado do VA é calculado pela subtração do TR das imagens de comida do TR das imagens neutras ($TR_{\text{neutras}} - TR_{\text{alimento}}$) para cada SOA. Resultados positivos indicam um viés para as imagens alvo; isto é, quanto menor o tempo de reação para esses estímulos, maior o VA para alimentos (Deluchi et al., 2017; Field et al., 2004). A coleta com a *Dot Probe* aconteceu em uma sala isolada de estímulos externos e os participantes estavam sentados a uma distância de 60 cm do notebook de 17” com a tarefa. Para realização da Tarefa de Atenção Visual, foi solicitado ao participante que estivesse com jejum de 3 horas.

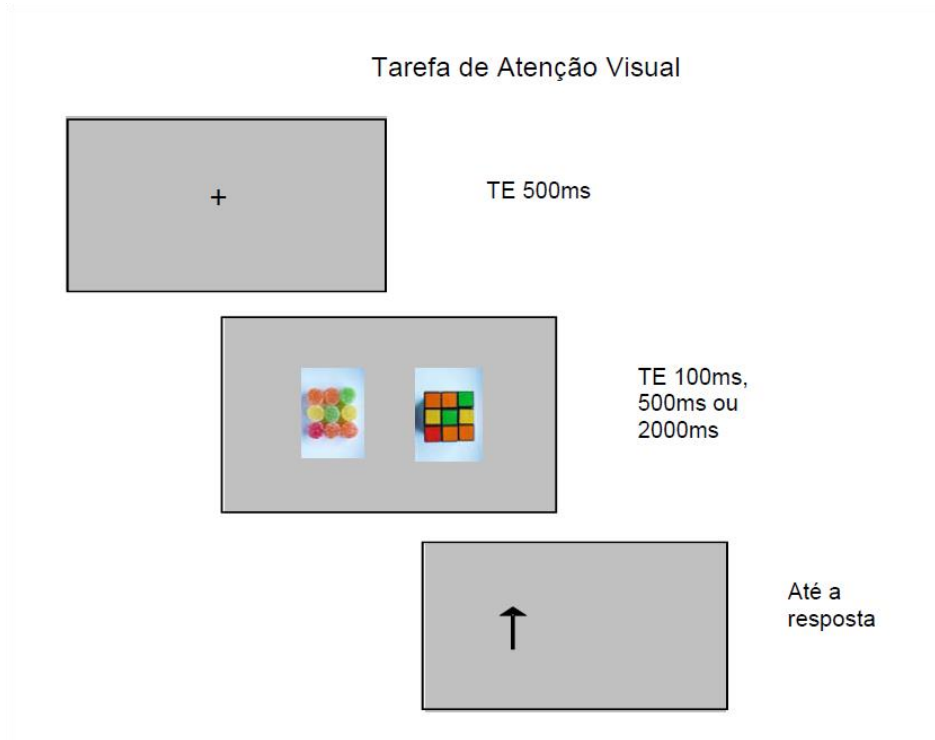


Figura 1 - Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.

Análise Genética

A coleta para as análises genéticas foi descrita em estudo anterior de nosso grupo (Kops, Correia Horvath, de Castro, & Friedman, 2017) e estão resumidas a seguir. Para a avaliação do SNPs Gln223Arg (A > G; rs1137101), uma amostra de sangue periférico (4 ml) foi coletada, conforme padrões internacionais (“WHO | WHO guidelines on drawing blood”, [s.d.]) e, imediatamente, congelada a -85°C. A detecção do polimorfismo e sua descrição genotípica foram realizadas utilizando uma técnica de amplificação de DNA em tempo real (Ensaio ID C_30090620_10; *Applied Biosystems*, Foster City, CA; *TaqMan® SNP genotyping Assays*, *Applied Biosystems*, CA, USA). Para tal, foi utilizado o equipamento *7500 Fast* (*Applied Biosystem*, Foster City, CA, USA). As reações foram realizadas utilizando o seguinte protocolo de amplificação: um ciclo inicial de 95°C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos de 95°C por 15 segundos, e um ciclo final de 61°C por 1,5 minutos. Após a amplificação, a interpretação dos dados e a leitura do genótipo foram realizadas através do *software SDS 1.1* (*Applied Biosystems*, Foster City, CA, USA). Visando identificar diferenças entre os grupos com diferentes SNPs, os participantes foram separados em dois grupos conforme o modelo dominante proposto por Horvath, Heredia, Kops, Costa e Friedman (em submissão): G (n = 15; genótipos GG e genótipos AG) e A (n = 19; genótipo AA).

Análise dos Dados

Estatísticas descritivas e de comparação entre grupos foram utilizadas para caracterizar a amostra total e os grupos G e A. Uma análise de variância múltipla (MANOVA) foi utilizada para comparar os grupos G e A com relação às medidas relacionadas ao peso.

Os TRs da Dot Probe foram analisados separadamente para cada indivíduo. Seguindo recomendações de estudos anteriores, os TRs maiores ou menores do que 2,5 desvios-padrão foram deletados para reduzir o impacto de valores aberrantes (“outliers”, (Peuker & Bizarro, 2014). Ao todo, foram deletadas menos de 1,5% do total de respostas.

Testes *t* foram utilizados para avaliar se os escores médios do VA em cada SOA foram estatisticamente diferentes de 0 na amostra total e nos grupos. Esta análise permite verificar se os

valores encontrados de VA não ocorreram pelo acaso (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014).

Análises de variância mistas (General Linear Model) foram conduzidas para comparar os grupos (G e A) com relação ao TR para cada imagem e o escore de VA nos três tempos de exposição (100ms, 500ms e 2000ms). Para melhor delimitar a diferença nos níveis de VA em cada SOA, uma MANOVA 2x3 foi aplicada. O nível de significância e o tamanho de efeito (η^2 parcial e d de Cohen) foi reportado para todas as análises. O Software utilizado para as análises estatísticas foi o SPSS, versão 21 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp., USA)

Resultados

A maior parte dos participantes era branco ($n = 28$, 82,4%), possuía o ensino fundamental incompleto ($n = 8$, 23,5%), trabalhava ($n = 22$, 64,7%) e estava inserido na classe sócio econômica B2 ($n = 15$, 44,1%). O IMC dos indivíduos na época da coleta de dados foi de 31,5 Kg/m² (entre 23,53 Kg/m² e 42,29 Kg/m²); 20 participantes estavam com obesidade (58,8%) e 20 participantes reportaram ter usado fármacos com intuito de emagrecimento, antes da cirurgia (58,8%). A maior parte da amostra possuía sintomas de transtorno de compulsão alimentar periódica ($n = 32$, 94,1%), níveis elevados de impulsividade ($n = 19$, 55,9%) e não apresentava transtorno psiquiátrico ativo ($n = 22$, 64,7%).

O grupo G apresentava um índice de massa corporal significativamente maior antes da cirurgia bariátrica, mas não houve diferença no índice de massa corporal atual, no ganho de peso ou no percentual de peso perdido (Tabela 1).

Tabela 1

Comparação entre grupos G e A com relação às medidas de IMC.

	Grupos		Comparação entre grupos		
	G (média, erro padrão)	A (média, erro padrão)	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2 partial
IMC na data da Cirurgia (Kg/m ²)	51,22 (2,67)	45,61 (1,11)	4,373	0,045	0,120
IMC Atual (Kg/m ²)	32,30 (1,28)	30,87 (0,75)	1,014	0,322	0,031
Reganho de peso (Kg)	5,35 (1,59)	2,04 (0,84)	3,766	0,061	0,105
Peso Perdido (%)	64,73 (4,41)	60,42 (2,44)	0,813	0,374	0,025
ECAP	28,47 (2,038)	23,47 (1,81)	3,353	0,076	0,095
BIS-11	70,33 (2,23)	73,79 (1,96)	1,375	0,250	0,041
SRQ-20	5,13 (1,23)	4,95 (1,09)	0,013	0,911	0,001

IMC: Índice de Massa Corporal; ECAP: Escala de Compulsão Alimentar Periódica; BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt; SRQ: *Sel Report Questionnaire*

Análises do TR

A média e desvio padrão dos TR para cada imagem em cada SOA estão dispostos na tabela 2. A análise de dados indica que os grupos G e A responderam de maneira semelhante ao longo da tarefa, dado que não foram observados efeitos de interação significativos na ANOVA 2x3x3 ($F(1,61,62) = 0,738, p = 0,455, \eta^2 \text{ partial} = 0,023$).

Tabela 2

Média e desvio padrão dos TR para cada imagem em cada SOA

	TR_Alvo100		TR_Controle100	
	média	DP	média	DP
G	814,22	212,02	814,82	229,96
A	868,76	170,74	867,70	166,71
	TR_Alvo500		TR_Controle500	
	média	DP	média	DP
G	824,86	289,82	805,70	266,35
A	870,73	163,75	856,20	154,06
	TR_Alvo2000		TR_Controle_2000	
	média	DP	média	DP
G	817,13	192,50	827,05	263,36
A	870,31	139,35	855,01	151,25

TR: tempo de reação

Viés Atencional Inicial

O VA da amostra total nos SOAs de 100 ms (média = 15,56, erro padrão = 6,67; $t(34)=2,33$, $p=0,026$, $d=0,40$) e 2000 ms (média = 24,92, erro padrão = 10,15; $t(34)=2,455$, $p=0,020$, $d=0,42$) foi significativamente diferente de 0. Os valores positivos indicam que a amostra geral demonstrou viés para estímulos de comida de forma automática e também quando a orientação consciente da atenção foi possível.

Viés Atencional e leptina

Ao comparar o VA dos três SOAs entre os grupos G e A, observamos que o grupo G (média 25,01, erro padrão 0,964) obteve valores de VA significativamente maiores (ANOVA, $F(1, 32) = 6,394$, $p = 0,017$, η^2 parcial = 0,167) do que o grupo A (média = 4,83, erro padrão = 5,299). Com o objetivo de identificar diferenças específicas nos grupos com relação aos SOAs, uma MANOVA foi conduzida. A análise revelou uma diferença significativa ($F(1, 32) = 4,348$, $p = 0,045$, η^2 parcial = 0,120) entre os grupos G (média 47,62, erro padrão 19,79) e A (média 7, erro padrão 7,55) no SOA de 2000 ms apenas, (Figura 2).

A tabela 2 descreve os valores de viés nos três SOAs, para cada grupo. O grupo G obteve valores de VA no SOA de 2000 ms significativamente diferentes de 0 ($t(14)=2,406$, $p=0,031$, $d=0,62$), diferindo do grupo A ($t(19)=0,927$, $p=0,366$, $d=0,21$). O valor de VA no SOA de 100 ms foi de significância limítrofe no grupo G ($t(14)=2,081$, $p=0,056$, $d=0,54$).

Tabela 3

Valores de viés para cada SOA nos grupos G e A.

	G (média, erro padrão)	<i>t</i>	<i>p</i>	A (média, erro padrão)	<i>t</i>	<i>p</i>
100 ms	19,94 (9,58)	2,081	0,056	12,09 (9,38)	1,289	0,214
500 ms	7,45 (12,58)	0,593	0,563	- 4,59 (9,75)	- 0,471	0,643
2000 ms	47,62 (19,79)	2,406	0,031	7 (7,55)	0,927	0,366

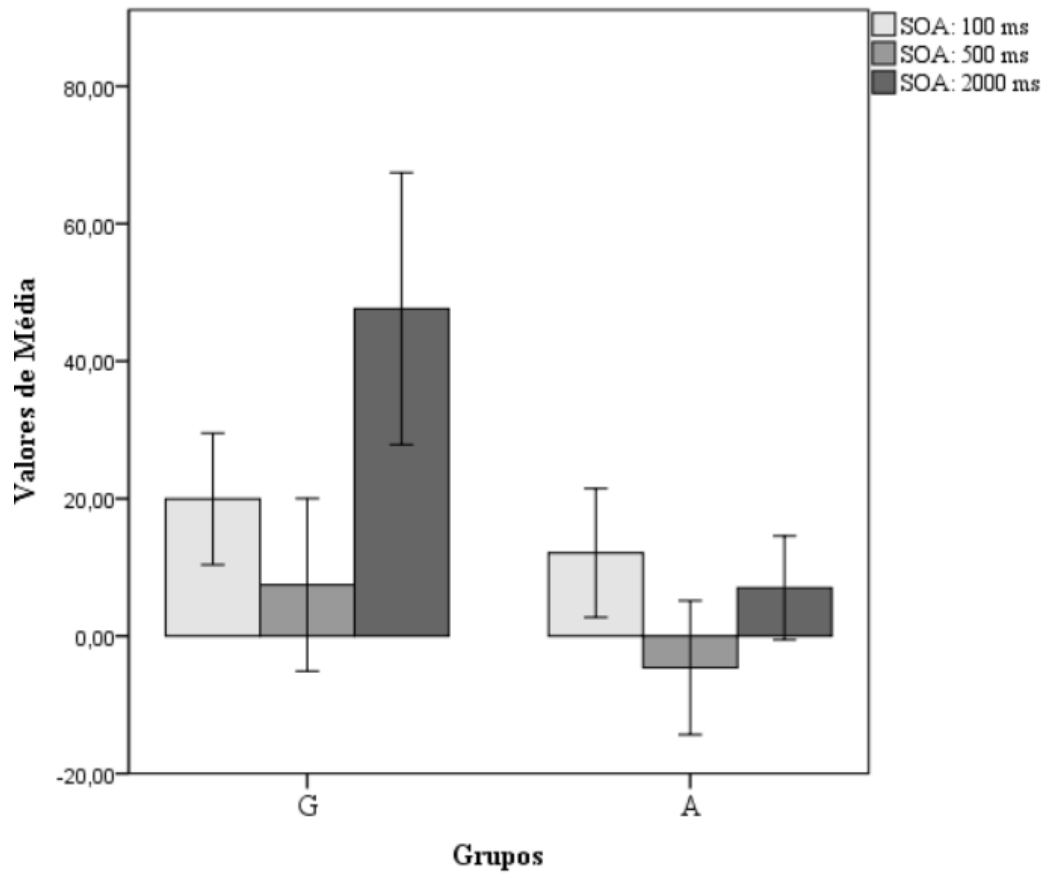


Figura 2. Escore médio de VA para cada SOA e erro padrão da média. Houve uma diferença significativa entre os grupos G e A no SOA de 2000 ms. SOA: *Stimulus Onset asynchrony*.

Discussão

Analisamos o viés de atenção para alimentos não saudáveis em pacientes obesos, já submetidos a cirurgia bariátrica, e que haviam coletado material para análise genética do polimorfismo Gln223Arg do gene do receptor da Leptina em estudos anteriores. Na literatura disponível, não encontramos estudos que tenham associado viés atencional e o gene do receptor da leptina (Gln223Arg). A associação observada entre o alelo G e o viés atencional para alimentos, observada neste estudo, é um endofenótipo cognitivo pouco explorado.

Comparamos portadores do SNPs Gln223Arg (A > G; rs1137101) em relação ao o resultado da tarefa de viés atencional, de 2 a 6 anos (M = 3,71 anos, DP = 0,261) após a cirurgia bariátrica. O IMC médio desta amostra, por ocasião da testagem, era 31,5 Kg/m², sendo que 58,8% estavam obesos naquele momento. Encontramos uma diferença significativa entre os grupos G e A com relação ao viés atencional total. Isso indica que o grupo G possuía uma tendência de viés em todos os SOAs.

Estudos anteriores do gene do receptor da leptina Gln223Arg (A > G; rs1137101) em indivíduos com obesidade oferecem dados contraditórios. Há resultados ligando a obesidade tanto ao alelo A (Guízar-Mendoza et al., 2005; Quinton et al., 2001b) quanto ao alelo G (Chagnon et al., 2000; Yiannakouris et al., 2001). Inicialmente, se considerava que o alelo de risco para o SNP Gln223Arg era o A (ancestral), que se associava com maiores medidas de peso (Chagnon et al., 1999; Thompson et al., 1997). Porém, já não há um consenso sobre qual dos alelos tem maior ligação com a obesidade. Na amostra estudada, o grupo G apresentava um peso significativamente maior antes da cirurgia bariátrica.

Na amostra estudada, o grupo G demonstrou um viés significativamente maior que o grupo A no SOA de 2000 ms. Este achado pode estar relacionado a uma maior sensibilidade a alimentos antes e depois da cirurgia, e poderia explicar a relação do alelo G com sobrepeso e obesidade (Chagnon et al., 2000; Yiannakouris et al., 2001). Em estudo anterior de nosso grupo, todos os pacientes operados mostravam viés no SOA de 2000 ms (Heredia e cols.), mas, naquela ocasião, não foi estudado o genótipo de interesse. O VA no SOA de 2000 ms é o que ocorre quando o sujeito tem atenção consciente e pode decidir.

O VA aos 100 ms é o que ocorre sem orientação consciente da atenção. É um viés automático. Encontramos um resultado significativo no SOA de 100 ms na população deste estudo.

A relação entre obesidade e viés atencional já está estabelecida na literatura (Deluchi et al., 2017; Nijs et al., 2010; Oliveira et al., 2013; Werthmann et al., 2011). Delluchi e colaboradores (2017) estudaram amostra muito semelhante a esta, no período pré-operatório. Antes da cirurgia bariátrica, observaram um viés positivo para alimentos no SOA de 100 ms, mas um desengajamento da atenção para alimentos em SOAs mais longos, em participantes que não apresentavam sintomas de compulsão alimentar. Não dispúnhamos de avaliação de viés atencional destes indivíduos antes da cirurgia, impossibilitando uma comparação antes e depois da cirurgia.

Outras limitações do estudo são as esperadas de estudos com amostras clínicas, tais como o pequeno tamanho da amostra, e o predomínio de mulheres. É importante considerar também que apesar dos participantes terem sido instruídos a fazer jejum de três horas antes da coleta, alguns participantes fizeram tempos de jejum consideravelmente maiores (por exemplo, 12 horas), com impacto desconhecido nos resultados. Por fim, a baixa escolaridade dos participantes poderia ocasionar má interpretação de alguns questionários, impacto que não temos como avaliar nesse desenho, ainda que o alfa dos instrumentos utilizados fosse bastante bom.

Apesar de existirem diversos estudos relacionando os alelos deste gene do receptor de leptina à obesidade, ainda são incertos os endofenótipos cognitivos que podem co-ocorrer ou causar a ingestão excessiva de alimentos. A principal contribuição do presente estudo é ter observado que não há viés atencional no tempo de 2000 ms em portadores do alelo A do gene Gln223Arg, ao passo que o viés atencional no tempo de 2000 ms está presente em portadores do alelo G. O alelo A pode conferir uma facilidade de desengajamento da atenção para estímulos relacionados ao alimento, enquanto que o alelo G pode dificultar esforços de manter a atenção consciente na tarefa e de suprimir a interferência do estímulo relacionado ao alimento. A medida de viés atencional utilizada permitiu fazer inferências sobre a alocação da atenção de diferentes maneiras, encontrando desde uma tendência mais automática de viés na amostra total até o direcionamento consciente da atenção visual nos participantes com o alelo A. Estudos longitudinais poderão definir melhor o papel do gene receptor da leptina de pacientes nos períodos pré- e pós-operatório de cirurgia bariátrica na expressão de endofenótipos cognitivos relacionados à manutenção da obesidade.

Referências

- Alegre, P. ([s.d.]). *Ana Carolina Wolf Baldino Peuker*. 137.
- Alosco, M. L., Galioto, R., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., ... Gunstad, J. (2014). Cognitive function after bariatric surgery: Evidence for improvement 3 years after surgery. *American Journal of Surgery*, 207(6), 870–876.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.018>
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., ... Gunstad, J. (2014). Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(1), 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., ... Bochud, M. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PloS One*, 6(10), e26157.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>
- Bessesen, D. H., & Gaal, L. F. V. (2018). Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 237–248.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30236-X)
- Bradley, B., Field, M., Mogg, K., & De Houwer, J. (2004). Attentional and evaluative biases for smoking cues in nicotine dependence: Component processes of biases in visual orienting. *Behavioural Pharmacology*, 15(1), 29–36.
- Broadley, M. M., Bishop, T., White, M. J., & Andrew, B. (2019). The relationship between attentional bias to food and disordered eating in females with type 1 diabetes. *Appetite*, 140, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.05.025>

- Castellanos, E. H., Charboneau, E., Dietrich, M. S., Park, S., Bradley, B. P., Mogg, K., & Cowan, R. L. (2009). Obese adults have visual attention bias for food cue images: Evidence for altered reward system function. *International Journal of Obesity (2005)*, 33(9), 1063–1073. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.138>
- Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*, 31(1), 151–173. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X)
- Chagnon, Y. C., Chung, W. K., Pérusse, L., Chagnon, M., Leibel, R. L., & Bouchard, C. (1999). Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(3), 278–286. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800809>
- Chagnon, Y. C., Wilmore, J. H., Borecki, I. B., Gagnon, J., Pérusse, L., Chagnon, M., ... Bouchard, C. (2000). Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(1), 29–34. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6263>
- Chavarria-Avila, E., Vázquez-Del Mercado, M., Gomez-Bañuelos, E., Ruiz-Quezada, S.-L., Castro-Albarran, J., Sánchez-López, L., ... Navarro-Hernández, R.-E. (2015). The Impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg Polymorphisms on Adiposity, Leptin, and Leptin-Receptor Serum Levels in a Mexican Mestizo Population. *BioMed Research International*, 2015, 539408. <https://doi.org/10.1155/2015/539408>

- Chua, S. C., White, D. W., Wu-Peng, X. S., Liu, S. M., Okada, N., Kershaw, E. E., ... Leibel, R. L. (1996). Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*, *45*(8), 1141–1143. <https://doi.org/10.2337/diab.45.8.1141>
- Deluchi, M., Costa, F. S., Friedman, R., Gonçalves, R., & Bizarro, L. (2017). Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. *Appetite*, *108*, 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.012>
- Driemeyer, J., Horvath¹, J. D. C., ², ^{3*}, Castro¹, M. L. D. de, ², ... Internationals, O. (2015). Nutritional and Metabolic Profile and Prevalence of Eating Disorders in Obese Patients Referred For Bariatric Surgery. *Journal of Diabetes and Obesity*, *2*(1), 0–0.
- Duarte, S. F. P., Francischetti, E. A., Genelhu, V. A., Cabello, P. H., & Pimentel, M. M. G. (2007). LEPR p.Q223R, beta3-AR p.W64R and LEP c.-2548G>A gene variants in obese Brazilian subjects. *Genetics and Molecular Research: GMR*, *6*(4), 1035–1043.
- Fernandes, M. F. A., Matthys, D., Hryhorczuk, C., Sharma, S., Mogra, S., Alquier, T., & Fulton, S. (2015). Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. *Cell Metabolism*, *22*(4), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.003>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, *97*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>
- Field, M., Mogg, K., & Bradley, B. P. (2004). Eye movements to smoking-related cues: Effects of nicotine deprivation. *Psychopharmacology*, *173*(1–2), 116–123. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1689-2>

- Forde, C. G. (2018). From perception to ingestion; the role of sensory properties in energy selection, eating behaviour and food intake. *Food Quality and Preference*, *66*, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.01.010>
- Freitas, S., Lopes, C. S., Coutinho, W., & Appolinario, J. C. (2001). Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *23*(4), 215–220. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400008>
- Furusawa, T., Naka, I., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Kimura, R., Nakazawa, M., ... Ohashi, J. (2010). The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics*, *127*(3), 287–294. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0768-9>
- Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., & Mirmiran, P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *13*(3), e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
- Goodpaster, B. H., Delany, J. P., Otto, A. D., Kuller, L., Vockley, J., South-Paul, J. E., ... Jakicic, J. M. (2010). Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA*, *304*(16), 1795–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
- Guízar-Mendoza, J. M., Amador-Licona, N., Flores-Martínez, S. E., López-Cardona, M. G., Ahuatzin-Trémary, R., & Sánchez-Corona, J. (2005). Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *Journal of Human Hypertension*, *19*(5), 341–346. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001824>

- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., ... Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(4), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>
- Heo, M., Leibel, R. L., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., Karvonen, M. K., ... Allison, D. B. (2001). Pooling analysis of genetic data: The association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics*, 159(3), 1163–1178.
- Heo, M., Leibel, R. L., Fontaine, K. R., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., ... Allison, D. B. (2002). A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(5), 640–646. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801990>
- Komşu-Ornek, Z., Demirel, F., Dursun, A., Ermiş, B., Pişkin, E., & Bideci, A. (2012). Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 54(1), 20–24.
- Kops, N. L., Correia Horvath, J. D., de Castro, M. L. D., & Friedman, R. (2017). Anthropometric and lipid profile of individuals with severe obesity carrying the fatty acid-binding protein-2 Thr54 allele. *Nutrition*, 41, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.01.013>
- Loeber, S., Grosshans, M., Korucuoglu, O., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Schneider, S., ... Kiefer, F. (2012). Impairment of inhibitory control in response to food-associated cues and attentional bias of obese participants and normal-weight controls. *International Journal of Obesity (2005)*, 36(10), 1334–1339. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.184>

- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., ... MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 359. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Leite, W. B., Abreu, N., Coutinho, G., Paula, J. J. de, ... Fuentes, D. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59(2), 99–105. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852010000200004>
- Mari, J. D. J., & Williams, P. (1985). A comparison of the validity of two psychiatric screening questionnaires (GHQ-12 and SRQ-20) in Brazil, using Relative Operating Characteristic (ROC) analysis. *Psychological Medicine*, 15(3), 651–659. <https://doi.org/10.1017/S0033291700031500>
- Mattevi, V. S., Zembruski, V. M., & Hutz, M. H. (2002). Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(9), 1179–1185. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802067>
- Meier, U., & Gressner, A. M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*, 50(9), 1511–1525. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>
- Mergen, H., Karaaslan, C., Mergen, M., Deniz Ozsoy, E., & Ozata, M. (2007). LEPR, ADBR3, IRS-1 and 5-HTT genes polymorphisms do not associate with obesity. *Endocrine Journal*, 54(1), 89–94. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-023>

- Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, *57*(1), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>
- Nijs, I. M. T., & Franken, I. H. A. (2012). Attentional Processing of Food Cues in Overweight and Obese Individuals. *Current Obesity Reports*, *1*(2), 106–113. <https://doi.org/10.1007/s13679-012-0011-1>
- Nijs, I. M. T., Muris, P., Euser, A. S., & Franken, I. H. A. (2010). Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite*, *54*(2), 243–254. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.11.004>
- Oliveira, R. de, Cerda, A., Genvigir, F. D. V., Sampaio, M. F., Armaganijan, D., Bernik, M. M. S., ... Hirata, R. D. C. (2013). Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, *57*(9), 677–684. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000900002>
- Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, *162*(2), 101–114. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>
- Peuker, A. C., & Bizarro, L. (2014). Attentional avoidance of smoking cues in former smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*(2), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.014>
- Peuker, A. C. W. B. (2006). *Viés atencional e expectativas associadas ao consumo alcoólico de risco em universitários*. Recuperado de <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/13133>

- Portolés, O., Sorlí, J. V., Francés, F., Coltell, O., González, J. I., Sáiz, C., & Corella, D. (2006). Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *European Journal of Epidemiology*, *21*(8), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9045-6>
- Qu, Y., Yang, Z., Jin, F., Sun, L., Zhang, C., Sun, H., ... Wang, L. (2007). Analysis of the relationship between three coding polymorphisms in LEPR gene and obesity in northern Chinese. *Obesity Research & Clinical Practice*, *1*(4), 223–290. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2007.10.002>
- Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001a). A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics*, *108*(3), 233–236. <https://doi.org/10.1007/s004390100468>
- Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001b). A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics*, *108*(3), 233–236. <https://doi.org/10.1007/s004390100468>
- Rogers, J. M., Ferrari, M., Mosely, K., Lang, C. P., & Brennan, L. (2017). Mindfulness-based interventions for adults who are overweight or obese: A meta-analysis of physical and psychological health outcomes. *Obesity Reviews*, *18*(1), 51–67. <https://doi.org/10.1111/obr.12461>
- Rojo-Bofill, L. M., Ortiz-Roldán, A., Moreno-Giménez, A., Rojo-Moreno, L., Vitoria, I., Correcher, P., ... García-Blanco, A. (2019). The role of attentional biases to appetitive

- stimuli in childhood overweight. *Journal of Experimental Child Psychology*, 185, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2019.04.014>
- Shafran, R., Lee, M., Cooper, Z., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2007). Attentional bias in eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 40(4), 369–380. <https://doi.org/10.1002/eat.20375>
- Sjöström, L. (2008). Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *International Journal of Obesity (2005)*, 32 Suppl 7, S93-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.244>
- Thompson, D. B., Ravussin, E., Bennett, P. H., & Bogardus, C. (1997). Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Human Molecular Genetics*, 6(5), 675–679. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.5.675>
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2001). Attentional bias associated with alcohol cues: Differences between heavy and occasional social drinkers. *Psychopharmacology*, 157(1), 67–74. <https://doi.org/10.1007/s002130100764>
- Viacava, K. R., Weydmann, G. J., Tietze, A. W., Santolim, R. R., & Bizarro, L. (2017). Attentional Bias for Food Images after Exposure to Food Commercials on TV. *Journal of Food and Nutritional Disorders*, 2016. <https://doi.org/10.4172/2324-9323.1000204>
- Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: Orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde.* (2004). Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição.
- Wauters, M., Mertens, I., Chagnon, M., Rankinen, T., Considine, R. V., Chagnon, Y. C., ... Bouchard, C. (2001). Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and

- fat distribution in overweight and obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(5), 714–720. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801609>
- Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C., Mogg, K., Bradley, B. P., & Jansen, A. (2011). Can(not) take my eyes off it: Attention bias for food in overweight participants. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 30(5), 561–569. <https://doi.org/10.1037/a0024291>
- White, D. W., Wang, D. W., Chua, S. C., Morgenstern, J. P., Leibel, R. L., Baumann, H., & Tartaglia, L. A. (1997). Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln→Pro extracellular domain fatty mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(20), 10657–10662. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10657>
- WHO | WHO guidelines on drawing blood: Best practices in phlebotomy. ([s.d.]). Recuperado 10 de dezembro de 2019, de WHO website: http://www.who.int/infection-prevention/publications/drawing_blood_best/en/
- Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., & Mantzoros, C. S. (2001). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9), 4434–4439. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7842>
- Yu, Z., Han, S., Cao, X., Zhu, C., Wang, X., & Guo, X. (2012). Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(2), 396–406. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.148>