



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CIPHARMA



LÍVIA DA CUNHA AGOSTINI

**FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS DOS GENES *ECA* E *GNB3*
ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG**

OURO PRETO

Julho de 2022

LÍVIA DA CUNHA AGOSTINI

**FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS DOS GENES *ECA* E *GNB3*
ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros
Teixeira

OURO PRETO

Julho de 2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A275 Agostini, Livia da Cunha.
Fatores de risco e polimorfismos dos genes ECA e GNB3 associados à hipertensão no município de Ouro Preto, MG. [manuscrito] / Livia da Cunha Agostini. - 2022.
102 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Glenda Nicioli Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira.

Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

1. Hipertensão. 2. Polimorfismo (Genética). 3. Enzima conversora da angiotensina - Inibidores. 4. Nucleotídeos de guanina. I. Silva, Glenda Nicioli. II. Teixeira, Luiz Fernando de Medeiros. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Lívia da Cunha Agostini

Fatores de risco e polimorfismos dos genes ECA e GNB3 associados à hipertensão no município de Ouro Preto, MG.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Mestre

Aprovada em 28 de julho de 2022.

Membros da banca

Doutor - Glenda Nicioli da Silva - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutor - Mauro Cesar Isoldi - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutor - Daniel Araki Ribeiro - Universidade Federal de São Paulo

Glenda Nicioli da Silva, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 15/09/2022



Documento assinado eletronicamente por **Glenda Nicioli da Silva, VICE-DIRETOR(A) DA ESCOLA DE FARMÁCIA**, em 15/09/2022, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0398426** e o código CRC **D99E75E4**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre me guiar e mostrar o melhor caminho.

Aos meus pais, meu irmão e minhas avós, por sempre torcerem por mim e não medirem esforços para me verem feliz.

Ao meu companheiro de vida e minha segunda mãe por vibrarem por mim e sempre mostrarem que sou capaz.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram.

À minha professora e orientadora, Glenda, pelo suporte, cuidado, paciência e por tornar essa jornada muito mais leve e tranquila.

Aos meus colegas de projeto, André e Luciana, por todo o auxílio durante a pesquisa.

Ao Laboratório de Pesquisas Clínicas, por ter me acolhido tão bem e por permitir que eu desempenhasse meu trabalho da melhor forma possível.

Aos meus colaboradores, Dra. Nayara Toledo, professores Dr. Wendel Coura-Vital, Dra. Angélica Alves, Dr. Luiz Fernando Teixeira e Dra. Vanessa Belo por toda a troca de conhecimentos.

À Ouro Preto, por ser meu lar.

À Escola de Farmácia de Ouro Preto e CIPHARMA pela oportunidade.

Às agências de fomento CAPES, FAPEMIG e CNPq, pelo apoio financeiro.

RESUMO

A Hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica caracterizada por pressão arterial sistólica igual ou superior a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90mmHg. A HA é um fator de risco considerável para doenças como aterosclerose e trombose, acometendo principalmente o sistema cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. As complicações clínicas decorrentes, bem como a frequência elevada em nossa população, fazem com que a HA tenha um importante papel nos programas de saúde pública. Dentre os fatores responsáveis pelo desencadeamento da HA encontram-se alterações genéticas, envolvendo vários genes e suas variantes. Dessa maneira, estudos clínicos, epidemiológicos e genéticos têm sido realizados para melhor compreender os mecanismos envolvidos na HA, com a finalidade de melhorar o diagnóstico e contribuir para a prevenção desta doença. Os objetivos do presente projeto foram identificar os fatores de risco, os parâmetros bioquímicos e os diferentes polimorfismos genéticos (genes da Enzima Conversora de Angiotensina - *ECA* e Subunidade Beta 3 da Proteína G - *GNB3*) associados à hipertensão arterial na população de Ouro Preto/MG. Os polimorfismos dos genes *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) foram feitos por q-PCR, usando o sistema *TaqMan*®. Os exames de triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL colesterol, VLDL, ureia, creatinina, glicose e ácido úrico foram feitos por espectrofotometria UV/Vis com a utilização dos reagentes da *Cobas*® *Substratos* (*Roche*) e processadas no equipamento COBAS INTEGRA® 400 Plus (*Roche*). As dosagens dos íons sódio e potássio foram realizadas por eletrodo íon seletivo (*Roche*) e processadas no equipamento AVL 9180. Os resultados mostraram que a hipertensão arterial esteve associada à idade, nível de escolaridade, renda familiar, tabagismo, obesidade, triglicérides, VLDL, ureia, creatinina, glicose, ácido úrico e sódio. Influências das variantes genéticas da *ECA* e *GNB3* sobre a hipertensão arterial não foram observadas, mas estiveram associadas com o triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL colesterol, VLDL, ureia, glicose e ácido úrico. Em conclusão, a HA foi associada à condição socioeconômica, hábitos de vida e alteração de parâmetros bioquímicos. Apesar dos polimorfismos estudados não estarem associados à HA, eles podem estar associados à desregulação de outros parâmetros bioquímicos, mostrando a importância de se avaliar geneticamente indivíduos de familiares com HA, a fim de prevenir as causas e consequências dessa doença.

Palavras-chave: Enzima Conversora da Angiotensina. Fatores de Risco. Gene da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina. Hipertensão Arterial. Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) is a chronic disease characterized by systolic blood pressure equal to or greater than 140 mmHg and/or diastolic blood pressure equal to or greater than 90 mmHg. AH is a considerable risk factor for diseases such as atherosclerosis and thrombosis, mainly affecting the cardiac, cerebral, renal and peripheral vascular systems. The resulting clinical complications, as well as the high frequency in our population, make AH play an important role in public health programs. Among the factors responsible for triggering AH are genetic alterations, involving several genes and their variants. Thus, clinical, epidemiological and genetic studies have been carried out to better understand the mechanisms involved in AH, in order to improve the diagnosis and contribute to the prevention of this disease. The objectives of this project were to identify the risk factors, biochemical parameters and different genetic polymorphisms (Angiotensin Converting Enzyme - *ACE* and G Protein Subunit Beta 3 - *GNB3* genes) associated with arterial hypertension in the population of Ouro Preto/MG. Polymorphisms of the *GNB3* (rs5443) and *ECA* genes (rs4291/rs4363 and rs4335) were performed by q-PCR, using the TaqMan® system. Triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, VLDL, urea, creatinine, glucose and uric acid were performed by UV/Vis spectrophotometry using Cobas® Substrates (Roche) reagents. and processed in the COBAS INTEGRA® 400 Plus equipment (Roche). Sodium and potassium ions were measured using an ion-selective electrode (Roche) and processed in the AVL 9180 equipment. The results showed that arterial hypertension was associated with age, education level, family income, smoking, obesity, triglycerides, VLDL, urea, creatinine, glucose, uric acid and sodium. Influences of *ACE* and *GNB3* genetic variants on arterial hypertension were not observed, but were associated with triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, VLDL, urea, glucose and uric acid. In conclusion, AH was associated with socioeconomic status, lifestyle habits and changes in biochemical parameters. Although the polymorphisms studied are not associated with AH, they may be associated with the deregulation of other biochemical parameters, showing the importance of genetically evaluating individuals from family members with AH, in order to prevent the causes and consequences of this disease.

Keywords: Angiotensin Converting Enzyme. Risk factors. Guanine nucleotide binding protein gene. Arterial hypertension. Genetic Polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência da Hipertensão Arterial no Brasil por região	16
Figura 2 - Prevalência da Hipertensão Arterial no Brasil na região sudeste	16
Figura 3 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona I	25
Figura 4- Sistema renina-angiotensina-aldosterona II.....	27
Figura 5 - Controle pressórico via quinina	28
Figura 6 - Localização dos polimorfismos da ECA	28
Figura 7 - Mecanismo de ativação da proteína G.....	30
Figura 8 - Localização do SNP do GNB	31
Figura 9 - Splicing alternativo do GNB.....	32
Figura 10 - Qualidade do DNA	40
Figura 11 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e triglicérides	54
Figura 12 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e colesterol total	55
Figura 13 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e HDL-colesterol	56
Figura 14 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e LDL-colesterol	57
Figura 15 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e não-HDL.....	58
Figura 16 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e VLDL	59
Figura 17 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e ureia	60
Figura 18 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e creatinina	61
Figura 19 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e sódio	62
Figura 20 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e potássio	63
Figura 21 - Polimorfismos do gene ECA, GNB e glicose.....	64
Figura 22 - Polimorfismos do Gene ECA, GNB e ácido úrico	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência das dosagens bioquímicas	38
Tabela 2 - Sequência do contexto e alelos correspondentes a VIC e FAM.....	41
Tabela 3 - Ensaio de genotipagem TaqMan®.....	42
Tabela 4 - Características sociodemográficas e clínicas da população	44
Tabela 5 - Características bioquímicas da população de estudo	48
Tabela 6 - Frequências alélicas e genótípicas de cada SNP na população de estudo.....	52
Tabela 7 - Influência dos genótipos dos SNPs da ECA e GNB nas dosagens bioquímicas.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio Antidiurético
AMPA	Automedida da Pressão Arterial
Ang I	Angiotensina I (1-10)
Ang II	Angiotensina II (1-8)
Ang III	Angiotensina III (2-8)
Ang IV	Angiotensina IV (3-8)
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
Ang 1-9	Angiotensina 1-9
Ang 1-5	Angiotensina 1-5
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BK1-9	Bradicinina
B2R	Receptor B2 da Bradicinina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doenças Cardiovasculares
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECA 1	Enzimas Conversoras de Angiotensina I
ECA 2	Enzimas Conversoras de Angiotensina II
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FR	Fatores de Risco
GAP	Proteína Ativadora da GTPase
GC	Grupo Controle
GDP	Difosfato de Guanosina
GDI	Proteína Inibidora de Dissociação de Nucleotídeo Guanina
GEF	Nucleotídeo de Guanosina
GH	Grupo Hipertenso
GNB	Gene da Proteína de Ligação ao Nucleotídeo Guanina
GPCR	Receptor Acoplado à Proteína G
GTP	Trifosfato de Guanosina
HA	Hipertensão Arterial
HWE	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i>

IMC	Índice de Massa Corpórea
LAPAC	Laboratório Piloto de Análises Clínicas
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NOX	NADPH Oxidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
R-AT1	Receptor de Angiotensina 1
R-AT2	Receptor de Angiotensina 2
RGS	Reguladores da Sinalização da Proteína G
RM	Receptor Mineralocorticoide
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Epidemiologia da hipertensão arterial	15
2.2	Monitorização da pressão arterial	17
2.3	Fatores de risco, prevenção e consequências da hipertensão arterial	18
2.4	Tratamento da hipertensão arterial	22
2.5	Polimorfismo genético	23
2.6	Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial	24
2.6.1	Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	24
3	JUSTIFICATIVA	33
4	OBJETIVOS	34
5	MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1	Desenho do estudo	35
5.2	Ficha clínica	35
5.3	Medidas antropométricas	36
5.3.1	Peso	36
5.3.2	Altura	37
5.3.3	Circunferência de cintura	37
5.4	Coleta do material biológico	37
5.5	Dosagens bioquímicas	38
5.6	Técnica de extração de DNA	39
5.7	Qualidade e quantidade de DNA	40
5.8	Genotipagem	40
5.9	Análise dos dados	42

5.10	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> (HWE).....	43
6	RESULTADOS	44
6.1	Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> (HWE).....	44
6.2	Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo.....	44
6.3	Características bioquímicas da população de estudo	47
6.4	Características alélicas e genotípicas da população de estudo.....	51
6.5	Análise dos genótipos em relação às dosagens bioquímicas	53
7	DISCUSSÃO	66
	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
	ANEXO 1	88
	ANEXO 2	89
	ANEXO 3	91
	ANEXO 4	94

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial, responsável por desencadear diversas patologias como trombose e aterosclerose, podendo acometer o sistema renal, cardíaco, cerebral e vascular periférico (PASSOS *et al.*, 2006). Além disso, está frequentemente associada à distúrbios metabólicos como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes *mellitus*. Atinge também diversos órgãos-alvo, levando à mudança de estrutura e/ou perda de função, desencadeando morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento da HA como idade, sexo, etnia, ingestão de sal, etilismo, tabagismo, fatores socioeconômicos e genéticos (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, diversos modelos multifatoriais de estratificação de risco podem ser usados para se ter uma classificação mais precisa do risco individual de portadores de HA. O sistema incluindo apenas risco baixo, moderado e alto é o mais indicado (Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2019). É de suma importância a identificação de doença cardiovascular prévia, doença renal ou diabetes *mellitus*, já que estas são capazes de aumentar substancialmente o risco de eventos cardiovasculares futuros, independentemente dos valores da pressão arterial dos indivíduos (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Ainda de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a hipertensão possui fatores de risco aditivos. Com isso, é imprescindível que se tenha uma avaliação de risco cardiovascular através de informações prévias a respeito da história clínica/familiar, nos exames físicos e complementares que forem necessários, facilitando identificar outros fatores de risco cardiovascular, a presença de lesões em órgãos-alvo, bem como reconhecer o diagnóstico já estabelecido de doença cardiovascular e renal (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam a HA possuem um componente genético. Algumas variantes genéticas foram associadas ao aparecimento da HA, entre elas os polimorfismos relacionados ao gene da *ECA*, intimamente relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e o gene *GNB3*, que está ligado à sinalização intracelular (SOUSA *et al.*, 2018a).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona regula fatores essenciais ao nosso organismo, como pressão arterial, balanço hídrico e a disponibilidade de sódio no nosso organismo. Comumente, esse sistema leva a uma vasoconstrição arteriolar periférica

desencadeada pela liberação de aldosterona, pela retenção de sódio e água através da secreção do hormônio antidiurético (ADH) de forma a manter a pressão arterial em níveis fisiológicos (SOUSA *et al.*, 2018a).

Em contrapartida, a proteína G é produzida em todas as células do corpo humano e é composta por três subunidades α , β e γ que se heterodimerizam formando diversas proteínas G codificadas por numerosos genes, dentre eles o gene da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (GNB) (DOWNES;GAUTAM; 1999). A principal finalidade da proteína G é controlar a transdução do sinal intracelular, desempenhando papel fundamental na homeostase celular, regulação enzimática, neurotransmissores, hormônios e fatores autócrinos e parácrinos (NEVES *et al.*, 2002).

Analisar polimorfismos presentes em genes que são responsáveis pela regularização da pressão arterial é de suma importância. Compreender como o perfil de cada gene associado a esses fatores de risco que atuam na predisposição e no estabelecimento da hipertensão, contribui de forma significativa para uma atenção maior com a saúde, mesmo em pessoas normotensas propensas a desenvolver doença, além da mesma ter um curso mais tranquilo e controlável.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da hipertensão arterial

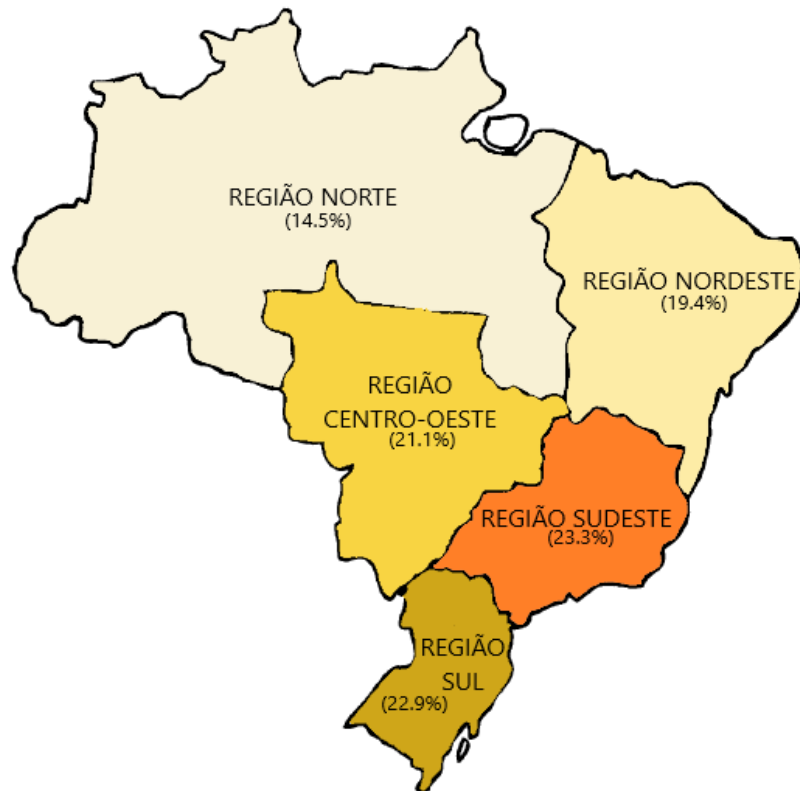
A hipertensão arterial (HA) é uma patologia de caráter crônico e multicausal. É caracterizada por uma elevação constante dos níveis pressóricos, dispondo de pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2021). O diagnóstico é válido quando a pressão é aferida em pelo menos duas ocasiões distintas e na ausência de qualquer medicação anti-hipertensiva (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2021).

Em conformidade com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 600 milhões de pessoas são portadoras da HA, com estimativa de aumento de 60% nos casos até 2025. Além disso, a taxa de morte anual por HA corresponde a 7,1 milhões. Segundo os dados do Ministério da Saúde (2020), no Brasil, 24,5% dos indivíduos possuem HA. No período de 2006 até 2019, a prevalência da HA subiu de 22,6% para 24,5%, chegando a acometer 59,3% dos adultos maior ou igual a 65 anos, sendo que 55,5% são homens e 61,6% são mulheres.

Dados do DataSUS (2017) mostram que houve 1.312.663 óbitos e 27,3% correspondem a doenças cardiovasculares (DCV), sendo que a HA esteve relacionada diretamente em 13% dos casos, levando a óbito principalmente através das lesões que causa em órgãos-alvo. Essas doenças configuram em 22,6% as mortes prematuras em pessoas na faixa etária entre 30 e 69 anos de idade no Brasil. Ainda de acordo com DataSUS, de 2008 a 2017, 667.184 mortes foram desencadeadas pela HA no país.

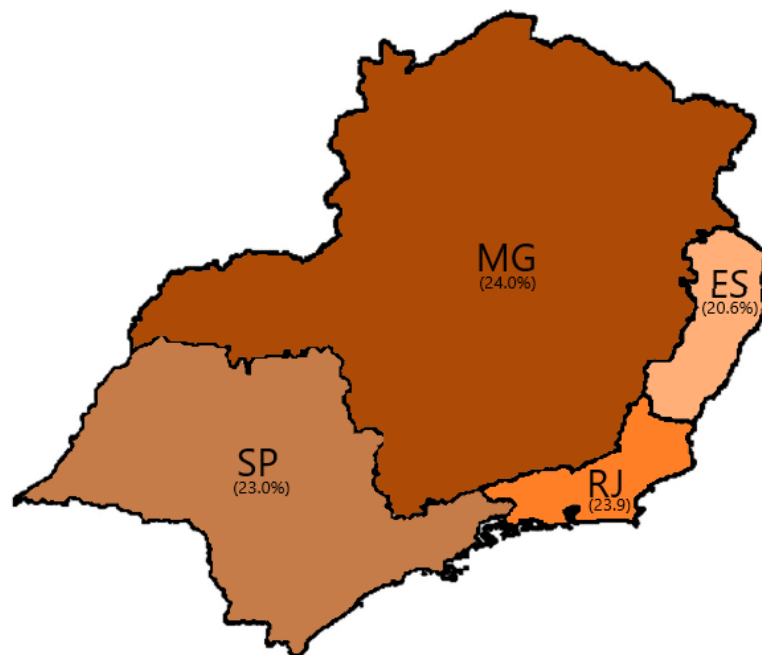
A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada no Brasil em 2013, relatou que a região Sudeste possui maior prevalência da HA em relação as demais regiões do país (Figura 1). Em relação aos estados que compõem a região Sudeste, Minas Gerais é quem possui maior prevalência da doença (24,0%), seguido do estado do Rio de Janeiro (23,9%), São Paulo (23,0%) e Espírito Santo (20,6%) (Figura 2) (MALTA *et al.*, 2018).

Figura 1 - Prevalência da Hipertensão Arterial no Brasil por região



Fonte: Dados compilados pelo autor (2022).

Figura 2 - Prevalência da Hipertensão Arterial no Brasil na região sudeste



Fonte: Dados compilados pelo autor (2022).

Em relação à cidade de Ouro Preto (MG), um estudo transversal foi realizado com 930 indivíduos maiores de 15 anos no município e foi observado que o fator de risco para doença cardiovascular mais prevalente foi a HA (37,7%) (FERREIRA *et al.*, 2004). A prevalência de hipertensão leve, moderada e grave foi igual a 15,6%, 7,8% e 13%, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2004). Outro estudo epidemiológico foi realizado com 850 estudantes de 6 a 14 anos em Ouro Preto (MG) e constataram que 1,2% dos indivíduos eram pré-hipertensos, 1,2% hipertensos nível 1 e 1,5% hipertensos nível 2 (CÂNDIDO, 2009).

2.2 Monitorização da pressão arterial

A fim de fazer uma análise inicial, primeiramente, o paciente com HA é submetido a uma avaliação para confirmar o diagnóstico, além de detectar a causa secundária da doença e o risco cardiovascular. Para tal, utiliza-se aferição da pressão arterial (PA) através de aparelhos validados e devidamente calibrados, história médica do paciente e seus familiares, além de submetê-lo a análise dos exames clínicos e laboratoriais (PALATINI *et al.*, 2018).

O controle da PA pode ser feito através da Monitorização Ambulatorial da PA (MAPA), Monitorização Residencial da PA (MRPA) e Automedida da PA (AMPA). Essa medida da PA fora do consultório médico possui algumas vantagens como a obtenção de um maior número de aferições de PA, poder identificar a HA do avental branco e a HA mascarada, bem como refletem de forma mais fiel as atividades usuais dos pacientes (LOVIBOND *et al.*, 2011).

Com o avanço da COVID-19, programas que incluem o atendimento virtual de pacientes com comorbidades cresceram substancialmente, principalmente a telemedicina (teleorientação, teleconsulta e telemonitoramento). Acredita-se que esses projetos que visam facilitar o atendimento de pessoas portadoras de diversas doenças sejam irreversíveis, uma vez que, de forma remota, no conforto e segurança da sua casa, os pacientes conseguem orientação efetiva sem precisar se deslocar ao consultório médico (PALATINI *et al.*, 2018). Nesse cenário, a AMPA mostra-se como uma forma importante de contribuir no diagnóstico, no acompanhamento e tratamento de hipertensos através da utilização de equipamentos oscilatórios adequadamente validados e calibrados para que se tenha uma maior confiabilidade das medidas aferidas pelos pacientes (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2021).

A definição de HA varia de acordo com a metodologia utilizada para a realização da aferição da PA. Valores da MRPA geralmente são mais baixos com limiar de diagnóstico para

a HA de PA maior ou igual a 130/80 mmHg, que é equivalente à PA maior ou igual a 140/90 mmHg aferida em consultório médico (FEITOSA *et al.*, 2019). Além disso, foi relatado pela literatura que a MRPA, em relação à aferição em consultório, possui maior relação com lesões em órgãos-alvo e predição de morbimortalidade cardiovascular (BLIZIOTIS *et al.*, 2012). Em contrapartida, a MAPA é um melhor preditor de risco cardiovascular e de lesões em órgãos-alvos que a PA aferida em consultório (GABORIEAU *et al.*, 2008).

Vários fenótipos são possíveis no diagnóstico da HA. Classifica-se como normotensos verdadeiros quando as medidas da pressão dentro e fora do consultório são as mesmas; hipertensão arterial sustentada quando ambas as medidas de pressão são anormais; hipertensão do avental branco caracteriza-se por pressão aumentada dentro do consultório e normal fora dele; e hipertensão mascarada quando os valores da PA permanecem normais no consultório, mas alterada fora dele (FEITOSA *et al.*, 2019).

Apesar de existir discrepância da prevalência na literatura, a hipertensão do avental branco pode ser descoberta em cerca de 15 a 19% dos pacientes no consultório, atingindo de 30 a 40% daqueles com pressão elevada (BARROSO *et al.*, 2019). A frequência das lesões no órgão-alvo e risco de doenças cardiovasculares associados à hipertensão do avental branco são relativamente menores do que na hipertensão sustentada. Em contrapartida, em comparação com normotensos verdadeiros, a hipertensão do avental branco está relacionada ao aumento dos fatores de risco metabólicos, incidência maior de lesões no órgão-alvo, além de possuir maior risco de desenvolver diabetes *mellitus*, progredir para a hipertensão sustentada e hipertrofia ventricular esquerda (MANCIA *et al.*, 2013).

A hipertensão mascarada pode ser detectada em cerca de 7 a 8% dos indivíduos no consultório médico e chega a 15% dos pacientes normotensos. Alguns fatores como idade, sexo masculino, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, obesidade e diabetes *mellitus* podem favorecer o aumento da PA fora do consultório (MANCIA *et al.*, 2017).

2.3 Fatores de risco, prevenção e consequências da hipertensão arterial

Por ter um curso assintomático, a HA é responsável por desencadear diversas doenças frequentemente associadas à distúrbios metabólicos, como obesidade abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e diabetes *mellitus*, atingindo diversos órgãos-alvo, levando à mudança de estrutura e/ou perda de função, desencadeando morte súbita, acidente vascular encefálico

(AVE), doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e doença renal crônica (MALACHIAS *et al.*, 2017).

O aumento progressivo da pressão arterial sem monitorização efetiva está intimamente relacionado com o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) (ETTEHAD *et al.*, 2016). Além disso, a PA atua sinergicamente com os fatores de risco (FR) para DCV e, através desses fatores adicionais, favorece a ação dos seus efeitos pró-aterogênicos (ZHOU *et al.*, 2017). A contribuição de vários fatores de risco pode provocar um maior aumento do risco cardiovascular do que a elevação exacerbada de apenas um FR isolado (ZHOU *et al.*, 2017).

A categorização do risco cardiovascular depende dos níveis pressóricos, da existência e frequência de lesões nos órgãos-alvo (vasos, cérebro, coração, retina e rins), dos fatores de risco cardiovasculares e/ou da presença de doença renal e cardiovascular previamente estabelecida (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2021).

Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento da HA como idade, sexo, etnia, ingestão de sal, etilismo, tabagismo, sedentarismo, fatores socioeconômicos e principalmente genéticos (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Em consequência do envelhecimento, ocorre o enrijecimento crescente e a perda da elasticidade das paredes das artérias favorecendo o desenvolvimento de uma pressão sustentada. Em decorrência disso, cerca de 65% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentam HA (SINGH *et al.*, 2012). Outro ponto de suma importância é a maior prevalência da HA em mulheres na faixa etária de 60 anos em relação aos homens e, em ambos os sexos, ocorre aumento da frequência da HA com a idade implicando em 61,5% e 68% em pessoas acima de 65 anos, em homens e mulheres, respectivamente (SINGH *et al.*, 2012).

Ainda que a hipertensão tenha um índice elevado na população de forma geral, demonstrou-se que os indivíduos da raça negra possuem maior predisposição ao desenvolvimento da doença. Isso pode ser explicado pela deficiência hereditária na captação dos íons sódio e cálcio que essa população apresenta, assim como no seu transporte renal, contribuindo para o surgimento da HA (CORREA *et al.*, 2019).

Alguns fatores ambientais que influenciam diretamente no desenvolvimento da HA podem ser modificáveis de modo a impedir o estabelecimento da doença, como o sedentarismo. Estudos epidemiológicos indicam que a atividade aeróbica (caminhada, corrida, natação) praticada pelo menos trinta minutos por dia, de cinco a sete dias por semana, pode ser benéfica tanto para o tratamento e prevenção, quanto para reduzir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e mortalidade (COMELISSEM; SMART, 2013; Arquivo Brasileiro de

Cardiologia, 2019). O mecanismo da atuação protetora do exercício físico ainda não está claro, mas pode estar relacionado à diminuição de alguns fatores, como débito cardíaco, sistema nervoso simpático, SRAA, resistência vascular periférica, resistência à insulina, além de restabelecer a função endotelial (ARAKAWA, 1993).

Além da prática de atividade física, é interessante a adoção de uma alimentação mais equilibrada. Alguns estudos apontam que dietas mediterrâneas, com baixo teor de gordura, carboidrato com menor índice glicêmico, baixo teor de sódio e hiperproteica foram consideravelmente mais eficazes na redução da PAS (-8,73 a -2,32 mmHg) e PAD (-4,85 a -1,27 mmHg) comparado à dieta controle (SCHWINGSHACK *et al.*, 2018).

O excesso de peso bem como a obesidade central são condições que favorecem o desenvolvimento da HA que está associada proporcionalmente ao índice de massa corporal (IMC) (APPEL *et al.*, 2006; KAPETANAKIS *et al.*, 2014). Em uma revisão sistemática foi ressaltada que a perda de peso propicia maior controle da PA com a diminuição de 4,5/3,2 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente (SEMLITSCH *et al.*, 2016). Algumas fisiopatologias que podem estar associadas à obesidade e HA são a resistência à insulina, inflamação de baixo grau, desordens da adipocina, estresse oxidativo, ativação acentuada do SRAA e do sistema nervoso simpático, aumento da reabsorção renal de sódio e disfunção endotelial (HALL *et al.*, 2015).

Outro ponto importante é a industrialização que aumenta substancialmente a concentração de sódio nos alimentos. Foi relatada uma relação causal entre a ingestão excessiva de sal (mais que 5g por dia) e o aumento da PA, associando-se a uma maior prevalência de HA sistólica, principalmente com o avançar da idade (BOMBIG; FRANCISCO; MACHADO, 2014). A restrição do consumo de sódio revelou uma queda nos valores de PA. Uma metanálise mostrou que uma diminuição de 1,75g de sódio por dia está associada a uma redução de 4,2 e 2,1 mmHg na PAS e PAD, respectivamente. Esse efeito é mais acentuado em hipertensos, em que houve uma redução de 5,4 mmHg na PAS e 2.8 mmHg na PAD (HE; LI; MacGREGOR, 2013).

Apesar da hipertensão ser desencadeada primordialmente pelos fatores de risco ambientais e genéticos, os determinantes sociais de saúde também atuam de forma importante como fator de risco para a doença (HAVRANEK *et al.*, 2015). O reduzido poder aquisitivo de grande parte da população é decorrente, em grande parte, dos baixos índices de escolaridade que desencadeiam condições de vida precárias, implicando diretamente no desenvolvimento de diversas patologias. Além disso, muitos países subdesenvolvidos e/ou em desenvolvimento apresentam uma escassez da saúde afetando profundamente o tratamento dos pacientes

hipertensos. Foi relatado um aumento substancial da população hipertensa em países de baixa e média renda e, em contrapartida, uma redução da prevalência da doença em países de alta renda (MILLS *et al.*, 2016).

Outro agente que atua nos níveis pressóricos é o hábito tabágico, responsável por diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico, principal fator encarregado pela função vasodilatadora endotelial, atuando tanto na apoptose, quanto na hipertrofia do endotélio. Dessa maneira, a exposição tanto ativa quanto passiva à nicotina, beneficia os fatores vasoconstritores, já que o óxido nítrico está reduzido (JACONDINO *et al.*, 2019). O uso do tabaco, seja na forma de cigarro, charuto, cigarro eletrônico ou narguilé, apresenta o potencial de aumentar a PA em média 5 a 10mmHg. Apesar de não ter estudos que comprovem o efeito benéfico da descontinuação do tabagismo, é crucial que a interrupção do uso seja enfatizada, uma vez que o tabagismo atua propiciando o surgimento de episódios aterotrombóticos, elevação da PA, além do risco cardiovascular (KHORAMDAD *et al.*, 2019).

O consumo de álcool, prática bem estabelecida por grande parte da população, também atua sinergicamente na elevação da PA. Há um aumento da prevalência da HA em pessoas que ingerem seis ou mais doses por dia, que equivalem a uma garrafa de cerveja (30 gramas de álcool/dia) e é dependente da dose consumida, podendo atingir a linearidade com a ingestão de duas doses (ROERECKE *et al.*, 2017).

O controle e a prevenção da HA podem ser atingidos pela implementação de estratégias aplicadas direcionalmente aos hipertensos e/ou para a população de forma geral. Quando a abordagem é direcionada aos indivíduos que possuem a doença, ocorre uma diminuição maior da PA até mesmo em pessoas que possuem alto risco de desenvolver a HA. Em contrapartida, existe a possibilidade do manejo da população de forma geral, tendo hipertensão ou não, que obtém sucesso da diminuição da PA mesmo que discreta nesses indivíduos (WHELTON *et al.*, 2017). Como há um deslocamento para baixo dessa PA como consequência da abordagem populacional como um todo, estudos de modelagem sugerem que esta ação oferece consistentemente maior potencial na prevenção de DCV comparada a estratégia direcionada (EMBERSON *et al.*, 2004).

Alguns fatores que sinergicamente atuam no sentido de obter maior controle da HA englobam o MAPA, a conscientização da doença, tratamento efetivo, intervenções de saúde em múltiplos níveis, cuidados baseados em equipes, cuidados baseados na comunidade e políticas de cuidado a saúde. O MAPA, citado anteriormente, contribui para um diagnóstico preciso da HA, favorecendo o início precoce do tratamento e prevenindo os desfechos relacionados ao aumento da PA (SIU *et al.*, 2015).

A ausência de acesso aos cuidados de saúde permanece como um obstáculo para aumentar as taxas de conscientização da HA e se diferencia em todo o mundo. Uma revisão sistemática realizada com 90 estudos mostrou que, em 2010, apenas 46,5% dos adultos hipertensos sabiam que tinham a doença. A elucidação dessa condição teve um aumento significativo em maior grau em países de alta renda comparado a países de média e baixa renda (67% e 37,9% respectivamente) (MILLS *et al.*, 2016).

2.4 Tratamento da hipertensão arterial

Após o diagnóstico da HA, o tratamento é a próxima etapa para controlar a PA e evitar que a situação progrida desencadeando DCV. Uma abordagem disponível é a implementação da associação de anti-hipertensivos (dois ou mais) em doses baixas mesmo no início da doença. Essa proposta se mostrou efetiva no maior controle da PA (MANCIA *et al.*, 2011). Alguns fármacos utilizados para o tratamento incluem diurético tiazídico, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores (OZEMEK *et al.*, 2020).

O controle da HA encontra barreiras multifatoriais, como a insuficiente educação em saúde por parte dos profissionais da área, falta de recursos para os serviços de educação em saúde, carência de opções saudáveis de alimentos em escolas/locais de trabalho, falta de investimentos em atividades físicas nas escolas, aumento do processamento dos alimentos na indústria elevando a concentração de sódio e conservantes, além do aumento dos preços dos alimentos que trazem uma proposta mais saudável e com baixa caloria (MILLS *et al.*, 2018). Mudanças no estilo de vida, automonitoramento da PA e a inclusão do paciente na tomada de decisão terapêutica juntamente com o médico, representam a base do cuidado que é recomendado para o controle satisfatório da PA (MILLS *et al.*, 2018).

Além do sistema médico/paciente, é importante que uma equipe multidisciplinar atue no processo do cuidado ao paciente para que o tempo seja otimizado e que o tratamento da HA seja mais efetivo (MILLS *et al.*, 2018). Da mesma forma, a participação da comunidade através de grupos comunitários fornece um direcionamento local com base na população e sua diversidade (fatores sociais, étnicos, culturais e religiosos), beneficiando uma PA mais controlada por intermédio de programas de rastreamento e direcionamento de fatores de risco para DCV (MILLS *et al.*, 2016).

O cuidado coordenado por equipes que tomam decisões compartilhadas melhora o resultado do tratamento e diminui seu custo. Isto se torna interessante já que, em 2018, foram gastos cerca de US\$ 523,7 milhões no Sistema Único de Saúde (SUS) devido a hospitalizações, medicamentos e procedimentos ambulatoriais em virtude da HA (NILSON *et al.*, 2018).

O maior desafio no Brasil e no mundo inclui o propósito de aprimorar o diagnóstico e o tratamento e, em equipe, melhorar o controle da PA. A avaliação da genética de familiares hipertensos é uma alternativa que contribui de forma mais assertiva para a identificação da HA, possibilitando um tratamento precoce de todos os consanguíneos, objetivando alcançar melhor o manejo da PA, reduzindo significativamente a morbidade e mortalidade.

2.5 Polimorfismo genético

O genoma humano abrange cerca de 3 bilhões de pares de bases localizadas em todas as células nucleadas, sendo 99,5% idêntico entre a população. Apesar de ser altamente conservado, existe uma pequena parte que sofre alteração genética devido ao fato de estar frequentemente em processo mutacional, passando por erros no processo de reparo, replicação e atuação de elementos genéticos móveis (WRIGHT, 2005; KARKI *et al.*, 2015).

Alguns fatores contribuem para que essas variações permaneçam no genoma, como o sucesso reprodutivo (KARKI *et al.*, 2015). A maior parte das variantes do DNA são consideradas neutras, já que 97% de sua sequência não codifica um produto funcional e, caso ocorra em uma região codificante, pode ser que não tenha mudança de aminoácido (substituição sinônima). Mesmo que a variação ocorra em região que codifica um produto funcional e que haja a troca de aminoácidos, há a possibilidade dessa alteração não ser facilmente reproduzida. Em contrapartida, uma pequena parte das variações possui efeitos funcionais, que em sua maioria apresenta efeito deletério ao organismo (WRIGHT, 2005; KARKI *et al.*, 2015).

Alteração de bases no DNA são denominadas de polimorfismos quando detectadas em mais de 1% da população. Polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) são caracterizados por variações decorrente da substituição de um nucleotídeo pré-existente por outro (transição e/ou transversão), levando a manifestação de diferentes alelos. Os SNPs estão presentes tanto no DNA mitocondrial, quanto no genoma nuclear, podendo alterar de forma significativa o nível de expressão de determinadas proteínas e tornar a população susceptível a determinada condição (BALASUBRAMANIANA *et al.*, 2005).

Existem ao menos 3-10 milhões de variantes de SNPs no genoma e a maioria encontra-se fora de regiões codificadoras assumindo, assim, caráter neutro. Entretanto, há variantes que podem interferir na ligação de fatores de transcrição, afetando a expressão do gene (WRIGHT., 2005; KARKI *et al.*, 2015). Somando-se a isso, cerca de 10.000-50.000 SNPs ocorrem em regiões codificadoras do gene, alterando o aminoácido e a proteína final. São capazes de afetar diretamente a função do gene, desencadeando respostas morfológicas, patológicas e fisiológicas importantes (BALASUBRAMANIANA *et al.*, 2005).

Os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam a HA possuem um componente genético. Supõe-se que de 30 a 50% da variabilidade interindividual da pressão arterial pode ser estipulada geneticamente (MENNI *et al.*, 2013). Dessa maneira, diversas variações de DNA, em conjunto, atuam sinergicamente com fatores ambientais contribuindo para o surgimento do fenótipo hipertensivo (Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 2021). Algumas variantes genéticas foram associadas ao aparecimento da HA, entre elas: polimorfismos relacionados ao gene *ECA*, associada ao SRAA e o gene *GNB3* que está ligado à sinalização intracelular (SOUZA *et al.*, 2018a).

2.6 Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial

2.6.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

O SRAA regula fatores substanciais ao nosso organismo, como pressão arterial, balanço hídrico e a disponibilidade de sódio, levando a uma vasoconstrição arteriolar periférica desencadeada pela retenção de sódio, pela liberação de aldosterona, bem como a retenção de água pela secreção do hormônio antidiurético (ADH) de forma a manter a pressão arterial em níveis fisiológicos (SOUZA *et al.*, 2018a).

Os principais componentes desse sistema são a renina, o angiotensinogênio, as enzimas conversoras de angiotensina (*ECA 1* e *ECA 2*), a aldosterona e os receptores que atuam mediando as ações dessas enzimas. A renina é sintetizada em nível renal enquanto o angiotensinogênio é produzido no fígado e a aldosterona é formada no córtex adrenal (URATA *et al.*, 1990).

A pró-renina é a precursora inativa da renina e possui em sua estrutura uma cadeia de aminoácidos fechada que impossibilita que o angiotensinogênio ligue-se à renina. Para que a

pró-renina se transforme em renina ativa é necessário que, através do seu receptor, haja uma quebra enzimática desses aminoácidos, permitindo, então, que haja uma ligação efetiva do angiotensinogênio à renina (DANCER, 2006).

Assim que o angiotensinogênio liga-se à renina, este é transformado em angiotensina I (1-10) (Ang I) que por ação da ECA 1 é hidrolisado em angiotensina II (1-8) (Ang II). A maior parte da síntese de Ang II ocorre em nível tecidual e em menor parte em nível plasmático (TAUBMAN, 2003).

Posteriormente, a Ang II se liga aos seus receptores teciduais internalizando-se. Quando a Ang II se liga ao seu receptor de angiotensina 1 (R-AT1) transcorre uma vasoconstrição, inflamação exacerbada, disfunção endotelial, podendo levar ao crescimento, remodelamento e fibrose da matriz extracelular (RIET *et al.*, 2015). Ademais, os R-AT1 regulam positivamente a NADPH oxidase (NOX), levando à síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs), ativando vias de sinalização e resultando em expressão de genes pró-inflamatórios e proteínas da matriz extracelular (MONTEZANO; TOUYZ, 2014).

Em contrapartida, quando a ligação é feita no receptor de angiotensina 2 (R-AT2), acontece uma vasodilatação devido à ativação do óxido nítrico sintase (NOS) que produz óxido nítrico (NO), neutralizando a ação vasoconstritora exercida pelos R-AT1 (RIET *et al.*, 2015) (Figura 3).

Figura 3 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona I

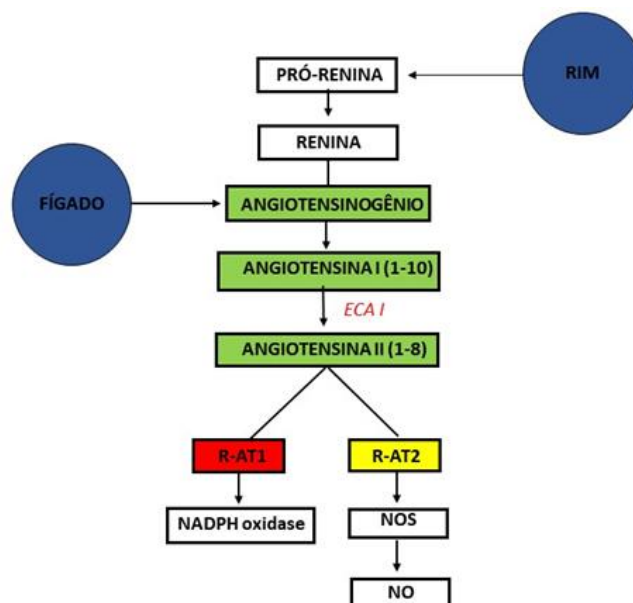


Figura 3: Representação inicial do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os peptídeos de angiotensina são representados em retângulos verdes (angiotensinogênio e angiotensinas). A peptidase

encarregada de clivar o peptídeo é indicada por escrito em vermelho (ECA I). O receptor para o peptídeo vasoativo responsável pelas respostas vasoconstritoras é indicado em retângulo vermelho (R-AT1) e o receptor motivador da ação vasodilatadora é representado pelo retângulo amarelo (R-AT2). (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

A aldosterona é um hormônio da classe dos esteroides que é produzido a partir do colesterol na glândula adrenal decorrente da estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), fator de crescimento endotelial vascular (GENNARI-MOSER *et al.*, 2013), concentração de potássio extracelular e níveis intracelulares de cálcio (ZENNARO *et al.*, 2013).

Além do mais, a aldosterona atua na modulação da transcrição gênica, principalmente do seu receptor mineralocorticoide (RM) presente na adrenal e, assim que se liga a ele, causa desintegração das chaperonas, além de formar dímeros dos próprios RM. Essa agregação gera uma resposta em várias quinases que atuam em nível intracelular, levando ao aumento substancial da expressão dos canais epiteliais de sódio, canais medulares de potássio e de Na⁺/K⁺-ATPase que reveste as paredes das células epiteliais (ZANG *et al.*, 2007).

Esse aumento da ativação dos canais epiteliais de sódio renais fomenta a sua reabsorção, resultando na ampliação do volume intravascular devido às altas concentrações desse íon, acarretando a passagem de água para o meio através da osmose. Dessa forma, a aldosterona contribui para o aumento da pressão arterial (KOENIG; JAFFE; 2014).

No SRAA, a Ang II, angiotensina III (2-8) (Ang III), angiotensina IV (3-8) (Ang IV) e angiotensina 1-7 (Ang 1-7) possuem afinidade para se ligar ao receptor vasodilatador AT2 (R-AT2). A Ang (1-7) pode ser sintetizada a partir da Ang I, Angiotensina 1-9 (Ang 1-9) e Ang II. Através desta e por meio da atuação da ECA2, ao se ligar ao receptor acoplado à proteína G (GPCR) Mas, consegue expor seu efeito anti-AT1 (vasoconstritor), favorecendo a diminuição da pressão arterial além de exercer ações protetoras para o sistema cardiovascular e renal (SANTOS *et al.*, 2003; PATEL *et al.*, 2016). Com isso, a Ang (1-7) exerce efeitos antitrombóticos, antiarrítmicos e protege contra a insuficiência cardíaca (PESSÔA *et al.*, 2013).

A angiotensina 1-5 (Ang 1-5), proveniente da Ang (1-7), também apresenta efeitos cardioprotetores que, através do receptor Mas, ativa a liberação do peptídeo natriurético atrial cardioprotetor (ANP) (PINTER *et al.*, 2018). A ECA2, além de atuar na conversão da Ang II em Ang (1-7), atua também, apesar de ser em uma eficiência menor, na transformação da Ang I em Ang 1-9, que é um dos peptídeos que opera na contrarregulação, restringindo procedimentos de remodelação cardiovascular desfavorável, fibrose do tecido cardíaco e

hipertrofia dos cardiomiócito. Ademais, a Ang 1-9 se liga ao receptor B2 da bradicinina (B2R), ativando-a (OCARANZA *et al.*, 2014) (Figura 4).

Figura 4- Sistema renina-angiotensina-aldosterona II

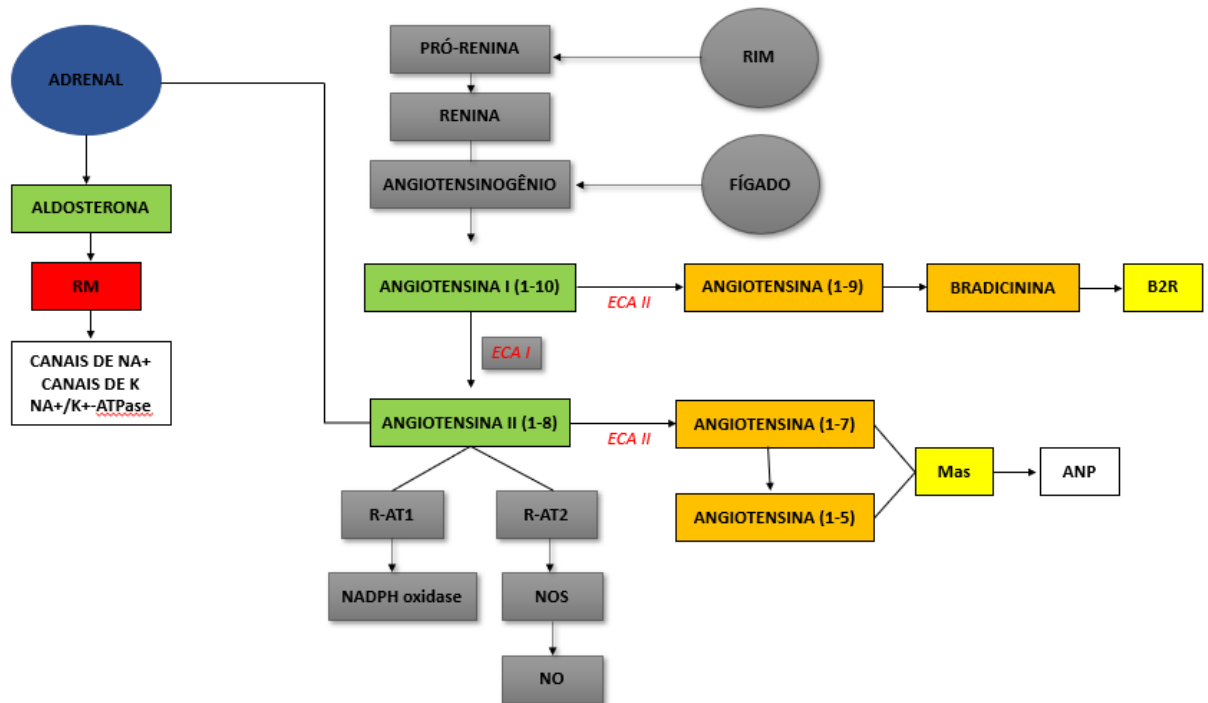


Figura 4: Representação ampliada do SRAA. Os peptídeos da angiotensina são representados em retângulos laranjas (Ang 1-7, Ang 1-5 e Ang 1-9) e o hormônio que possui ação vasoativa está destacado em retângulo verde (aldosterona). A peptidase responsável pela clivagem do peptídeo está indicada em escrito vermelho (ECA II). Os receptores para os peptídeos contrarregulatórios estão representados em retângulos amarelos (Mas e B2R) e o receptor para o hormônio está indicado em retângulo vermelho (RM) (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

Outra via relevante que exerce ação contrarregulatória sobre o SRAA é o sistema de quininas e o peptídeo mais conhecido é a bradicinina (BK 1-9). A partir da ativação do cininogênio, a bradicinina é sintetizada pela ação da serina proteinase (calicreína) e é metabolizada por várias peptidases, em maior parte pela ECA no plasma sanguíneo, transformando-a em fragmentos inativos (FRYER *et al.*, 2008). Através do seu receptor B2R, que se expressa na maior parte dos tecidos e células endoteliais vasculares, a bradicinina causa vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular e a difusão de fluidos (LEEB-LUNDBERG *et al.*, 2005) (Figura 5).

Figura 5 - Controle pressórico via quinina

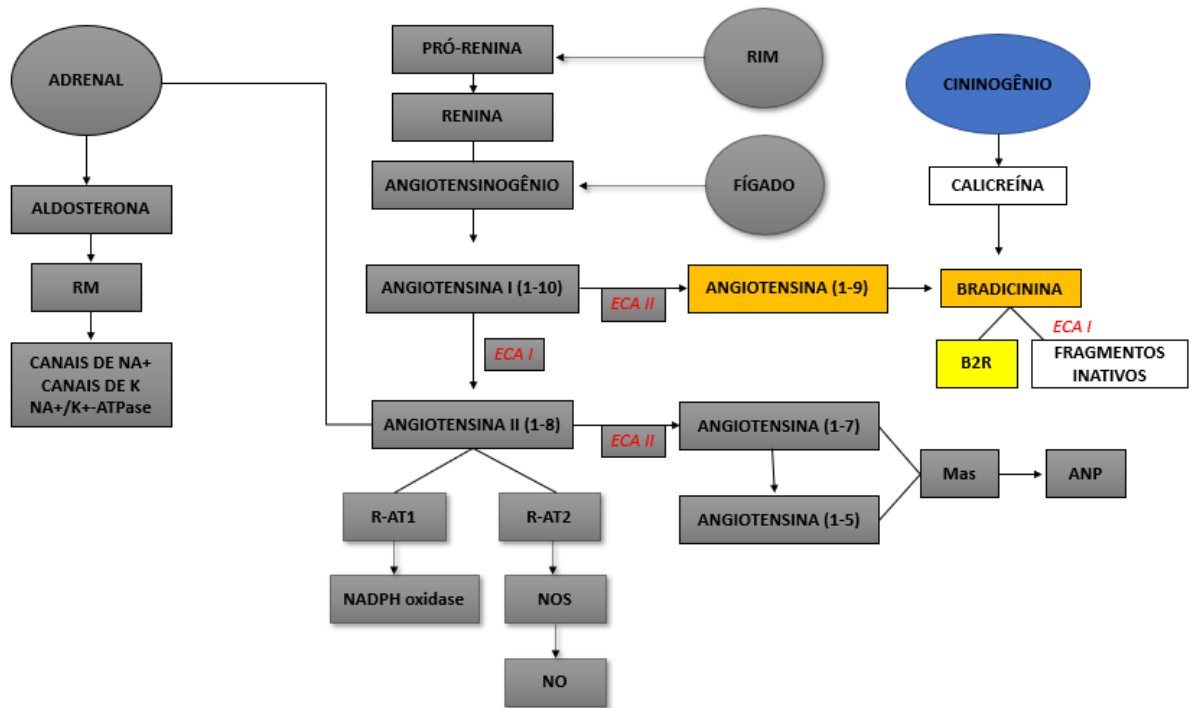


Figura 5: Representação do sistema de controle pressórico pela via hormonal da quinina. O precursor está identificado em azul. O receptor para o peptídeo de quinina está identificado pelo retângulo amarelo. A enzima que atua majoritariamente na quebra do peptídeo está determinada pelo escrito em vermelho (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

Dentre os polimorfismos da ECA que estão relacionados ao surgimento da HA estão os SNPs rs4291AT, rs4335AG e o rs4363AG (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013). O SNP rs4291 está localizado na região promotora 5' (BRUGTS *et al.*, 2011); o SNP rs4335 está localizado na região do íntron 16 (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013); e o SNP rs4363 está localizado na extremidade 3' do íntron 25 (MARTÍNEZ-RÍOS *et al.*, 2014) (Figura 6).

Figura 6 - Localização dos polimorfismos da ECA

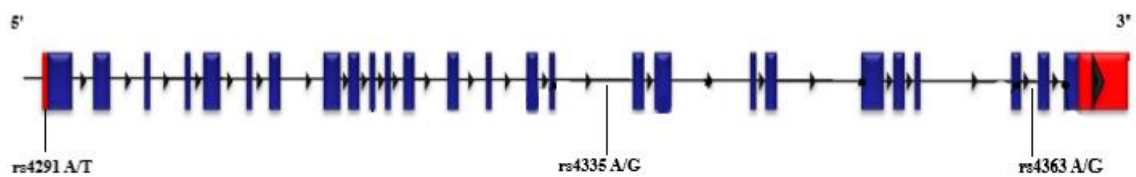


Figura 6: Localização dos polimorfismos rs4291, rs4335 e rs 4363 do gene da ECA (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

Polimorfismos localizados em regiões promotoras podem modificar sítios de interação entre DNA e proteína e, eventualmente, alterar para mais ou para menos os padrões de expressão gênica, bem como inativar ou não alterar a transcrição. Em contrapartida, polimorfismos em regiões intrônicas geram sítios de ligação de DNA para fatores de transcrição (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013).

A presença de alelos específicos nesses polimorfismos pode resultar na perda/redução da ligação ao DNA desses fatores de transcrição com consequências importantes na expressão da enzima, uma vez que não irá ter transcrição e conseqüentemente síntese delas (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013). Foi relatado que os SNPs rs4291, rs4363 e rs4335 foram responsáveis por aumentar substancialmente os níveis séricos de ECA, desencadeando um mecanismo de conversão de angiotensina I em angiotensina II, que se liga ao seu receptor AT1 exercendo sua função vasoconstritora e aumentando a pressão sistólica. Além disso, a ECA tende a inibir bradicinina, um peptídeo vasoativo. Ou seja, ao inibir um vasodilatador, a ECA favorece a atuação de moléculas vasoconstritoras, como a angiotensina II (BRUGTS *et al.*, 2011).

Foi discutido também que os SNPs rs4291 e rs4335 aumentaram a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal, aumentando a retenção de sódio e sinergicamente, favorecendo a retenção hídrica. Além disso, o rs4291 foi descrito como sendo responsável por produzir, através da secreção de aldosterona, espécies reativas de oxigênio, que são responsáveis por desencadear processos inflamatórios, lesões cardíacas e renais (MORAES, 2018).

2.6.2 Proteína G

As proteínas G fazem parte de uma superfamília de proteínas que compreendem mais de 50 membros e são expressas em todas as células do corpo humano. Inicialmente, encontram-se no estado inativo, fixada a receptores intracelulares. À medida que é ativada por estímulos, migram para o citosol e exercem suas funções de impulsionar determinadas enzimas amplificadoras e excitar canais iônicos efetuando o processo de transdução de sinal (HEGELE *et al.*, 1998).

Estruturalmente, as proteínas G são heterotriméricas de alto peso molecular e possuem três subunidades polipeptídicas α , β e γ (18 subunidades α , 5 subunidades β e 12 subunidades γ) que são codificadas por diferentes genes (DOWNES; GAUTAM, 1999). Assim que os receptores ligados à proteína G (GPCR) interagem com os primeiros mensageiros, ocorre uma

alteração conformacional em sua estrutura dando início ao processo de ativação da proteína G (HAUACHE, 2001).

Inicialmente, no estado inativo, a subunidade α se encontra ligada ao difosfato de guanosina (GDP) e, através do auxílio de uma proteína que atua como um fator de troca de nucleotídeo de guanosina (GEF), ocorre a movimentação do GDP trocando-o pelo trifosfato de guanosina (GTP), caracterizando o estado ativo da proteína. Com isso, a subunidade α que antes estava ligada às outras subunidades (β e γ) dissocia-se desse dímero e desencadeia as cascatas de sinalização intracelular (internalizando íons Na^+ e excretando K^+), implicando na intensificação da ativação de adenilato cíclicas, GTPases, cinases e fosfolipases (ZANG; SCOUMANNE; CHEN, 2010). A manutenção do estado ativo da proteína por tempo determinado é necessário para que ela garanta suas funções e é feita pela proteína inibidora de dissociação de nucleotídeo guanina (GDI) (HAUACHE, 2001).

A subunidade α possui ação GTPase que hidrolisa γ -fosfato do GTP, restituindo a sua ligação a $\beta\gamma$, encerrando o mecanismo de transdução e deixando o trímero novamente disponível para um próximo ciclo de ativação. Outras proteínas inativadoras auxiliam nesse processo, tais como a proteína ativadora da GTPase (GAP), bem como os reguladores da sinalização da proteína G (RGS) responsável por aumentar a atividade da GTPase (ROSS *et al.*, 2005) (Figura 7).

Figura 7 - Mecanismo de ativação da proteína G

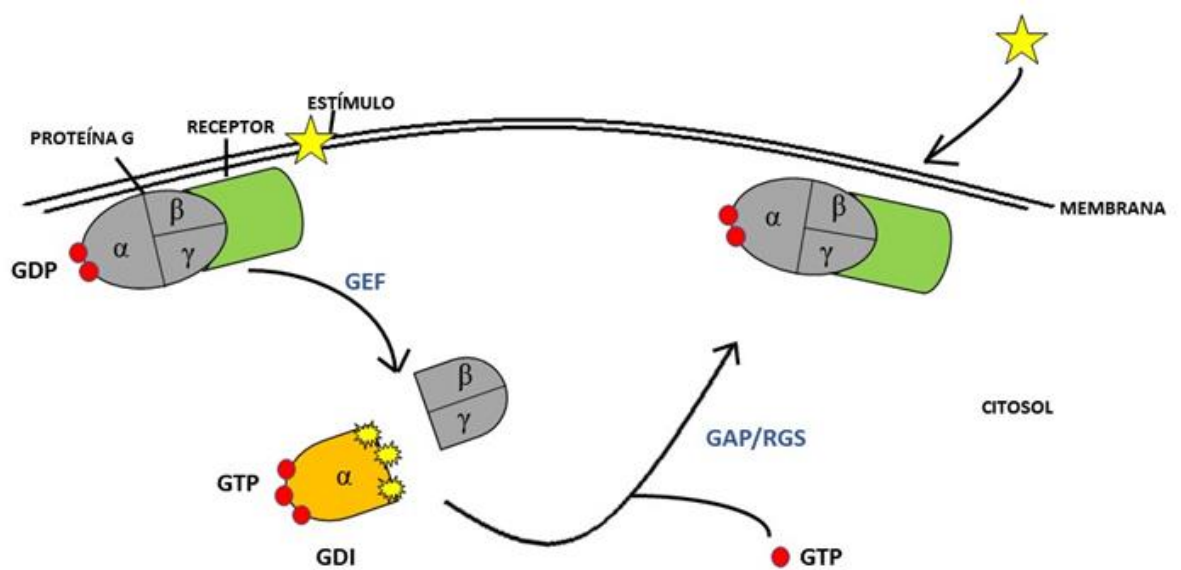


Figura 7: Mecanismo de ativação da proteína G. (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

Outro polimorfismo de extrema importância é do gene *GNB3*, mais especificamente o SNP rs5443CT que está localizado na região do éxon 10 (SOUSA *et al.*, 2018a) (Figura 8).

Figura 8 - Localização do SNP do GNB

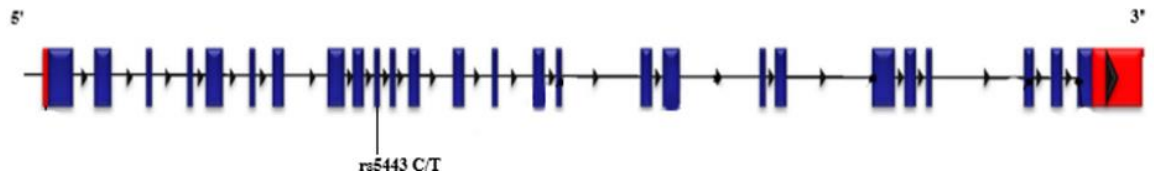


Figura 8: Localização do polimorfismo rs5443 do gene *GNB* (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

Esse polimorfismo caracteriza-se pela troca do alelo C por T e este é responsável por gerar um *splicing* alternativo do éxon 9, que elimina 41 aminoácidos (498-620) na proteína, dando origem a uma variante truncada chamada G3-s. Esta, por sua vez, é uma proteína funcional que faz uma ativação da proteína G de forma exacerbada, ultrapassando os seus níveis fisiológicos. A proteína G por si só desencadeia uma sinalização intracelular de modo a gerir a disponibilidade de sódio e potássio no organismo. Em um estado hiperativa, a proteína G tende a aumentar a retenção de sódio, além da retenção hídrica, contribuindo assim para o desenvolvimento da HA (SOUSA *et al.*, 2018b) (Figura 9).

Figura 9 - Splicing alternativo do GNB

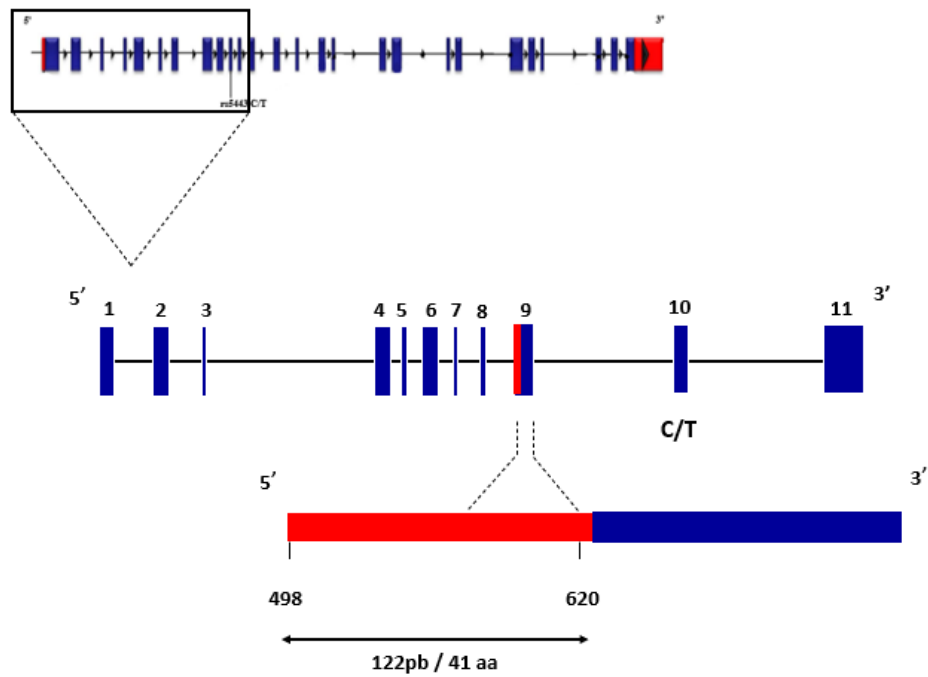


Figura 9: Polimorfismo no éxon 10 desencadeando a troca do alelo C pelo T gerando um *splicing* alternativo no éxon 9 deletando 122 pares de base e 41 aminoácidos gerando a proteína G3-s. (Fonte: dados compilados pelo autor, 2022).

3 JUSTIFICATIVA

Segundo informações disponibilizadas pelo DATASUS, no ano de 2019, o município de Ouro Preto teve 471 óbitos relatados. Dentre esses, 135 foram desencadeados por doenças referentes ao aparelho circulatório e 62 decorrentes de doenças hipertensivas (MS/SVS/CGIAE, 2021). Levando em consideração a macrorregião que analisa 100 municípios, o número de mortes por doenças do aparelho circulatório em Ouro Preto ficou atrás somente de Santa Luzia, Sabará, Ribeirão das Neves, Itabira, Curvelo, Belo Horizonte, Contagem e Betim, permanecendo em 9º lugar (MS/SVS/CGIAE, 2021).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, algumas estratégias para combater a HA englobam: 1) o desenvolvimento de políticas públicas de saúde no intuito de desenvolver ações e programas no combate à HA, 2) buscar um tratamento contínuo, 3) controlar os níveis da pressão arterial, bem como os fatores de risco, 4) buscar mudança de hábitos alimentares e de vida e 5) estimular o diagnóstico precoce dos indivíduos hipertensos, através de estudos genéticos (MALACHIAS *et al.*, 2017).

Até o momento não existem estudos no Brasil associando as variantes do gene *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) e *GNB3* (rs5443) com a HA. Além disso, tendo em vista a importância da Biologia Molecular no direcionamento terapêutico e no diagnóstico de diversas doenças, é imprescindível que exames genéticos sejam colocados em prática para que se torne cada vez mais acessível no sistema único de saúde (SUS), oferecendo um acompanhamento prematuro desses pacientes e, principalmente, auxiliando no controle da doença.

Dessa forma, faz-se necessário que os indivíduos com HA sejam submetidos a avaliação clínica como anamnese, exame físico e exames laboratoriais, incluindo exames genéticos, de forma a detectar precocemente a predisposição ao desenvolvimento da HA, além de verificar causas secundárias da hipertensão, bem como a presença de comorbidades que possam auxiliar na piora do quadro da doença (MALACHIAS *et al.*, 2017).

4 OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Identificar se os fatores de risco, os parâmetros bioquímicos e os polimorfismos genéticos estão relacionados à hipertensão arterial, gerando subsídios para melhoria de políticas públicas de saúde em Ouro Preto, MG.

Objetivos específicos:

- Determinar o perfil sociodemográfico e comportamental dos pacientes hipertensos e dos normotensos atendidos pelo SUS em Ouro Preto;

- Avaliar os níveis glicêmicos e de ácido úrico, o perfil lipídico e o perfil renal de hipertensos e normotensos atendidos pelo SUS em Ouro Preto;

- Determinar a frequência genotípica e alélica de *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) nos grupos hipertensos e normotensos atendidos pelo SUS em Ouro Preto;

- Verificar se as frequências alélicas e genotípicas de *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) estão associadas aos grupos hipertensos e normotensos;

- Verificar se as frequências genotípicas de *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) estão associadas aos níveis glicêmicos e de ácido úrico, ao perfil lipídico e ao perfil renal de hipertensos e normotensos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Os pacientes que aceitaram participar do projeto assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1 e Anexo 2). O estudo em questão foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), sob número CAAE 22455119.0.0000.5150 (Anexo 4). Este projeto tem a anuência da Secretaria de Saúde de Ouro Preto.

5.1 Desenho do estudo

Esse é um estudo caso-controle que avaliou os pacientes hipertensos e normotensos encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC), Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Os pacientes, quando estavam na fila aguardando para serem atendidos, foram abordados e receberam todas as informações a respeito do projeto. Os que aceitaram participar, após a coleta do material biológico, foram encaminhados a uma sala particular do projeto para dar seguimento à segunda parte do processo. Para o grupo hipertenso, os critérios de inclusão foram: 1) não ter nenhuma doença autoimune e/ou câncer; 2) tomar pelo menos uma classe de anti-hipertensivo e 3) relato médico nos dados clínicos do pedido de exame afirmando que o paciente era hipertenso. Os critérios de inclusão para pacientes normotensos foram: 1) não tomar medicamentos anti-hipertensivos; 2) não ter doença autoimune e/ou câncer; 3) não haver relato médico de hipertensão no prontuário do paciente e 4) o paciente relatou não ter hipertensão. No total foram coletados amostras biológicas de 322 participantes, entretanto 12 foram excluídos por não haver material suficiente na extração de DNA para genotipagem. Dessa maneira, os grupos controle (normotenso) e hipertenso contaram com a participação de 155 pacientes cada, com total de 310 pessoas. A casuística foi definida com base no programa OpenEpi versão 3.01 com intervalo de confiança de 95%.

5.2 Ficha clínica

No intuito de conhecer o perfil demográfico, socioeconômico e comportamental da população estudada, os participantes foram entrevistados individualmente com o auxílio do

aplicativo para smartphone KoBoCollect que contém a história familiar, hábitos de vida, dados pessoais e uso de medicamentos (Anexo 3).

A ficha clínica para ambos os grupos, hipertenso e normotenso, foi estruturada e pré-codificada. Os participantes fizeram uma autodeclaração racial enquadrando-se nas classificações de branco, preto, pardo, amarelo ou indígena. Em relação ao nível de escolaridade, responderam sobre não ter instrução, possuir ensino fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto, superior completo e pós-graduação. Sobre a situação conjugal, responderam sobre ter ou não companheiro e número de filhos.

Em relação ao uso do sistema de saúde, responderam sobre ir ao sistema público, privado ou ambos. Os participantes fizeram uma autodeclaração da renda familiar se enquadrando em possuir menos de 1 salário-mínimo, 1 salário-mínimo, 1-2 salários-mínimos, 3-5 salários-mínimos e mais de 5 salários-mínimos.

Os participantes hipertensos responderam sobre o tempo de diagnóstico da hipertensão, se estavam ou não em tratamento, qual medicação estavam usando atualmente, se consideram o tratamento ruim, intermediário e bom e a frequência em que esquecem de tomar os medicamentos.

Além disso, ambos os grupos responderam sobre hábitos tabágicos, como nunca fumei regularmente, já fumei regularmente e fumo atualmente, juntamente com a frequência do consumo. Da mesma forma, responderam sobre hábitos alcoólicos como sim ou não, bem como a frequência do consumo da bebida.

Sobre hábito de fazerem exercícios, responderam sobre fazer alguma atividade física como sim ou não, assim como sua frequência.

5.3 Medidas antropométricas

5.3.1 Peso

As medidas de peso e gordura corporal foram obtidas utilizando a balança Tanita® - *The Ultimate Scale Model 2204*, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150 kg. Os participantes foram instruídos a retirar os sapatos e meias para a correta leitura do equipamento.

5.3.2 Altura

A altura foi obtida utilizando o estadiômetro, com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de 2 metros, com o participante posicionado com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo a sua frente. Os participantes foram instruídos a retirarem os sapatos e qualquer adereço que pudesse alterar para mais ou para menos a medida da altura.

5.3.3 Circunferência de cintura

A circunferência da cintura foi obtida utilizando fita métrica simples, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Os participantes foram instruídos a levantarem blusas que pudessem superestimar a medida da cintura.

5.4 Coleta do material biológico

As coletas de sangue foram realizadas por profissionais habilitados do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC), Escola de Farmácia, UFOP, seguindo as boas práticas de coleta de material biológico. Amostras de sangue venoso periférico foram coletadas em um tubo sem anticoagulante com gel separador e um tubo contendo EDTA.

O garrote foi colocado no braço do paciente e foi feita a escolha da veia onde seria realizada a incisão com a agulha, tendo o cuidado de não deixar a área garroteada por muito tempo. Foi elaborada a antisepsia do local a ser perfurado com álcool 70% e algodão, sendo imprescindível não encostar novamente na área desinfetada. O lacre de proteção foi removido da agulha e realizou-se a punção venosa. Assim que o sangue fluiu no tubo de coleta, retirou-se o garrote do braço do paciente.

Após a coleta ser finalizada, a agulha foi descartada em um descartpack apropriado. As amostras coletadas nos tubos sem anticoagulante foram centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos para a separação do soro e realização das dosagens bioquímicas.

5.5 Dosagens bioquímicas

As dosagens bioquímicas foram feitas nas amostras dos pacientes (após terem feito jejum de 8 horas) imediatamente após a centrifugação delas por profissionais habilitados no LAPAC. Os exames de triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Não-HDL colesterol, VLDL, ureia, creatinina, glicose e ácido úrico foram feitos por espectrofotometria UV/Vis com a utilização dos reagentes da Cobas® Substratos (*Roche*), de acordo com as recomendações do fabricante e processadas no equipamento COBAS INTEGRA® 400 Plus (*Roche*). As dosagens dos íons sódio e potássio foram realizadas por eletrodo íon seletivo (*Roche*) de acordo com as recomendações do fabricante e processadas no equipamento AVL 9180. O restante do soro foi aliquoteado em duplicata e armazenado no freezer -80 °C para, se necessário, realizar dosagens posteriores.

Os valores de referência usados para a classificação dos analitos da Tabela 5 (normal e alterado) foram baseados nos valores de referência adotados pelo LAPAC. Para as dosagens de LDL-colesterol e não-HDL-colesterol foi feita uma classificação de risco geral (risco alto) levando em consideração a idade dos participantes, a presença de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (Tabela 1) (Sociedade Brasileira de Dislipidemia, 2017).

Tabela 1 - Valores de referência das dosagens bioquímicas (continua)

Analito	Valor de referência (com jejum)
Triglicérides	Até 150 mg/dL
Colesterol total	Até 190 mg/dL
HDL-colesterol	Maior que 40 mg/dL
LDL-colesterol	Até 70 mg/dL
Não-HDL-colesterol	Menor que 100 mg/dL
VLDL	Até 40 mg/dL
Ureia	Até 50 mg/dL
Creatinina	0,4 a 1,4 mg/dL
Sódio	138 a 146 mEq/L

Tabela 1 - Valores de referência das dosagens bioquímicas (conclusão)

Analito	Valor de referência (com jejum)
Potássio	3,8 a 5,0 mEq/L
Glicose	Normoglicemia: menor 100 mg/dL Pré-diabetes: de 100 a 125 mg/dL Diabetes: maior ou igual a 126 mg/dL
Ácido Úrico	Mulher: 2,4 a 5,7 mg/dL Homem: 3,4 a 7,0 mg/dL

Fonte: Dados compilados pelo autor (2022).

5.6 Técnica de extração de DNA

O DNA genômico foi isolado das amostras dos grupos hipertenso e normotenso a partir de 5mL de sangue usando o kit de purificação PureLink Genomic DNA Mini kit (*Thermo Fisher Scientific*), seguindo as recomendações do fabricante. A técnica baseia-se na ligação seletiva do DNA à membrana de sílica na presença de sais caotrópicos.

Para a preparação do lisado, as células foram inicialmente digeridas com 20 µL proteinase K e 20 µL RNase foi adicionado para degradação do RNA presente na amostra. Uma solução de 200 µL de lise genômica foi adicionada e a preparação foi colocada em banho maria a 55°C por 10 minutos para promover a digestão das proteínas. Posteriormente, é adicionado 200 µL de etanol 96-100% ao lisado.

Dando seguimento na purificação do DNA, primeiramente o lisado foi transferido para a coluna acoplada a um tubo eppendorf e centrifugado por 1 minuto. A coluna foi transferida para outro eppendorf para lavagem com 500 µL do tampão 1 e novamente centrifugada 1 minuto. Em seguida 500 µL do tampão 2 foi adicionado e o lisado foi novamente centrifugado por 3 minutos, ambos para a retirada de impurezas.

A coluna foi transferida novamente para outro eppendorf para iniciar a eluição do DNA através da adição de 60 µL e 40 µL do tampão de eluição, obtendo o DNA puro. O armazenamento foi feito a -20 ° C para posterior análise.

5.7 Qualidade e quantidade de DNA

A qualidade do DNA foi verificada através de gel de agarose 2% corado com brometo de etídio e a concentração foi determinada através da espectrofotometria NanoDrop™ UV/Vis (Figura 10).

Figura 10 - Qualidade do DNA

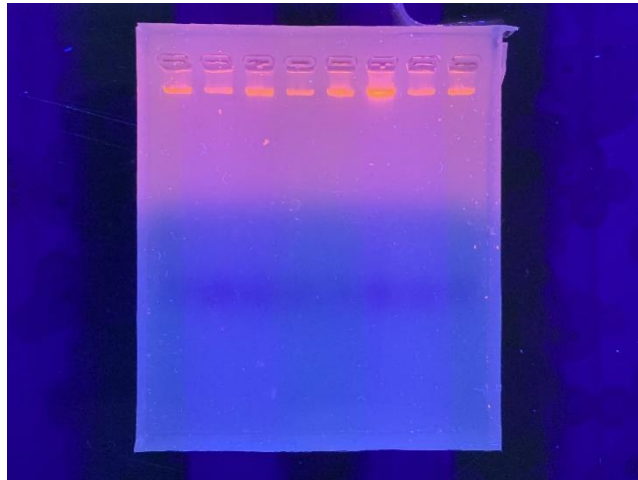


Figura 10: Qualidade do DNA extraído em gel de agarose 2% corado com brometo de etídio e visualizado com auxílio de transluminador com luz UV.

5.8 Genotipagem

Os *primers* foram adquiridos da (*Thermo Fisher Scientific*). A sequência do contexto foi fornecida pelo fabricante (Tabela 2).

Tabela 2 - Sequência do contexto e alelos correspondentes a VIC e FAM

SNP	Sequência do contexto	Alelos	
		VIC	FAM
rs5443	[VIC/AGAGCATCATCTGCGGCATCACGTC <u>[C/T]</u> GTGGCCTTCTCCCTCAGTGGCCGCC/FAM]	C	T
rs4363	[VIC/TGCCCATGCTGTCTCCTTGCTTCCC <u>[A/G]</u> CTCAGCTCGCTCAGAAGGGCCCTC/FAM]	A	G
rs4291	[VIC/GGCAAAGTCCGGGTCCCCATCTTC <u>[A/T]</u> AAAGAGAGGAGGCCCTTTCTCCAGC/FAM]	A	T
rs4335	[VIC/CCCACTGGCTGGTCCTTCTTACCCC <u>[A/G]</u> GCCCGTTTGAAAGAGCTCACCCCG/FAM]	A	G

Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Os SNPs rs4291, rs4363, rs4335 e rs5443 apresentam como alelo 1 o alelo A, A, A e C e alelo 2 o alelo T, G, G e T, respectivamente.

As avaliações dos polimorfismos *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4291/rs4363 e rs4335) foram feitas por qPCR, usando o sistema TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific), seguindo os critérios recomendados pelo fabricante.

Previamente foram diluídos 40X TaqMan® SNP Genotyping Assays para um estoque de trabalho 20X com 1X tampão TE (composição do tampão 1X TE: Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, pH 8,0, em água filtrada estéril livre de DNase).

Foi preparada a mistura de reação com 5 µL de TaqMan® Master Mix e 0,50 µL de estoque de trabalho, totalizando 5,5 µL de reagente por poço. Posteriormente, cada amostra de DNA foi diluída, incluindo controles, em água livre de nuclease para fornecer 10 ng/µL por poço. Adicionou-se na placa de reação óptica de 96 poços MicroAmp™ 5,5 µL de reagente preparado previamente e 4,5 µL de amostra diluída, totalizando um volume final de 10 µL por poço.

A placa foi selada com filme adesivo e, em seguida, centrifugada brevemente a 1000 rpm para trazer a mistura de reação para o fundo do poço e eliminar as possíveis bolhas de ar. A placa de reação óptica de 96 poços MicroAmp™ foi processada no instrumento de PCR em tempo real 7900HT através do perfil de ciclagem abaixo (Tabela 3). A análise da placa foi realizada através dos dados de discriminação alélica, com auxílio do software 7500 v2.3.

Tabela 3 - Ensaios de genotipagem TaqMan®

Etapa	Temperatura (°C)	Duração	Ciclos
Ativação da polimerase	95°C	10 minutos	Mantém
Desnaturação	95°C	15 segundos	
			40
Anelamento/Extensão	60°C	1 minuto	

Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

5.9 Análise dos dados

Os dados coletados da ficha clínica, resultados das dosagens bioquímicas e os resultados da genotipagem foram duplamente digitados e revisados. Posteriormente às correções das divergências, foi verificada a consistência do banco de dados e iniciada as análises.

Inicialmente, foi realizada uma avaliação exploratória dos dados e obtenção de medidas-resumo e de frequências. Posteriormente, para comparação dos dados categóricos e da frequência alélica e dos genótipos entre grupo hipertenso e controle, foi feito o teste Qui-quadrado de Pearson, com auxílio do software IBM SPSS statistics 20.

A análise das variáveis contínuas foi feita com a ajuda do software GraphPad Prism 8.0.2. Primeiramente, a normalidade dos dados foi verificada através do teste de D'Agostino-Pearson. A verificação da homocedasticidade foi feita através do teste de Bartlett's para observar a viabilidade de utilizar o teste da ANOVA paramétrico. Devido à distribuição dos dados não serem normais, a ANOVA não paramétrico foi realizada. O teste de Kruskal-Wallis para avaliar a significância nos grupos e o pós-teste de Dunn's para múltiplas comparações foram realizados. Foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

5.10 Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE)

Para analisar se as populações estavam em equilíbrio, o software genAIEx 6.5 foi utilizado. As frequências genotípicas esperadas em relação ao tamanho da amostra foram estimadas. A partir disso, o teste do qui-quadrado para avaliar a conformidade com as expectativas do HWE foi realizado.

6 RESULTADOS

6.1 Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (HWE)

Para todos os SNPs estudados, a população estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$).

6.2 Características sociodemográficas e clínicas da população de estudo

O estudo caso-controle contou com a participação de 155 pacientes hipertensos e 155 pacientes normotensos (controle), totalizando 310 participantes. As características sociodemográficas e clínicas da população de estudo são demonstradas na Tabela 4.

Tabela 4 - Características sociodemográficas e clínicas da população (continua)

Fatores	Hipertenso n (155)		Controle n (155)		Total n (310)		X ²	OR (95%IC)	P
Idade (média ± DP)	60,7 ± 7,4		58,4 ± 12		59,5 ± 10				
Idade estratificada, n (%)									
≤40	1	(0.6)	8	(5.2)	9	(2.9)	6.9	1.0	0,03
>40 e < 60	59	(38.1)	66	(42.6)	125	(40.3)		7.1	
≥ 60	95	(61.3)	81	(52.2)	176	(56.7)		9.4	
Sexo, n (%)									
Mulher	87	(56.1)	85	(55)	172	(55.5)			
Homem	68	(43.8)	70	(45.1)	138	(44.5)	0.05	1.0 (0.6-1.6)	0.82
Etnia, n (%)									
Preto	63	(40.6)	54	(34.8)	117	(37.7)			
Branco	44	(28.4)	61	(39.3)	105	(33.8)	4.2	1.0	0.12
Pardo	48	(31)	40	(25.8)	88	(28.4)			

Tabela 4 - Características sociodemográficas e clínicas da população (continua)

Fatores	Hipertenso		Controle		Total		X²	OR (95%IC)	P
	n (155)		n (155)		n (310)				
Escolaridade, n (%)									
Sem instrução/EFI	95	(61.3)	62	(40)	157	(50.6)		2.8	
EFC/EMI	24	(15.5)	43	(27.7)	67	(21.6)			
EMC/ESI/ESC/POS	36	(23.2)	50	(32.2)	86	(27.7)	14.6	1.0	0.001
Renda Familiar (salários), n (%)									
≤ 1	7	(4.5)	5	(3.2)	12	(3.8)			
>1 e < 3	134	(86.4)	116	(74.8)	250	(80.6)		2.8	
≥ 3	14	(9)	34	(22)	48	(15.5)	9.9	1.0	0.007
Tabagismo, n (%)									
Não fumante	97	(62.6)	120	(77.4)	217	(70)	19.3	1.0	<0.05
Fumante	20	(13)	25	(16.1)	45	(14.5)			
Ex-fumante	38	(24.5)	10	(6.4)	48	(15.5)		4.7	
Hábitos Alcoólicos, n (%)									
Não consome	97	(62.6)	96	(61.9)	193	(62.2)	0.01	1.0 (0.6-1.5)	0.9
Consome	58	(37.4)	59	(38.1)	117	(37.7)			
Sedentarismo, n (%)									
Não sedentário	59	(38.1)	57	(36.7)	116	(37.4)	0.05	1.0 (0.7-1.6)	0.81
Sedentário	96	(61.2)	98	(63.2)	194	(62.6)			

Tabela 4 - Características sociodemográficas e clínicas da população (conclusão)

Fatores	Hipertenso		Controle		Total		X²	OR (95%IC)	P
	n (155)		n (155)		n (310)				
Obesidade, n (%)									
Não obeso	88	(56.8)	128	(82.6)	216	(69.7)	24.4	1.0 (0.2-0.5)	<0.05
Obeso	67	(43.2)	27	(17.4)	94	(30.3)		3.6	
Circunferência de cintura, n (%)									
Normal	48	(31)	57	(36.8)	105	(33.9)	1.17	1.0 (0.5-1.2)	0.3
Acima	107	(69)	98	(63.2)	205	(66.1)			

Valores de referência dos parâmetros: sedentarismo (<150 minutos de atividade física/semana); Obesidade (IMC \geq 30 kg/m²). DP: desvio padrão; SI: sem instrução. EFI: ensino fundamental incompleto; EFC: ensino fundamental completo; EMI: ensino médio incompleto; EMC: ensino médio completo; ESI: ensino superior incompleto; ESC: ensino superior completo; POS: pós-graduação. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

A média da idade encontrada no grupo hipertenso (GH) foi de $60,7 \pm 7,5$ anos e no grupo controle (GC) foi de $58,4 \pm 12$ anos. Em ambos os grupos, a maioria dos participantes possuía idade maior ou igual a 60 anos.

Em relação à estratificação das idades, foi observada diferença significativa na faixa etária entre 40 e 59 anos quando os grupos GH e GC foram comparados, mostrando que pessoas que se encontram dentro dessa faixa etária possuem cerca de 7.1 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem idade menor ou igual a 40 anos ($p=0.03$). Da mesma forma, pacientes que possuem idade igual ou superior a 60 anos apresentaram 9.4 vezes mais chances de ser hipertenso do que pessoas com idade menor ou igual a 40 anos ($p=0.03$).

Não houve diferença significativa em relação ao sexo ($p=0.82$) e a etnia ($p=0.12$) da população analisada quando os grupos GH e GC foram comparados.

Na análise dos níveis de escolaridade, em ambos os grupos, a maior parte dos participantes não tinham instrução ou tinham ensino fundamental incompleto (61.3% no GH e 40% no GC). Entretanto, diferença estatística foi observada mostrando que pacientes sem instrução e/ou têm o ensino fundamental incompleto possuem 2.8 vezes mais chances de ser hipertenso do que pacientes que contêm o ensino médio completo/ensino superior incompleto/ensino superior completo e pós-graduação ($p=0.001$). Ao investigar a associação

com pessoas que tinham ensino fundamental completo/ensino médio incompleto, diferenças estatísticas não foram observadas.

No que diz respeito à renda familiar em salários-mínimos, grande parte dos pacientes de ambos os grupos ganham, mensalmente, entre 1 e 3 salários (86.4% para o GH e 74.8% para o GC), seguido por pessoas que ganham um salário maior ou igual a 3 (9% para o GH e 22% para o GC) e, em menor proporção, pessoas que ganham salário menor ou igual a 1 (4.5% para o GH e 3.2% para o GC). Diferenças significativas entre o grupo de pessoas que recebe salário maior que 1 e menor que 3 e o grupo de pessoas que recebe 3 ou mais salários ($p=0.007$) foram observadas. Dessa maneira, pessoas que ganham entre 1 e 3 salários-mínimos possuem 2.8 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem recebe salário-mínimo maior ou igual a 3.

Sobre os hábitos de vida no GH e no GC, a maioria dos pacientes não possui vícios tabágicos (62.6% e 77.4% respectivamente). Entretanto, quando observamos a taxa de pessoas que fumam atualmente, o GH é o que possui menos pessoas em relação ao GC (13% e 16.1% respectivamente). Quando perguntado quem é ex-fumante, 24.5% do GH e 6.4% do GC responderam que são. Com esses resultados, diferença significativa entre não-fumantes e ex-fumantes gerou um risco de 4.7 vezes mais chances de este ser hipertenso em relação aos não-fumantes ($p<0.05$).

Na análise dos hábitos alcoólicos ($p=0.9$), sedentarismo ($p=0.81$) e circunferência de cintura ($p=0.3$) (média de 98.3 ± 13.4 cm para o GH e 91.7 ± 14.1 cm para o GC) diferenças significativas entre os grupos não foram observadas.

Apesar do GC possuir similaridade em relação ao GH no quesito sedentarismo, acerca da obesidade dos participantes, diferença significativa entre os grupos foi observada. GH (26.5 ± 4.7 kg/m²) possui mais obesos que o GC (29.3 ± 5.3 kg/m²) (43.2% do GH e 17.4% do GC), assim, pessoas obesas possuem 3.6 vezes mais chances de serem hipertensas do que pessoas não obesas ($p<0.05$).

6.3 Características bioquímicas da população de estudo

Dentre os exames laboratoriais, analisamos o perfil lipídico que compreende triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL-colesterol e VLDL, além de ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia e ácido úrico (Tabela 5).

Tabela 5 - Características bioquímicas da população de estudo (continua)

Fatores	Hipertenso n (155)		Controle n (155)		Total n (310)		X ²	OR (95%IC)	P
Triglicérides, n (%)									
Normal	86	(55.5)	119	(76.7)	205	(66.1)	15.7	1.0 (0.2-0.6)	<0.05
Alterado	69	(44.5)	36	(23.2)	105	(33.8)		2.6	
Colesterol Total, n (%)									
Normal	79	(51)	52	(33.5)	131	(42.2)	9.6	1.0 (1.3-3.2)	0.002
Alterado	76	(49)	103	(66.4)	179	(57.7)		2.0	
HDL-colesterol, n (%)									
Normal	115	(74.2)	138	(89.0)	253	(81.6)	11.4	1.0 (0.2-0.6)	0.01
Alterado (diminuído)	40	(25.8)	17	(11)	57	(18.4)		2.8	
LDL-colesterol, n (%)									
Normal	26	(16.7)	4	(2.60)	30	(9.7)	17.8	1.0 (2.6-22.4)	<0.05
Alterado	129	(83.2)	151	(97.4)	280	(90.3)		7.6	
Não-HDL-colesterol, n (%)									
Normal	27	(17.4)	11	(7.1)	38	(12.2)	7.7	1.0 (1.3-5.8)	0.006
Alterado	128	(82.6)	144	(92.9)	272	(87.7)		2.8	
VLDL, n (%)									
Normal	117	(75.5)	135	(87.1)	252	(81.3)	6.8	1.0 (1.2-3.9)	0.009
Alterado	38	(24.5)	20	(12.9)	58	(18.7)		2.2	
Ureia, n (%)									
Normal	141	(91)	152	(98.1)	293	(94.5)	7.5	1.0 (0.05-0.7)	0.006
Alterado	14	(9.0)	3	(1.9)	17	(5.5)		5.0	

Tabela 5 - Características bioquímicas da população de estudo (conclusão)

Fatores	Hipertenso n (155)		Controle n (155)		Total n (310)		X ²	OR (95%IC)	P
Creatinina, n (%)									
Normal	144	(92.9)	154	(99.3)	298	(96.1)	8.6	1.0 (0.01-0.6)	0.003
Alterado	11	(7.1)	1	(0.6)	12	(3.9)		11.8	
Sódio									
Normal	142	(91.6)	152	(98.1)	294	(94.8)	6.6	1.0 (0.06-0.7)	0.01
Alterado	13	(8.4)	3	(1.9)	16	(5.2)		4.6	
Potássio									
Normal	122	(78.7)	123	(79.3)	245	(79)	0.02	1.0 (0.5-1.6)	0.89
Alterado	33	(21.3)	32	(20.6)	65	(21)			
Glicose, n (%)									
Normoglicêmico	60	(38.7)	98	(63.2)	158	(51)	30.2	1.0	<0.05
Pré-diabetes	58	(37.4)	50	(32.2)	108	(34.8)			
Diabetes	37	(23.9)	7	(4.5)	44	(14.2)		8.6	
Ácido Úrico, n (%)									
Normal	90	(58.1)	122	(78.7)	212	(68.4)	15.3	1.0 (0.2-0.6)	<0.05
Alterado	65	(41.9)	33	(21.3)	98	(31.6)		2.6	

Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Sobre os triglicérides, um número expressivo de pessoas que apresentam hipertrigliceridemia (44.5% do GH e 23.2% do GC) foi observado, mostrando que quem tem hipertrigliceridemia tem 2.6 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem valores normais de triglicérides. O GH possui a média e desvio padrão de 174.2 ± 165.7 mg/dL enquanto o GC possui 128.2 ± 85.4 mg/dL.

Em contrapartida, quando o colesterol total foi observado, o GC (212.4 ± 47.7 mg/dL) possui mais pessoas com a dosagem alterada se comparado ao GH (193.6 ± 51.7 mg/dL) (66.4% do GC e 49%). Sendo assim, houve diferença significativa entre os grupos ($p=0.002$), gerando

um risco de 2 vezes mais chances de quem tem colesterol total alterado ser normotenso do que quem tem colesterol normal.

Outra dosagem importante foi do HDL-colesterol e este foi encontrado de forma alterada (diminuído) em maior número no GH (49.1 ± 13.5 mg/dL) ao invés do GC (58 ± 18.9 mg/dL) (25.8% do GH e 11% do GC). Esses resultados mostraram diferença significativa entre os grupos ($p=0.01$), sendo que quem tem HDL-colesterol alterado (diminuído) possui 2.8 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem HDL-colesterol ideal.

Em compensação, na análise do LDL-colesterol, o GC (128.6 ± 41.6 mg/dL) possui mais pessoas com essa dosagem alterada em relação ao GH (109.7 ± 46.8 mg/dL) (97.4% do GC e 83.2% do GH). Com esses resultados, diferença significativa entre os grupos, caracterizando um risco de 7.6 vezes mais chances de quem tem LDL-colesterol alterado ser normotenso do que quem tem LDL-colesterol ideal ($p<0.05$), foi observado.

Outro tipo de colesterol analisado foi o não-HDL e seus resultados alterados foram maiores nos pacientes do GC (154.3 ± 47.7 mg/dL) do que do GH (83 ± 25.4 mg/dL) (92.9% do GC e 82.6% do GH). Houve diferença significativa entre os grupos indicando que pessoas que possuem não-HDL colesterol alterado tem 2.8 vezes mais chances de ser normotenso do que pessoas que tem não-HDL colesterol normal ($p=0.006$).

Por fim, os níveis de VLDL circulante foram analisados e estavam mais alterados no GH (32.8 ± 17.6 mg/dL) do que no GC (26.1 ± 19.0 mg/dL), 24.5% e 12.9% respectivamente ($p=0.009$). Pessoas que possuem VLDL alterado tem 2.2 vezes mais chances de ser hipertenso do que pessoas que tem VLDL normal.

Dentre as dosagens para verificar a função renal desses pacientes, a ureia foi quantificada. Embora, de forma geral, foram observadas poucas pessoas com os níveis de ureia alterados, mais participantes do GH (35.8 ± 15.2 mg/dL) possuem a concentração desse analito alterada (9%) em relação ao GC (28.9 ± 8.6 mg/dL) (1.9%). Com isso, houve diferença significativa entre os grupos, mostrando que quem tem ureia alterada possui 5 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem ureia normal ($p=0.006$).

Outro exame realizado foi para detectar a concentração da creatinina. Onze pessoas (7.1%) no GH (1 ± 0.8 mg/dL) tinham creatina alterada, enquanto no GC (0.8 ± 0.2 mg/dL) apenas uma (0.6%). Assim, diferença estatística foi observada ($p=0.003$), mostrando que

pessoas que possuem níveis de creatinina alterada possuem 11.8 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem creatinina normal.

Ainda na função renal, a dosagem do íon sódio foi realizada e o GH (140.6 ± 2.4 mEq/L) tinha mais pessoas com a dosagem alterada do que o GC (141.1 ± 2 mEq/L), 8.4% e 1.9% respectivamente. Diferença estatística foi observada ($p=0.01$), mostrando que pessoas que possuem concentrações de sódio alteradas apresentam 4.6 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem níveis de sódio normais.

Em relação ao potássio, diferença estatística entre os grupos não foi observada ($p=0.889$). Ambos os grupos tinham os mesmos níveis desse íon alterados no sangue (21.3% do GH e 20.6% do GC) e a média/desvio padrão foram 4.6 ± 0.5 mEq/L e 4.8 ± 0.4 mEq/L respectivamente.

Verificando os níveis de glicose sanguínea, o GH possui quase 20% a mais de pessoas diabéticas do que o GC (23.9% e 4.5% respectivamente). Com esses resultados, houve diferença significativa entre os grupos ($p<0.05$), demonstrando que quem é diabético possui 8.6 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem níveis normais de glicose.

Por fim, a dosagem de ácido úrico foi analisada. O GH (121.1 ± 46.4 mg/dL) possui o dobro de pessoas com o ácido úrico alterado em relação ao GC (100.3 ± 21.8 mg/dL) (41.9% e 21.3% respectivamente). Houve diferença significativa ($p<0.05$), mostrando que quem tem ácido úrico alterado possui 2.6 vezes mais chances de ser hipertenso do que quem tem ácido úrico normal.

6.4 Características alélicas e genótípicas da população de estudo

Para cada SNP estudado, verificamos as frequências alélicas e genótípicas da população de cada grupo (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequências alélicas e genótípicas de cada SNP na população de estudo

Genótipos	Hipertenso n (155)/%		Normotenso n (155)/%		X²	P
Gene GNB3						
rs5443						
Heterozigoto	79	(51)	79	(51)	0.2	
Homozigoto 1/1	33	(21.3)	30	(19.3)		
Homozigoto 2/2	43	(27.7)	46	(29.7)	1.0	0.88
Alelo 1 (C)	145	(46.8)	139	(44.8)	1.0	
Alelo 2 (T)	165	(53.2)	171	(55.2)	0.2	0.63
Gene ECA						
rs4363						
Heterozigoto	73	(47.1)	70	(45.2)	0.9	
Homozigoto 1/1	30	(19.3)	37	(24)		
Homozigoto 2/2	52	(33.5)	48	(31)	1.0	0.62
Alelo 1 (A)	133	(43)	144	(46.4)	1.0	
Alelo 2 (G)	177	(57.1)	166	(53.5)	0.8	0.37
rs4291						
Heterozigoto	64	(41.3)	71	(45.8)	1.5	
Homozigoto 1/1	58	(37.4)	59	(38.1)		
Homozigoto 2/2	33	(21.3)	25	(16.1)	1.0	0.48
Alelo 1 (A)	180	(58.1)	189	(61)	1.0	0.46
Alelo 2 (T)	130	(41.9)	121	(39)	0.5	
rs4335						
Heterozigoto	67	(43.2)	76	(49)	1.1	
Homozigoto 1/1	49	(31.6)	42	(27.1)		
Homozigoto 2/2	39	(25.2)	37	(23.8)	1.0	0.56
Alelo 1 (A)	165	(53.2)	160	(51.6)	0.2	
Alelo 2 (G)	145	(46.8)	150	(48.4)	1.0	0.69

Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Em relação ao SNP rs5443 do gene *GNB3*, o genótipo heterozigoto foi encontrado em 51% no GH e 51% no GC, o homozigoto 1/1 em 21.3% no GH e 19.3% no GC e o homozigoto 2/2 em 27.7% no GH e 29.7% no GC. Com isso, diferenças significativas entre os grupos ($p=0.88$) não foram observadas. Também não houve diferença entre os alelos 1 (46.8% do GH e 44.8% do GC) e 2 (53.2% do GH e 55.2% do GC) entre os grupos ($p=0.63$).

Em relação ao gene da *ECA*, analisando o SNP rs4363, os genótipos heterozigoto (47.1% do GH e 45.2% do GC), homozigoto 1/1 (19.3% do GH e 24% do GC) e homozigoto 2/2 (33.5% do GH e 31% do GC) não foram diferentes entre os grupos ($p=0.62$). Os alelos 1 (43% do GH e 46.4% do GC) e 2 (57.1% do GH e 53.5% do GC) também não tiveram diferença significativa entre os grupos ($p=0.37$).

Os genótipos heterozigoto (41.3% do GH e 45.8% do GC), homozigoto 1/1 (37.4% do GH e 38.1% do GC) e homozigoto 2/2 (21.3% e 16.1%) do SNP rs4291 da *ECA* não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ($p=0.48$). Os alelos 1 (58.1% do GH e 61% do GC) e 2 (41.9% do GH e 39% do GC) também permaneceram similares em ambos os grupos e diferença estatística não foi observada ($p=0.46$).

Em relação ao SNP rs4335 do gene da *ECA* os genótipos heterozigoto (43.2% do GH e 49% do GC), homozigoto 1/1 (31.6% do GH e 27.1% do GC) e homozigoto 2/2 (25.2% do GH e 23.8% do GC) não foram significativos entre os grupos ($p=0.56$). A frequência dos alelos 1 (53.2% do GH e 51.6% do GC) e 2 (46.8% do GH e 48.4% do GC) também não foram significativos entre os grupos ($p=0.69$).

6.5 Análise dos genótipos em relação às dosagens bioquímicas

A relação entre os genótipos e as dosagens bioquímicas também foi estudada. Para o SNP rs5443, os genótipos CC ($p=0.008$) e TT ($p=0.009$) influenciaram nos níveis de triglicérides em ambos os grupos. Os pacientes do GH que possuem o genótipo CC ou TT têm níveis mais elevados de triglicérides quando comparados aos mesmos genótipos do GC.

Para o SNP rs4363, o genótipo AG influenciou significativamente nos níveis de triglicérides em pacientes hipertensos em relação aos normotensos ($p<0.05$). Assim, hipertensos que possuem o genótipo AG apresentam níveis mais elevados de triglicérides do que quem é do GC com o mesmo genótipo.

O SNP rs4291 não teve nenhuma influência dos seus genótipos AA ($p=0.342$), AT ($p=0.72$) e TT ($p>0.999$) nos valores de triglicérides em ambos os grupos.

O genótipo AG do SNP rs4335 influenciou os níveis de triglicérides ($p=0.046$). Pacientes do GH que possuem genótipo AG apresentam níveis mais elevados de triglicérides do que quem tem o mesmo genótipo no GC. De forma mais abrangente, percebe-se que a média dos valores de triglicérides do GH em todos os genótipos foi maior do que a do GC (Figura 11).

Figura 11 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e triglicérides

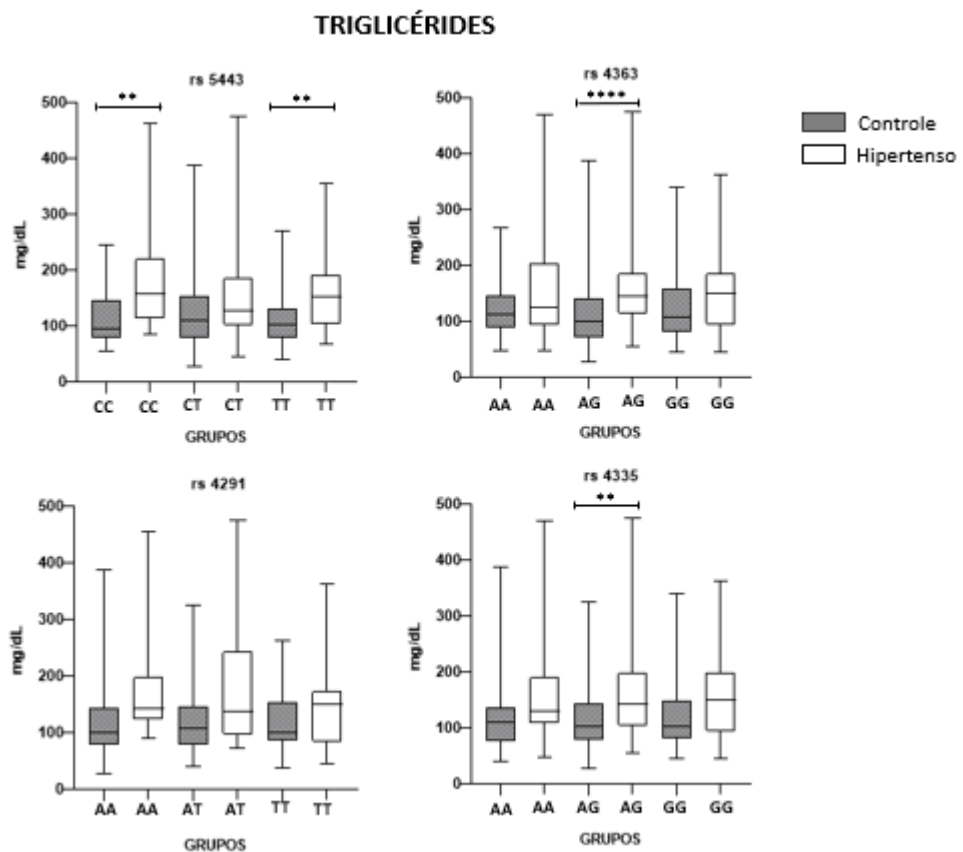


Figura 11: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de triglicérides. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Ao analisar a dosagem de colesterol total, o genótipo CT do SNP rs5443 influenciou suas concentrações. Isto significa dizer que quem tem o genótipo CT no GC apresenta níveis mais altos de colesterol total do que quem tem o mesmo genótipo no GH ($p=0.007$).

Outro genótipo que influenciou os níveis de colesterol total foi AG do SNP rs4363. Quem tem esse genótipo no GC possui níveis de colesterol total mais altos que pessoas do GH com o mesmo genótipo ($p=0.036$).

O genótipo AA do SNP rs4335 influenciou nos níveis de colesterol total de forma que quem tem esse genótipo no GC possui concentrações mais elevadas de colesterol total do que quem tem o mesmo genótipo no GH ($p=0.013$).

Assim como nos triglicérides, os genótipos AA ($p>0.999$), AT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$) do SNP rs4291 também não foram capazes de influenciar significativamente nos níveis de colesterol total.

Analisando o conjunto dos dados, o GC possui valor médio da concentração de colesterol total maior para todos os genótipos em relação ao GH (Figura 12).

Figura 12 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e colesterol total

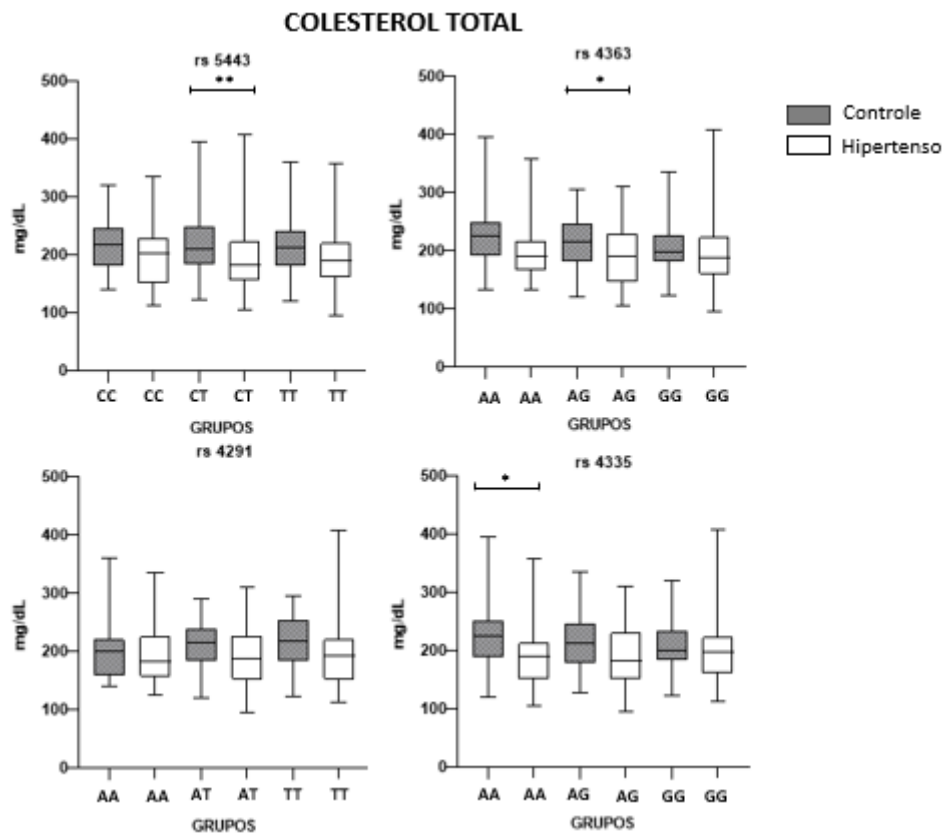


Figura 12: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de colesterol total. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Em relação ao HDL-colesterol, os genótipos CT ($p=0.034$) e TT ($p=0.025$) do SNP rs5443 influenciaram nos níveis dessa dosagem. No GC, quem tem genótipo CT ou TT possui níveis mais altos de HDL-colesterol do que quem tem os mesmos genótipos no GH.

No SNP rs4363 houve diferença estatística entre o GH e o GC em relação ao genótipo AG ($p < 0.0001$) sobre os níveis de HDL-colesterol. Normotensos que têm o genótipo AG possuem níveis mais altos de HDL-colesterol do que hipertensos com o mesmo genótipo.

O genótipo AA do SNP rs4291 apresentou influência importante na dosagem de HDL-colesterol ($p = 0.008$). Normotensos que tem o genótipo AA possuem níveis mais altos de HDL-colesterol do que pessoas hipertensas com o mesmo genótipo.

Em relação ao SNP rs4335, os genótipos AA ($p = 0.043$) e AG ($p = 0.006$) influenciaram nos níveis de HDL-colesterol. Normotensos que tem o genótipo AA ou AG possuem níveis mais elevados de HDL-colesterol do que pessoas hipertensas com os mesmos genótipos.

Da mesma forma que no colesterol total, os valores médios do HDL-colesterol são maiores no GC do que no GH para todos os genótipos (Figura 13).

Figura 13 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e HDL-colesterol

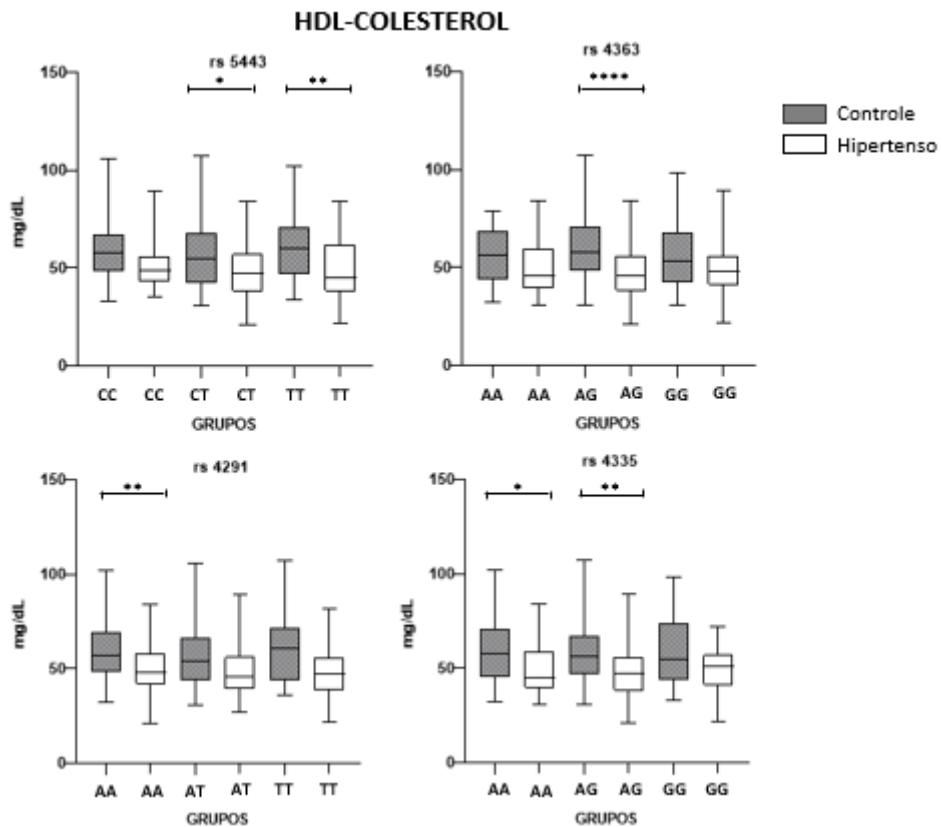


Figura 13: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de HDL-colesterol. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Em relação ao LDL-colesterol, o genótipo CT do SNP rs5443 influenciou nos níveis dessa lipoproteína ($p=0.005$). Hipertensos que possuem o genótipo CT apresentam níveis mais altos de LDL-colesterol do que normotensos com o mesmo genótipo.

Os genótipos AA ($p=0.051$), AG ($p=0.140$) e GG ($p>0.999$) do SNP rs4363 não influenciaram os níveis de LDL-colesterol entre o GH e GC.

O genótipo AA ($p=0.049$) do SNP rs4291 influenciou os níveis de LDL-colesterol entre os grupos. Normotensos que possuem o genótipo AA apresentam concentrações mais altas de LDL-colesterol do que hipertensos com o mesmo genótipo.

O genótipo AA do SNP rs4335 influenciou os níveis de LDL-colesterol ($p=0.014$). Indivíduos do GC que têm genótipo AA apresentam níveis mais altos de LDL-colesterol em relação ao GH com o mesmo genótipo.

Analisando os gráficos como um todo, os valores médios de LDL-colesterol são maiores no GC do que no GH (Figura 14).

Figura 14 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e LDL-colesterol

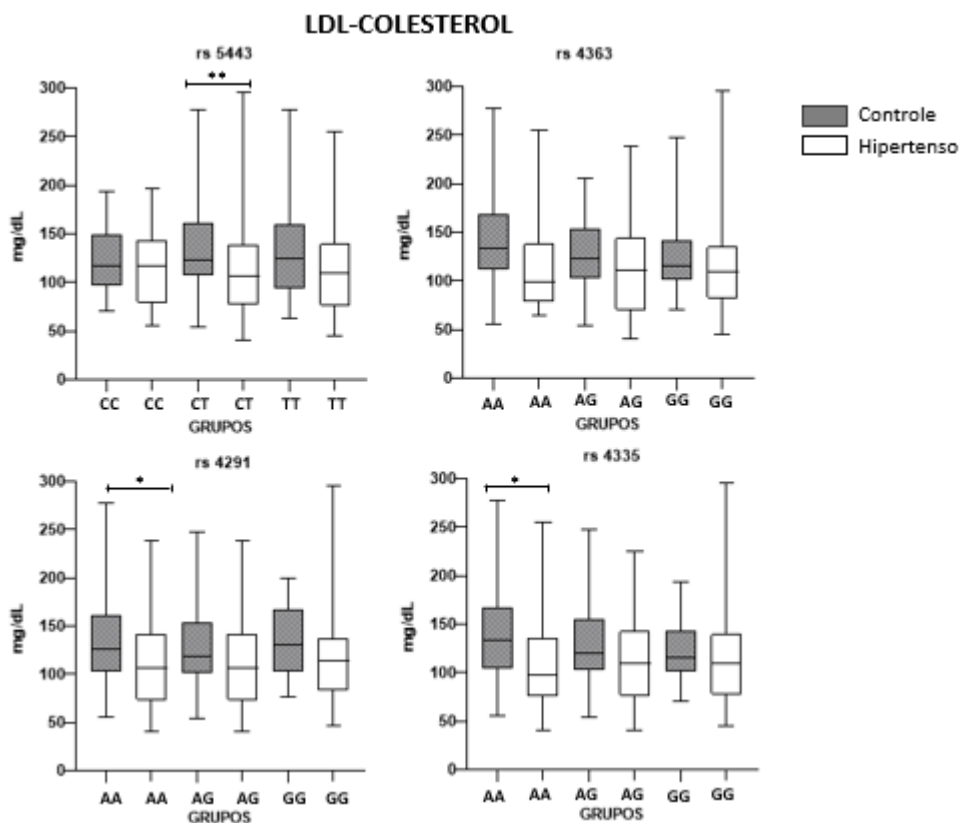


Figura 14: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de LDL-colesterol. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Levando em consideração a dosagem do colesterol não-HDL, os genótipos CC ($p>0.999$), CT ($p=0.087$) e o TT ($p>0.999$) do SNP rs5443 não foram capazes de influenciar a dosagem de não-HDL entre os grupos.

Da mesma forma, os genótipos AA ($p=0.503$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$) do SNP rs4363 não influenciaram de forma importante nos níveis de não-HDL entre o GH e o GC.

Os genótipos AA ($p>0.999$), AT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$) do SNP rs4291 também não mostraram influências importantes nos níveis de não-HDL.

Por fim, levando em consideração os genótipos AA ($p=0.251$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$) do SNP rs4335, da mesma forma que os demais, não houve influência nos níveis de não-HDL.

Analisando os gráficos como um todo, os valores médios de não-HDL são maiores no GC do que no GH (Figura 15).

Figura 15 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e não-HDL

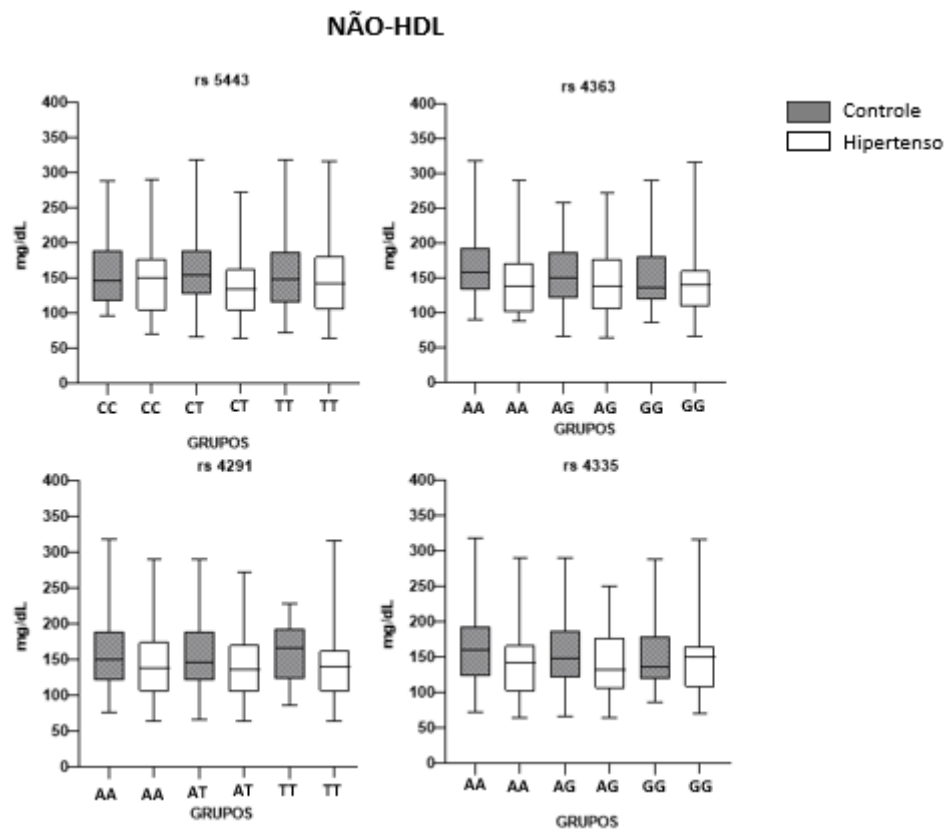


Figura 15: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de não-HDL. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Em relação ao VLDL, o genótipo TT do SNP rs5443 influenciou nos níveis dessa dosagem em ambos os grupos ($p=0.002$). Quem tem o genótipo TT no GH possui níveis mais altos de VLDL do que pessoas no GC com o mesmo genótipo.

Outro genótipo que influenciou nas concentrações de VLDL foi o AG do SNP rs4363. Pessoas do GH que possuem o genótipo AG possuem níveis mais altos de VLDL do que pessoas com o mesmo genótipo no GC ($p=0.0002$).

O genótipo AA do SNP rs4291 também influenciou nas concentrações de VLDL. Pessoas do GH que possuem genótipo AA apresentam níveis mais altos de VLDL do que pessoas do GC com esse mesmo genótipo ($p=0.0008$).

Por último, o SNP rs4335 foi avaliado e o genótipo AG influenciou nas concentrações de VLDL. Pessoas do GH que possuem o genótipo AG apresentam níveis mais elevados de VLDL do que pessoas que pertencem ao GC com o mesmo genótipo ($p=0.003$).

De forma geral, os valores médios das concentrações de VLDL são maiores no GH do que no GC (Figura 16).

Figura 16 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e VLDL

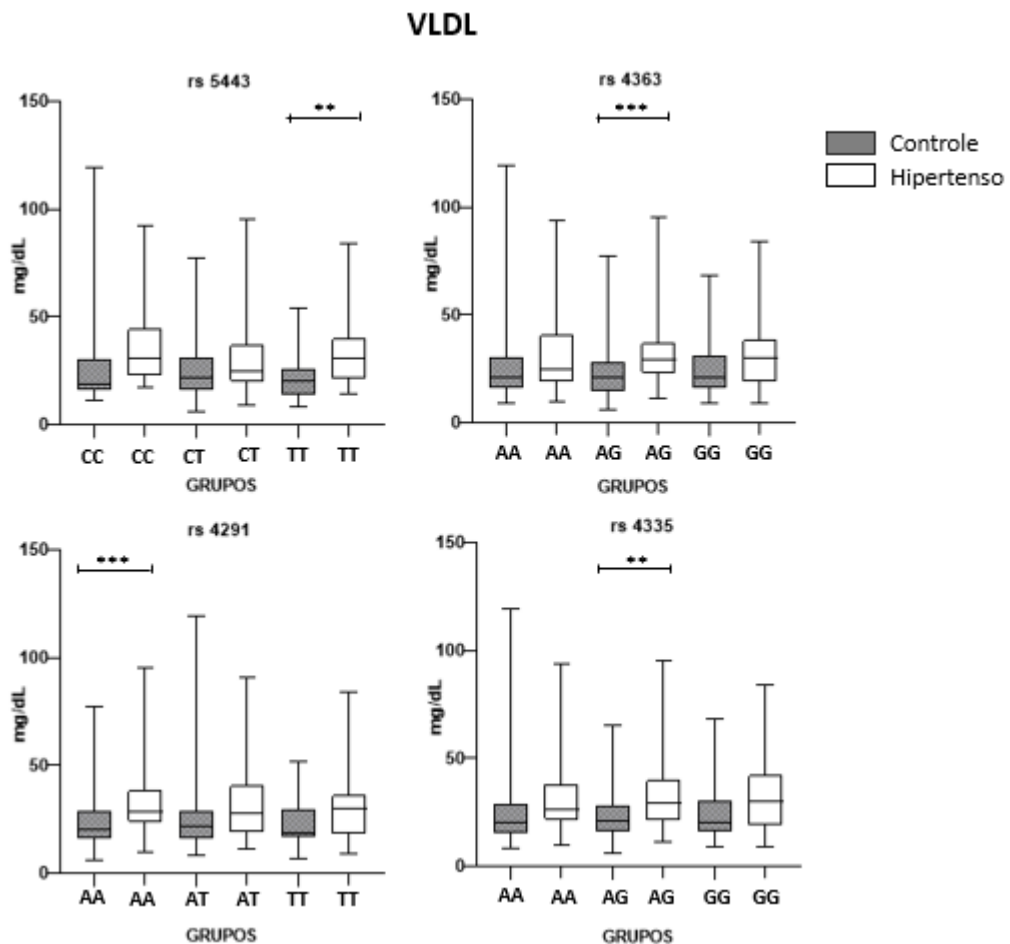


Figura 16: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de VLDL. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Analisando se algum genótipo foi capaz de afetar a função renal, o genótipo CT do SNP rs5443 influenciou as concentrações de ureia entre os grupos ($p=0.023$). Logo, pacientes hipertensos que apresentam genótipo CT possuem dosagens de ureia mais altas que o GC com o mesmo genótipo.

Os níveis de ureia dos pacientes também foram influenciados pelo genótipo AA do SNP rs4363 ($p=0.020$). Pacientes hipertensos que apresentam o genótipo AA possuem concentrações maiores de ureia do que os normotensos que possuem o mesmo genótipo.

Para o genótipo AT do SNP rs4291, hipertensos possuem concentrações maiores de ureia do que o GC com esse mesmo genótipo ($p=0.014$).

Da mesma maneira, em relação ao genótipo AA do SNP rs4335, pessoas hipertensas com genótipo AA apresentam níveis de ureia mais elevadas do que o GC com o mesmo genótipo ($p=0.012$).

No geral, os valores médios das dosagens de ureia são maiores no GH do que no GC (Figura 17).

Figura 17 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e ureia

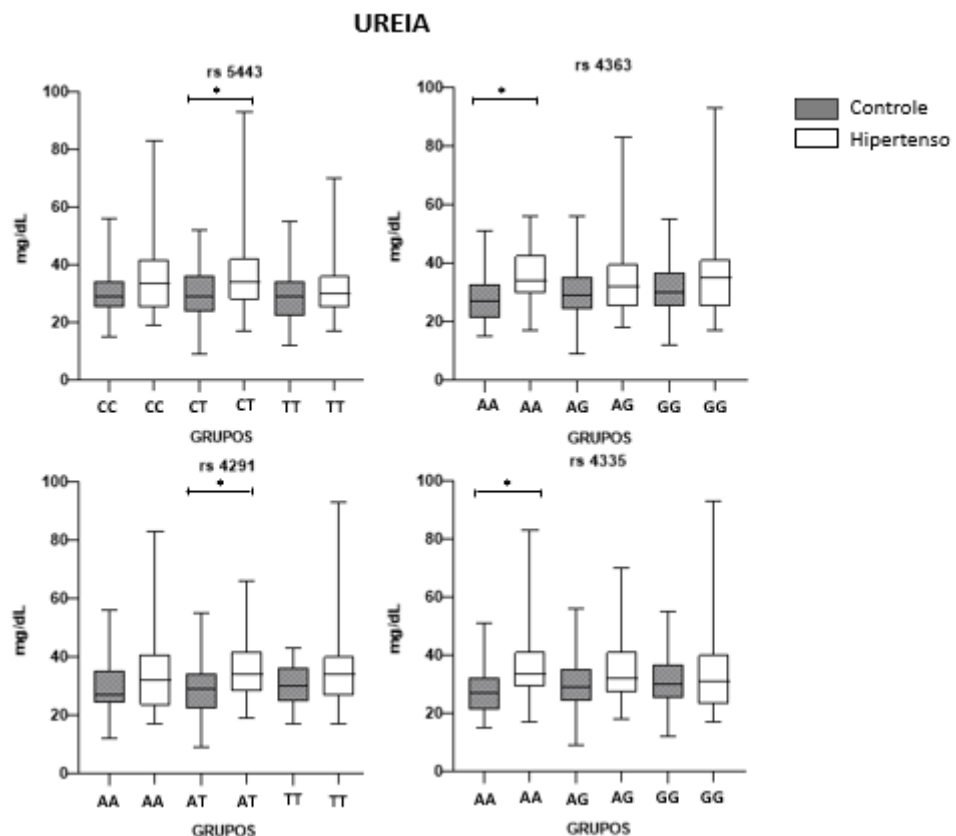


Figura 17: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de ureia. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Analisando a creatinina, os genótipos CC ($p > 0.999$), CT ($p = 0.292$) e o TT ($p > 0.999$) do SNP rs5443 não influenciaram os níveis dessa dosagem entre os grupos. Da mesma forma, os genótipos AA ($P = 0.216$), AG ($p = 0.465$) e o GG ($p > 0.999$) do SNP rs4363, os genótipos AA ($p > 0.999$), AT ($p = 0.514$) e TT ($p > 0.999$) do SNP rs4291 e os genótipos AA ($p = 0.155$), AG ($p = 0.484$) e GG ($p > 0.999$) do SNP rs4335 também não influenciaram os valores de creatinina entre o GH e GC.

Mesmo não tendo diferenças significativas em relação aos grupos quando se considera os níveis de creatinina e os genótipos, o GH apresentou valores mais altos quando comparados com o GC (Figura 18).

Figura 18 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e creatinina

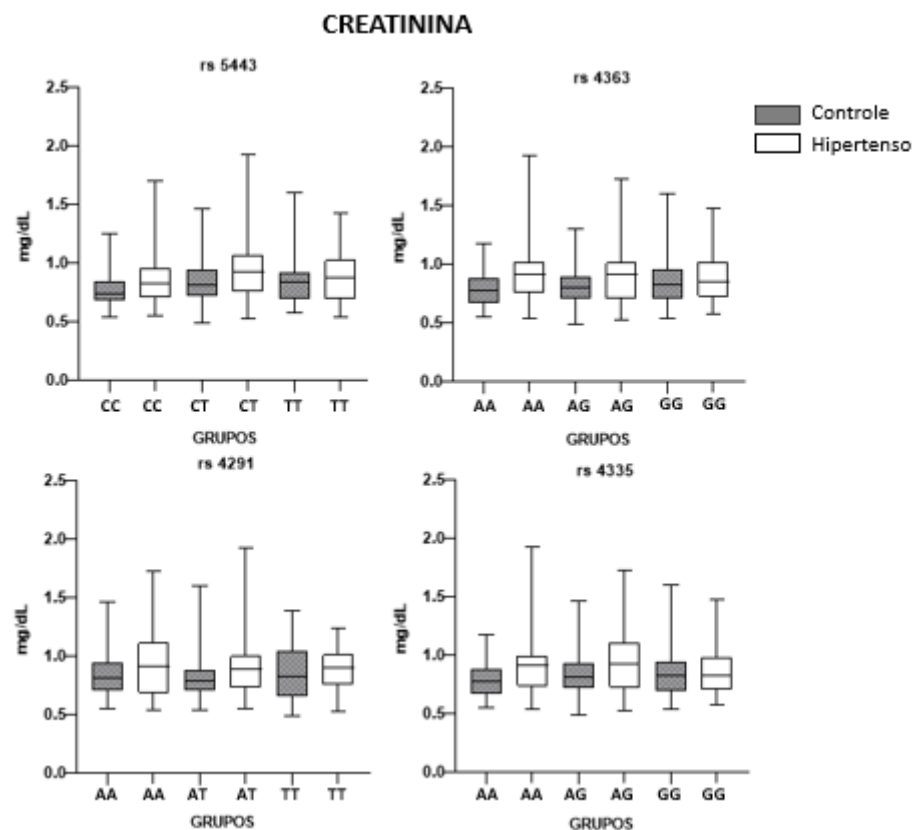


Figura 18: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de creatinina. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Ainda na função renal, as concentrações de sódio foram avaliadas. Os genótipos CC ($p>0.999$), CT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$) do SNP rs5443 não influenciaram os níveis de sódio entre o GH e o GC. O mesmo ocorreu quando observamos o SNP rs4363 e seus genótipos AA ($p>0.999$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$); o SNP rs4291 e seus genótipos AA ($p>0.999$), AT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$); e o SNP rs4335 e seus genótipos AA ($p>0.999$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$).

De forma geral, observamos uma predisposição do GH a apresentar valores médios de sódio mais altos do que o GC (Figura 19).

Figura 19 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e sódio

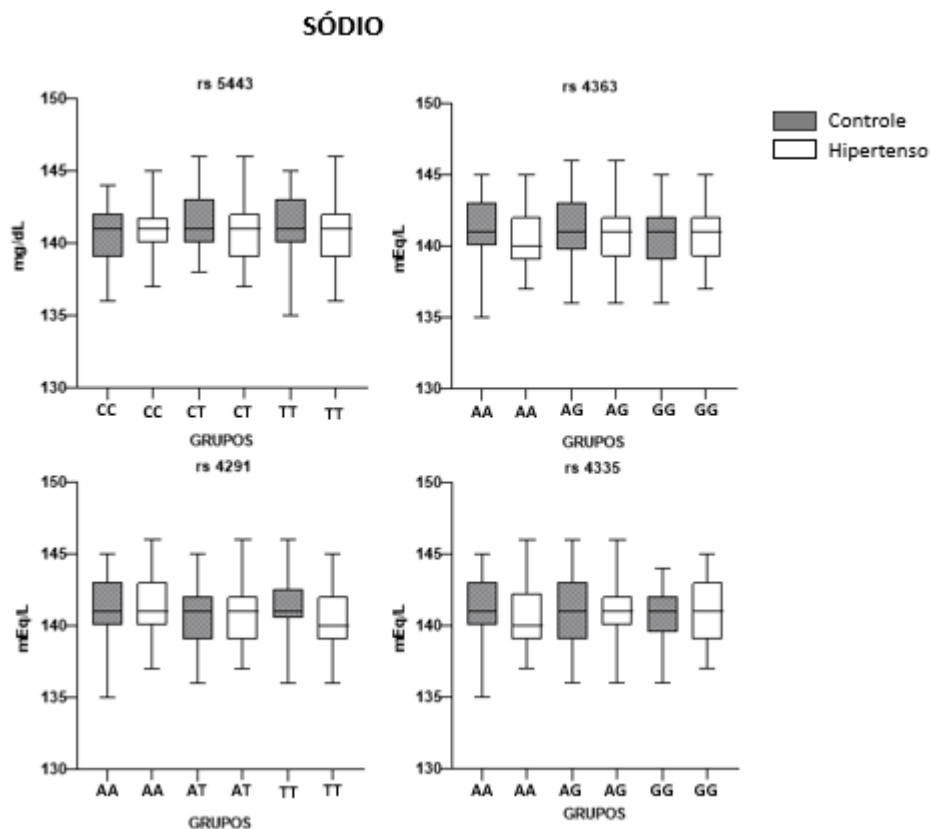


Figura 19: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de sódio. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Outro íon dosado foi o potássio e, em relação ao SNP rs5443, os genótipos CC ($p>0.999$), CT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$) não influenciaram suas concentrações no GH e no GC. O mesmo ocorreu para os SNP rs4363, genótipos AA ($p>0.999$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$); SNP rs4291, genótipos AA ($p>0.999$), AT ($p>0.999$) e TT ($p>0.999$); e SNP rs4335,

genótipos AA ($p>0.999$), AG ($p>0.999$) e GG ($p>0.999$). Entretanto, os valores médios do potássio foram maiores no GC em relação ao GH (Figura 20).

Figura 20 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e potássio

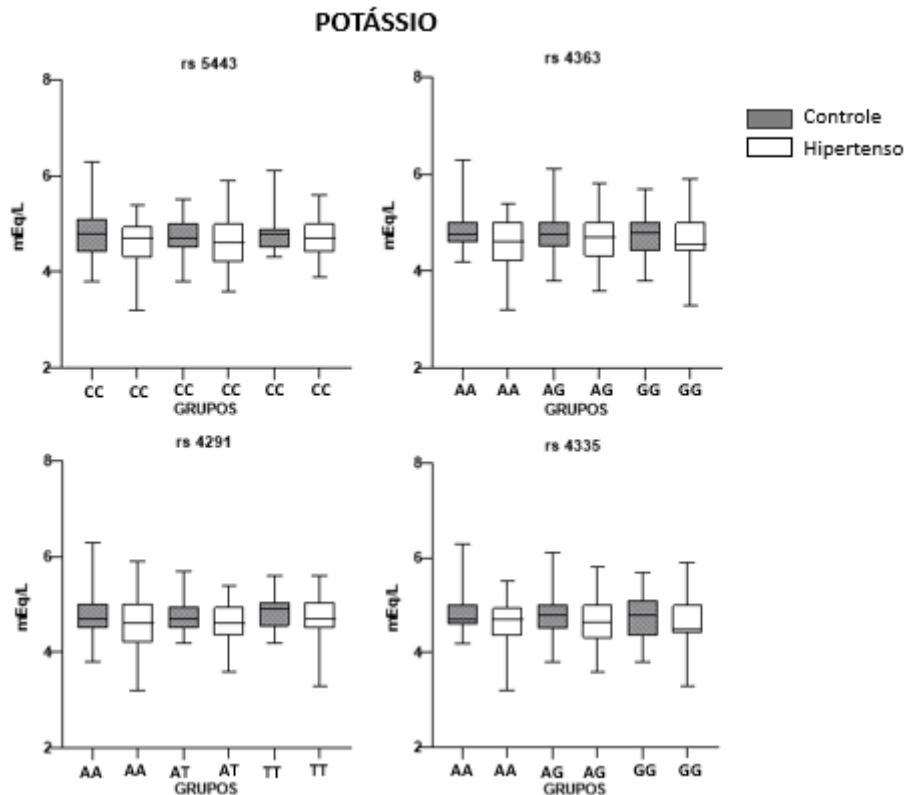


Figura 20: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de potássio. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

A glicemia foi outro parâmetro analisado e, em relação ao SNP rs5443, o genótipo TT ($p=0.002$) influenciou significativamente. Hipertensos que possuem o genótipo TT apresentam níveis mais altos de glicose do que pacientes normotensos com o mesmo genótipo.

Para o SNP rs4363, os genótipos AA ($p=0.040$) e AG ($p=0.0005$) influenciaram nas concentrações de glicose. Hipertensos que possuem o genótipo AA e AG possuem níveis de glicemia maiores que os pacientes do GC com os mesmos genótipos.

O mesmo foi encontrado para o SNP rs4291, genótipos AA ($p=0.0007$) e AT ($p=0.047$). Pessoas do GH que apresentam genótipos AA ou AT possuem níveis mais elevados de glicose do que o GC com os mesmos genótipos.

Os genótipos AA ($p=0.001$) e AG ($p=0.017$) do SNP rs4335 também influenciaram as concentrações de glicose. Hipertensos que possuem os genótipos AA e AG apresentam níveis mais elevados de glicemia do que pessoas normotensas com os mesmos genótipos.

Como observado na Figura 21, as médias das glicemias foram maiores no GH.

Figura 21 - Polimorfismos do gene *ECA*, *GNB* e glicose

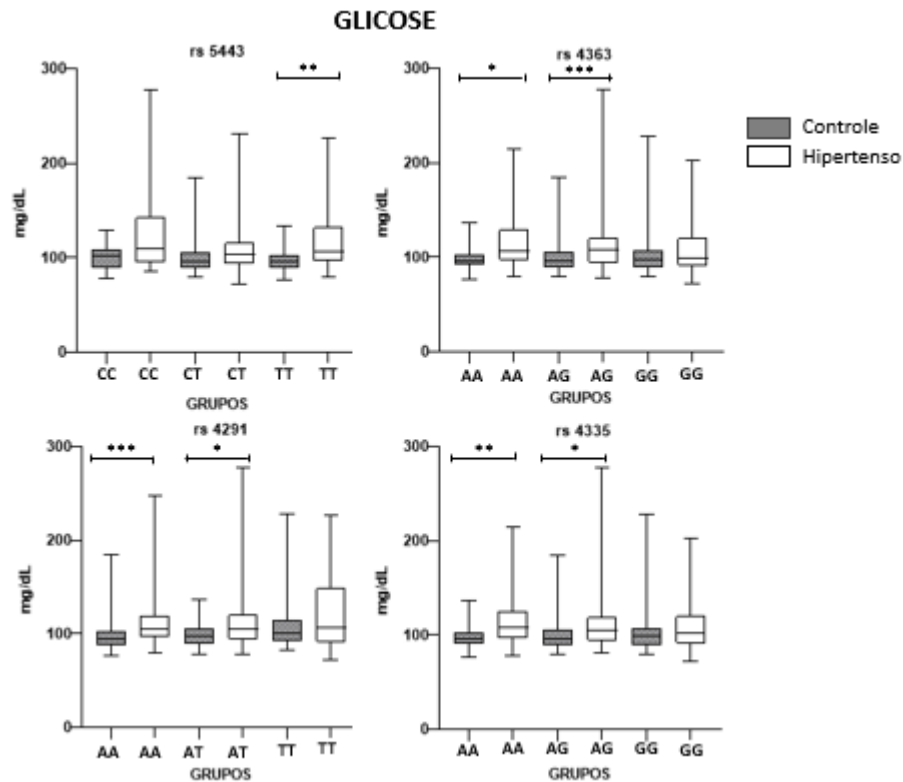


Figura 21: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de glicemia. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

Em relação ao ácido úrico, o SNP rs5443, genótipo CC ($p=0.005$), influenciou as concentrações de ácido úrico. Hipertensos que tem o genótipo CC apresentam concentrações mais elevadas de ácido úrico do que o GC com o mesmo genótipo. Entretanto, o mesmo não foi observado para os genótipos AA ($p=0.786$), AG ($p=0.194$) e GG ($p=0.142$) do SNP rs4363; genótipos AA ($p=0.078$), AT ($p=0.210$) e TT ($p>0.999$) do SNP rs4291; e genótipos AA ($p=0.267$), AG ($p=0.057$) e GG ($p>0.999$) do SNP rs4335.

Os valores médios de ácido úrico são maiores do GH do que no GC mostrando que hipertensos possuem valores mais altos de ácido úrico (Figura 22).

Figura 22 - Polimorfismos do Gene *ECA*, *GNB* e ácido úrico

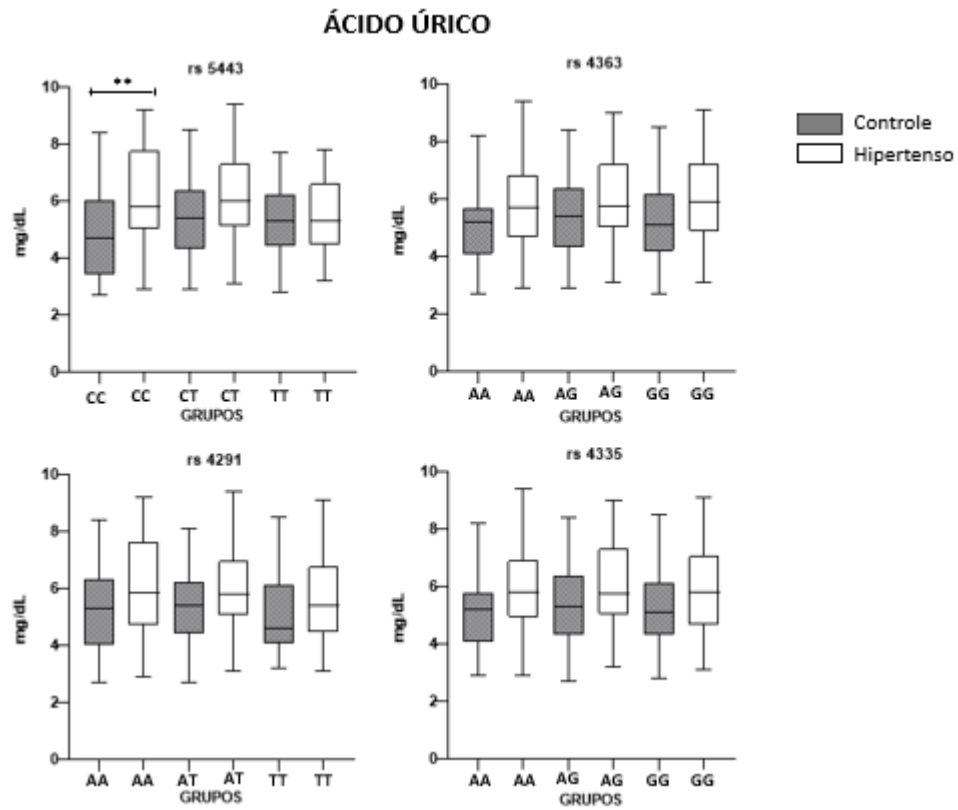


Figura 22: Influência dos genótipos de cada SNP nos níveis de ácido úrico. Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

7 DISCUSSÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial que está frequentemente associada à distúrbios metabólicos como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* (MALACHIAS *et al.*, 2017). Um dos maiores desafios está em aprimorar o diagnóstico e o tratamento, que pode incluir a avaliação da genética de familiares hipertensos, possibilitando tratamento precoce e reduzindo a morbidade e mortalidade.

Alguns fatores podem propiciar o desenvolvimento da HA, como a idade. Nossos resultados mostraram que pacientes acima de 40 anos possuem risco aumentado de serem hipertensos. Resultados semelhantes foram encontrados em populações internacionais, que mostraram aumento da HA nas faixas de 55-60 anos e 65-70 anos (SINGH *et al.*, 2015). Além disso, Menni e colaboradores (2013) relataram o aumento da prevalência da HA em populações do Reino Unido acima de 51 anos e Chen e colaboradores (2018) encontraram um risco de 2,36 vezes maior de pessoas acima de 51 anos possuírem HA em relação a pessoas normotensas na população de Taiwan. Adicionalmente, um estudo realizado com a população brasileira mostrou que indivíduos com 60 anos ou mais tem mais chance de serem hipertensos do que em outras faixas etárias (FEITOSA *et al.*, 2020). Esses resultados podem ser explicados por modificações fisiológicas durante o processo de envelhecimento, que ocasiona maior enrijecimento dos vasos sanguíneos, gerando maior resistência vascular periférica e aumento da pressão arterial (MENNI *et al.*, 2013).

Outro fator importante já associado com a pressão arterial foi o sexo. Em faixas etárias mais jovens, geralmente encontramos maiores níveis de pressão arterial no sexo masculino. Em contrapartida, à medida que a idade aumenta, a pressão arterial é maior em mulheres (aproximadamente 60 anos) e, conseqüentemente, a prevalência da HA aumenta nesse grupo (MENNI *et al.*, 2013; WHELTON *et al.*, 2018). Essas diferenças podem ser explicadas pela diminuição dos níveis do estrogênio no período do climatério, que pode gerar vasoespasmos, ocasionando aumento do tônus vascular, diminuição do fluxo sanguíneo tecidual e elevação da pressão arterial (KAPOOR *et al.*, 2021). Apesar disso, Martínez-Rodríguez e colaboradores (2013) e Malta e colaboradores (2018) não mostraram diferenças significativas entre os sexos e hipertensão nas populações estudadas. Essa associação também não foi observada em nosso estudo, mas, nesse caso, em ambos os grupos, o número de homens e mulheres foram os mesmos (45,5% e 55,5% respectivamente).

Alguns autores também mostraram relação entre a etnia e a hipertensão arterial, mostrando que negros apresentam uma tendência maior a ter pressão alterada em relação aos brancos, amarelos e pardos. Os prováveis fatores seriam as piores condições de vida, menor acesso aos serviços de saúde e a predisposição genética devido ao defeito hereditário na captação dos íons sódio e cálcio e no transporte renal (MALTA *et al.*, 2016). Entretanto, essa associação não foi observada em nosso estudo, muito provavelmente porque, especialmente na cidade de Ouro Preto (MG), a frequência de pessoas autodeclaradas pretas chega a 72% (IBGE, 2018). Logo, a chance de encontrarmos diferentes etnias no grupo controle é menor. Além disso, é importante levar em consideração que a população brasileira é miscigenada, dificultando análises isoladas das etnias.

Outro fator importante é o acesso à informação. No presente trabalho encontramos que pessoas hipertensas possuem menores níveis de escolaridade em relação aos normotensos. De forma semelhante, um estudo realizado com adultos residentes nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal mostrou forte correlação entre o baixo nível de escolaridade e o desenvolvimento da HA (MALTA *et al.*, 2016). Outro trabalho realizado no sul do Brasil por Nishida e colaboradores (2020) encontrou que a hipertensão foi mais frequente em pessoas com baixa escolaridade do que pessoas mais bem instruídas. É importante destacar que quem possui maior nível de instrução, possui uma postura mais crítica e compreende melhor a doença, a terapia implementada, os fatores de risco existentes, além de terem mais acesso aos serviços de saúde, a alimentos mais saudáveis e serem expostos a ambientes mais favoráveis no sentido psicossocial, econômico e físico (LENG *et al.*, 2015; NISHIDA *et al.*, 2020).

Diante dessa falta de suporte educacional, surgem problemas socioeconômicos importantes. No presente estudo, pessoas que ganham entre 1 e 3 salários-mínimos apresentam mais chances de serem hipertensos do que quem ganha mais de 3 salários. De forma semelhante, Mills e colaboradores (2016) relataram um aumento da HA em países de média e baixa renda (1,04 bilhões de pessoas) em relação aos países de alta renda (349 milhões de pessoas). Ainda, houve um aumento geral do risco de hipertensão associada à renda em países de baixa renda (OR 1,19) (LENG *et al.*, 2015) e uma diminuição estimada da PA em países de alta renda em relação aos de baixa e média renda (ZHOU *et al.*, 2017). Pessoas de baixa renda são mais propícias a desenvolver a HA, uma vez que possuem dificuldade no acesso à saúde, medicamentos, alimentos de boa qualidade e estilo de vida mais saudável (MILLS *et al.*, 2016).

Mesmo existindo situações que favorecem a HA e que são difíceis de controlar, há fatores de risco modificáveis, como alguns hábitos de vida. O tabagismo é uma prática que

aumenta a PA e a frequência cardíaca, uma vez que a nicotina presente no cigarro age como agonista adrenérgico, liberando algumas catecolaminas (norepinefrina, vasopressinas e dopamina). Além disso, aumenta o risco de mortalidade devido ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CAREY *et al.*, 2018; ARNETT *et al.*, 2019). No presente trabalho, verificamos uma correlação entre não fumantes e ex-fumantes, mostrando que ex-fumantes possuem quase 5 vezes mais chances de serem hipertensos do que os não fumantes. Os mesmos resultados foram encontrados quando alguns autores avaliaram as 26 capitais do Brasil e o Distrito Federal e observaram associação entre ser ex-fumante e ser hipertenso (MALTA *et al.*, 2017). Da mesma forma, um estudo realizado na Turquia mostrou que ex-fumantes também possuíram maior relação com a HA e maior PA do que indivíduos fumantes (GUMUS *et al.*, 2013). É importante destacar que pessoas que deixam de fumar passam por um processo de ganho de peso devido à abstinência e ansiedade que surge em decorrência do vício e isso contribui para o surgimento da HA. Somando-se a isso, dados do VIGITEL (2020) mostraram que houve uma diminuição considerável do tabagismo ao longo dos anos (de 15,7% para 9,5% entre 2006 e 2020), aumentando o grupo de ex-fumantes na população brasileira. Com isso, inferimos que o fato de não termos encontrado resultados significativos condizentes com a literatura entre o grupo de não fumantes e fumantes pode ser pelo crescimento da população de ex-fumantes que vem acontecendo e não que ser fumante seja um fator protetor frente à população ex-fumante, haja vista que na literatura a correlação entre tabagismo, seja ele atual ou não, e a HA é bem documentada.

Outro fator modificável é o hábito alcoólico. Apesar do álcool ser cardioprotetor em pequenas doses (até dois *drinks*), o etanol e seus metabólitos atuam prejudicando os cardiomiócitos, gerando arritmia quando ocorre a ingestão crônica de grandes volumes de qualquer bebida alcoólica (DAY; RUDD, 2019). Uma diminuição no consumo dessas bebidas pode reduzir a PA de forma dose-dependente. Essa queda é mais eficaz quando o indivíduo que consome altas quantidades passa a beber quantidades equivalentes a dois drinks ou menos por dia (ROERECKE *et al.*, 2017). Os resultados desse trabalho não mostraram correlação entre o consumo de álcool e hipertensão, o que pode ser explicado pelo fato de que os pacientes possuem em média 60 anos e nessa faixa etária geralmente não encontramos indivíduos que ingerem álcool exacerbadamente dado que a grande maioria consome bebida alcoólica na frequência de, no máximo, 2 vezes por mês em ambos os grupos, não sendo suficiente para interferir na PA. Malta e colaboradores (2016), Day e Rudd (2019) e Higashiyama e colaboradores (2013) também não observaram associação entre o consumo de álcool e HA.

Analisando outro hábito, o sedentarismo aparece sendo um colaborador ao desenvolvimento da HA. A prática de atividade física regular, pelo menos 150 minutos por semana, é um fator protetor na prevenção dessa doença (CORNELISSEN; SMART, 2013). Exercícios aeróbico, de resistência dinâmica e isometria contribuem para a diminuição da PA, uma vez que auxiliam na redução do débito cardíaco, da atividade do sistema nervoso simpático, atenuação do SRAA, melhora a resistência à insulina, reestabelece a função endotelial e diminui a resistência vascular periférica total (CAREY *et al.*, 2018). Apesar da prática de atividade física ser altamente favorável ao controle da PA, diferenças significativas entre o sedentarismo e a HA não foram encontradas e tanto normotensos como hipertensos não se mostraram ativos. O fato de classificarmos como sedentários os pacientes, que no momento da coleta, não estavam praticando nenhuma atividade física pode ter influenciado os resultados. Esse sedentarismo pode ter sido ocasionado pela pandemia da COVID-19, que prejudicou a prática dessas atividades, uma vez que as pessoas foram obrigadas a fazer o isolamento social domiciliar. Além disso, a adesão à prática de atividades físicas regulares é menor à medida que os indivíduos envelhecem (FREIRE *et al.*, 2020). Resultado semelhante foi observado por Freire e colaboradores (2020) que relataram uma correlação inversa entre a idade dos participantes (60 anos) e a frequência da realização dos exercícios físicos.

A principal consequência da falta de atividade física é o surgimento de um desequilíbrio metabólico, favorecendo o surgimento do sobrepeso/obesidade. Pessoas que possuem o IMC acima de 30 kg/m² são consideradas obesas. O aumento da PA em indivíduos obesos pode ser devido ao aumento do volume do líquido extracelular, aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos e o retorno venoso, elevando o débito cardíaco (HALL *et al.*, 2015). Em pessoas obesas, o fluxo sanguíneo é maior para suprir a necessidade do tecido adiposo extra, além de vários outros órgãos que hipertrofiam em resposta ao trabalho excessivo para suprir as demandas metabólicas, ao mesmo tempo em que consome o oxigênio tecidual (CAREY *et al.*, 2018). O excesso de gordura favorece a síntese de citocinas, EROs e geram inflamação. Esse processo contribui para o desenvolvimento de uma disfunção endotelial, enrijecendo a vasculatura, podendo desencadear aterosclerose e HA (LYON;LAW; HSUEH, 2003). Esses achados foram corroborados por nosso estudo, que mostrou associação entre a obesidade e a HA. Malta e colaboradores (2017), Hall e colaboradores (2015), Chen e colaboradores e Freire e colaboradores (2020) também já haviam descritos associação entre obesidade e aumento da PA.

Outro parâmetro que fornece informações adicionais sobre o IMC é a obesidade abdominal, verificada através da medição da circunferência de cintura (cm). Ela é responsável

pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio, processos pró-inflamatórios, diabetes *mellitus*, elevação da atividade simpática e aumento da reabsorção de sódio, desencadeando aumento da PA (SILVA *et al.*, 2020). Entretanto, no presente estudo, associação entre a circunferência de cintura e a presença da HA não foi observada. Isso pode ser explicado pelo fato do sedentarismo, sexo e idade serem homogêneos na população estudada.

Como os parâmetros socioeconômicos e os hábitos de vida, alterações bioquímicas também influenciam direta ou indiretamente na saúde da população. Para avaliar quais condições podem estar alteradas no processo hipertensivo, as análises do perfil lipídico, renal, dosagens da glicemia e do ácido úrico foram realizadas nos grupos hipertensos e normotensos.

A dislipidemia é um distúrbio do metabolismo das lipoproteínas em que encontramos concentrações elevadas de triglicerídeos e colesterol total no organismo. A presença de níveis aumentados de lipoproteínas desencadeia uma resposta inflamatória no endotélio transformando-as em LDL-colesterol. O LDL-colesterol sofre oxidação contribuindo para a elevação de radicais livres que irão gerar inflamação, remodelamento vascular, apoptose e proliferação celular desregulada (TRAN *et al.*, 2020). Como consequência, essa disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da túnica íntima dos vasos às lipoproteínas plasmáticas, contribuindo para a retenção dessas moléculas no espaço subendotelial (WANG *et al.*, 2016). Além disso, observa-se o aumento da rigidez das artérias favorecendo elevação da PA (ZOMER *et al.*, 2016). Fazem parte desse processo os triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL colesterol e VLDL.

No processo hipertensivo, triglicérides, colesterol total, LDL-colesterol, não-HDL colesterol e o VLDL geralmente encontram-se elevados e o HDL-colesterol apresenta-se diminuído. No presente trabalho, níveis elevados de triglicérides e VLDL foram observados para o GH e níveis elevados de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e não-HDL colesterol foram observados para o GC. Sarwar e colaboradores (2014) e Chen e colaboradores (2018) encontraram níveis elevados de triglicérides, LDL-colesterol e colesterol total em pessoas hipertensas em relação às normotensas e HDL-colesterol aumentado em normotensos em relação ao grupo hipertenso. Esses resultados também foram encontrados por Choudhury e colaboradores (2014). Em outros estudos, foram demonstrados níveis aumentados de triglicérides, colesterol total, LDL-colesterol e VLDL nos pacientes hipertensos em relação aos normotensos e concentrações maiores de HDL-colesterol no grupo normotenso em relação ao hipertenso (KANWAR *et al.*, 2014; NAYAK *et al.*, 2016; PAYADALA *et al.*, 2017). Em

relação aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol que foram encontrados maiores no GC no nosso estudo, há de se ressaltar que cerca de 80% da população hipertensa faz uso de algum medicamento hipolipemiante, como sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, que agem diminuindo as concentrações séricas de colesterol total e LDL-colesterol. Além disso, as pessoas do GC começaram a apresentar hipercolesterolemia a partir dos 55 anos de idade, bem diferente do GH, que apresentou a partir dos 74 anos. Com essa análise, pode-se inferir que a população normotensa pode ter alguma doença genética associada à dislipidemia, já que a hipercolesterolemia se manifesta mais cedo, e não necessariamente com a hipertensão. Somando-se a isso, os pacientes hipertensos fazem um acompanhamento médico periodicamente e com isso, são mais rigorosos e cuidadosos com a saúde.

Em relação à função renal, é importante destacar que a HA e a doença renal possuem uma relação bidirecional. Na HA, o SRAA está ativo e ocorre a hiperativação do sistema simpático, desencadeando vasoconstrição eferente. Essa vasoconstrição aumenta a pressão glomerular, gera diminuição na excreção de sódio, favorece a rigidez arterial e diminui a liberação de óxido nítrico, comprometendo a função renal (HAMRAHIAN, 2017). Com a desregulação renal, substâncias que são normalmente excretadas passam a ficar acumuladas na circulação, como é o caso da ureia, creatinina, sódio e potássio. No presente estudo, valores de ureia, creatinina e sódio foram encontrados elevados no grupo hipertenso em relação ao grupo controle, corroborando os achados de Teixeira e colaboradores (2016). Além disso, Chen e colaboradores (2018) observaram concentrações elevadas de sódio na população hipertensa.

No presente estudo, níveis aumentados de glicose foram observados em pacientes hipertensos. Resultados semelhantes foram encontrados por Qiu e colaboradores (2015), Malta e colaboradores (2016), Mancia e colaboradores (2017), Sousa e colaboradores (2018) e Chen e colaboradores (2018). O aumento dos níveis de glicose desencadeada pela resistência à insulina leva a uma disfunção endotelial da artéria. Essa disfunção causa diminuição da síntese de óxido nítrico (vasodilatador) favorecendo a elevação da PA. Ao mesmo tempo, o endotélio produz endotelina (vasoconstritor) e como a síntese de óxido nítrico está comprometida, ações vasoconstritoras se sobressaem. Além disso, a resistência à insulina aumenta a retenção de sal e água, leva a hipertrofia do tecido muscular, além do aumento da atividade simpática, aumentando o volume sanguíneo (QIU *et al.*, 2015).

A hiperinsulinemia desencadeada pela resistência à insulina pode aumentar a reabsorção de ácido úrico e este pode atuar diretamente no desenvolvimento da HA através da ativação do SRAA e diminuição da síntese de óxido nítrico, além de causar disfunção das células endoteliais

e do músculo liso vascular. Além disso, a hiperuricemia é responsável por sintetizar vários mediadores pró-inflamatórios (interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α) favorecendo o surgimento da HA (SOLETSKY; FEIG, 2012). Os resultados desse trabalho mostraram níveis elevados de ácido úrico em pacientes hipertensos, corroborando os achados de Liu e colaboradores (2016), Cao e colaboradores (2019) e Zhu e colaboradores (2020).

Como fatores genéticos também influenciam a HA, as frequências dos genótipos de *GNB3* (rs5443) e da *ECA* (rs4363, rs4291 e rs4335) e dos seus alelos (1 e 2) foram estudadas. Os resultados mostraram que não há influência desses genótipos ou desses alelos na hipertensão arterial na população estudada. Entretanto, resultados diferentes e conflitantes já foram encontrados na literatura. Para o SNP rs5443, os genótipos CT na população portuguesa (SOUSA *et al.*, 2018b) e TT na população portuguesa e de Taiwan (SOUSA *et al.*, 2018a; CHEN *et al.*, 2018) foram relacionados ao aumento do risco de HA. Em relação aos alelos 1 e 2, o alelo T na população caucasiana e chinesa foi associado à HA (ZENG *et al.*, 2013). Para o SNP rs4363, o genótipo GG prevalente na população de Massachusetts foi associado a maior risco de desenvolver infarto agudo do miocárdio através do aumento da PA; na população mexicana o mesmo genótipo foi associado à HA (KULMINSKI *et al.*, 2010; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013). O alelo G teve maior influência no desenvolvimento da HA na população africana e mexicana (ZHU *et al.*, 2001; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013). Na população mestiça mexicana, o alelo A teve maior correlação com o desenvolvimento da HA (MARTÍNEZ-RÍOS *et al.*, 2014). Para o SNP rs4291, há relato na literatura de que o genótipo AT aumentou a hipertrofia cardíaca através da elevação da PA (BAHRAMALI *et al.*, 2017) e o genótipo TT foi relacionado ao aumento da HA em indígenas australianos (GRIMSON *et al.*, 2016). Além disso, o alelo T também foi associado a níveis elevados de PA em indivíduos mexicanos e iranianos, australianos não indígenas, tailandeses, europeus e asiáticos (ANHUNSRI *et al.*, 2009; BRUGTS *et al.*, 2011; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013; BAHRAMALI *et al.*, 2017; GRIMSON *et al.*, 2016). O alelo A, por sua vez, mostrou aumentar os níveis séricos da ECA (WELTMORE *et al.*, 2006). Para o SNP rs4335, o genótipo GG e o alelo G estavam associados ao risco de HA na população americana e mexicana (AGGARWAL *et al.*, 2015; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013). Na população mestiça mexicana, foi encontrado que o alelo A estava associado ao desenvolvimento de HA (MARTÍNEZ-RÍOS *et al.*, 2014). Dessa maneira, pode-se perceber que ainda não há um consenso na literatura a respeito da influência de *GNB3* (rs5443) e *ECA* (rs4363, rs4291 e rs4335) na hipertensão arterial.

Quanto à influência dos genótipos nas dosagens bioquímicas da população do estudo, tanto o genótipo CC quanto o TT do SNP rs5443 estavam associados a níveis aumentados de triglicérides em pacientes hipertensos. Resultados semelhantes foram encontrados na população saudita em que o genótipo TT esteve ligado ao aumento dos níveis de triglicérides, seguido do genótipo CC (MONSELHY *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2016). Além disso, o genótipo AG do SNP rs4363 influenciou os níveis de triglicérides em pacientes hipertensos. Kulminski e colaboradores (2010) relataram que o genótipo AG aumentou o risco de infarto do miocárdio através do aumento das concentrações de triglicérides. Adicionalmente, o SNP rs4335, genótipo AG, também influenciou as concentrações de triglicérides no grupo hipertenso, entretanto, não há dados na literatura que abordassem a influência desse SNP rs4335 nas concentrações de triglicérides. O SNP rs4291 não influenciou os níveis de triglicérides, corroborando os achados de Bahramali e colaboradores (2017). É importante ressaltar que no grupo hipertenso, mesmo que não haja influência de alguns SNPs, os participantes possuem uma tendência a ter valores mais elevados de triglicérides em relação aos normotensos.

Analisando as concentrações de colesterol total em relação ao SNP rs5443, o genótipo CT esteve ligado a níveis mais altos em indivíduos normotensos. Hsiao e colaboradores (2013) encontraram influência do genótipo CC em pacientes não obesos sobre as concentrações de colesterol total. Entretanto, Rydén e colaboradores (2002) não encontraram nenhuma associação. Além disso, o genótipo AG do SNP rs4363 influenciou os níveis de colesterol total no grupo controle. Martínez-Rodríguez e colaboradores (2013) não encontraram essa associação. Adicionalmente, o genótipo AA do SNP rs4335 influenciou os níveis de colesterol total em pacientes normotensos, mas não há dados na literatura para essa comparação. O SNP rs4291 não influenciou os níveis de colesterol total entre os grupos, corroborando os achados de Martínez-Rodríguez e colaboradores (2013).

Em relação à dosagem de HDL-colesterol, os genótipos CT e TT do SNP rs5443 influenciaram o aumento das concentrações dessa lipoproteína em pacientes normotensos. Monselhy e colaboradores (2017) encontraram associação entre o genótipo TT e a elevação da concentração de HDL-colesterol. Entretanto, Rydén e colaboradores (2002) não encontraram essa associação. O genótipo AG do SNP rs4363 influenciou os níveis de HDL-colesterol no GC. Normotensos que tem o genótipo AG possuem níveis mais altos de HDL-colesterol do que pessoas hipertensas com o mesmo genótipo. Kulminski e colaboradores (2010) relataram que o genótipo AG aumentou o risco de desenvolver HA. Adicionalmente, o genótipo AA do SNP rs4291 influenciou os níveis de HDL-colesterol no GC. Martínez-Rodríguez e colaboradores

(2013) e Bahramali e colaboradores (2017) não encontraram associação. Também, os genótipos AA e AG do SNP rs4335 influenciaram nas concentrações de HDL-colesterol no grupo controle. Martínez-Rodríguez e colaboradores (2013) não encontraram resultados significativos entre os grupos. Apesar de alguns valores não terem dado significativos, o GC apresenta uma tendência a ter valores de HDL-colesterol mais elevados que o GH.

Na dosagem do LDL-colesterol, o genótipo CT do SNP rs5443 esteve associado a níveis elevados de LDL-colesterol no GC. Moselhy e colaboradores (2017) observaram que o genótipo TT apresentou essa relação. Além disso, o SNP rs4363 não influenciou nos níveis de LDL-colesterol. Martínez-Rodríguez e colaboradores (2013) também não observaram influências dos genótipos do SNP rs4363 na elevação da concentração de LDL-colesterol. Adicionalmente, o genótipo AA dos SNPs rs4291 influenciaram significativamente os níveis de LDL-colesterol no GC. Bahramali e colaboradores (2017) e Martínez-Rodríguez (2013) não observaram influência dos genótipos de ambos os SNPs sobre as concentrações de LDL-colesterol. Independentemente de ter tido diferenças significativas entre o GC e o GH, observamos uma tendência do GC em possuir valores de LDL-colesterol maiores em relação ao GH, o que, como já discutido, pode estar relacionado à medicação que os participantes relataram fazer uso.

Em relação ao não-HDL, nenhuma influência dos SNPs rs5443, rs4363, rs4291 e rs4335 foi observada. Também não foram encontrados dados na literatura sobre esses genótipos e suas influências sobre o colesterol não-HDL.

Os genótipos TT do SNP rs5443, AG do SNP rs4363, AA do SNP rs4291 e AG do SNP rs4335 estiveram associados a concentrações elevadas de VLDL no GH. De fato, o GH apresenta tendência a ter valores mais elevados de VLDL comparado ao GC. Entretanto, não foram encontrados dados na literatura sobre esses genótipos e suas influências sobre o VLDL. Além disso, os genótipos TT do SNP rs5443, AG do SNP rs4363 e o AG do SNP rs4335, semelhante para o encontrado no VLDL, influenciaram as concentrações de triglicérides no GH, como relatado acima. Esse resultado é esperado levando em consideração que níveis elevados de VLDL estão associados a níveis elevados de triglicérides.

A análise em conjunto dos dados de perfil lipídico e polimorfismos sugere que o polimorfismo rs5443 do *GNB3*, localizado na região codificadora do gene, resulta em uma proteína funcional que influencia na lipólise induzida por catecolaminas, elevando o perfil lipídico na corrente sanguínea. Os polimorfismos dos SNPs rs4363 e rs4335, localizados em

regiões intrônicas, e SNP rs4291, localizado na região promotora, podem ter modificado o sítio de interação com o DNA, levando ao aumento da expressão do gene e das proteínas ECA e Ang I, que está relacionada à regulação do próprio adipócito e da lipólise (KARLSSON *et al.*, 2011).

Para a função renal, o genótipo CT do SNP rs5443, AA do SNP rs4335 e o genótipo AA do SNP rs4363 influenciou os níveis de ureia no GH. Entretanto, não há dados na literatura para essa comparação. Adicionalmente, o genótipo AT do SNP rs4291 esteve associado a níveis elevados de ureia no grupo controle, corroborando os achados de Oliveira e colaboradores (2016).

Na dosagem de creatinina, não houve associação dos genótipos dos SNPs rs5443, rs4363 e rs4335 e níveis aumentados em ambos os grupos. Também não há dados na literatura para comparação. Para o SNP rs4291 também não houve associação, corroborando os achados de Bahramalin e colaboradores (2017). Entretanto, alguns autores mostraram que o genótipo AT influenciou os níveis de creatinina (OLIVEIRA *et al.*, 2016). Apesar disso, os resultados do presente estudo mostraram que o GH apresentou tendência a ter valores de creatinina mais elevados que o GC.

Ainda na função renal, os SNPs rs5443, rs4363, rs4291 e rs4335 não tiveram influência sobre as concentrações de sódio nos GC e GH. Chen e colaboradores (2018), estudando o SNPs rs5443, também não encontraram associação entre os genótipos CC, CT e TT sobre os níveis de sódio entre hipertensos e normotensos. Apesar de não termos encontrado influência dos genótipos dos SNPs em relação aos níveis de sódio, o GC possui tendência a ter níveis mais elevados desse íon do que o GH.

Os genótipos dos SNPs rs5443, rs4363, rs4291 e rs4363 não influenciaram os níveis de potássio em ambos os grupos. Não há dados na literatura para essas comparações. Entretanto, apesar de não significativo, o GC possui tendência a ter níveis mais elevados de potássio que o GH.

Para a função renal, os polimorfismos dos SNPs rs4363, rs4291 e rs4335 podem ter influenciado a ligação de fatores de transcrição, promovendo aumento da expressão do gene da ECA e desencadeando aumento da Ang II. Esse aumento de Ang II pode levar à glomerulopatia, devido ao aumento da pressão intraglomerular, afetando a função renal e elevando as concentrações séricas de ureia (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Em relação à dosagem de glicemia, o genótipo TT do SNP rs5443 influenciou os níveis de glicose no GH, corroborando os achados de Monselhy e colaboradores (2017) e Chen e

colaboradores (2018). Entretanto, Rydém e colaboradores (2002) e Hsiao e colaboradores (2013) não encontraram essa associação. Em relação aos genótipos AA e AG do SNP rs4363, ambos influenciaram as concentrações de glicose no GH. Adicionalmente, os genótipos AA e AT do SNP rs4291 e AA e AG do SNP rs4335 estiveram associados a níveis aumentados de glicose nos participantes do GH. Irvin e colaboradores (2010) também encontraram associação entre o genótipo TT do SNP rs4291 e os níveis de glicose em pacientes hipertensos.

Esses resultados sugerem que o polimorfismo do SNP rs5443 pode ter influenciado a expressão da proteína G, que, por sua vez, interferiu nos níveis de glicose através do metabolismo de lipídeos. Os polimorfismos dos SNPs rs4363, rs4291 e rs4335 estão associados ao aumento da ECA e conseqüentemente da Ang II, promovendo alterações no metabolismo da glicose através dos receptores AT2 e AT1, este último estimula a NADPH oxidase que está elevada em estados hiperglicêmicos (IRVIN *et al.*, 2010).

Em relação ao ácido úrico, o genótipo CC do SNP rs5443 esteve relacionado à níveis aumentados no GH. Chen e colaboradores (2018) não encontraram essa associação. Os demais genótipos dos SNPs rs4363, rs4291 e rs4335 não influenciaram as concentrações de ácido úrico em ambos os grupos. Também não há dados na literatura para essas comparações. De qualquer maneira, há tendência do GH ter valores de ácido úrico mais elevados do que o GC.

Apesar de não ter um mecanismo comprovado para explicar a influência de determinados genes e o aumento do ácido úrico, o polimorfismo do SNP rs5443 está associado ao aumento da proteína G, o que desencadeia reabsorção de sódio intensa, favorecendo a HA. Devido ao comprometimento endotelial/renal causado pela HA, acredita-se que exista uma deficiência na excreção de ácido úrico, aumentando sua concentração plasmática.

CONCLUSÃO

A HA na população estudada esteve associada a fatores de risco relacionados à condição socioeconômica e hábitos de vida, além da alteração de parâmetros bioquímicos. Apesar dos polimorfismos estudados não estarem associados à HA propriamente dita, eles estão relacionados à sua etiopatogenia, haja vista sua correlação com a dislipidemia e elevação da glicemia, mostrando a importância de se avaliar geneticamente indivíduos de familiares com HA, a fim de prevenir as causas e consequências dessa doença.

Tabela 7 - Influência dos genótipos dos SNPs da *ECA* e *GNB3* nas dosagens bioquímicas

Resultados Bioquímicos	rs5443			rs4363			rs4291			rs4335		
	CC	CT	TT	AA	AG	GG	AA	AT	TT	AA	AG	GG
Triglicérides	X		X		X							X
Colesterol Total		X			X					X		
HDL-colesterol		X	X		X		X			X	X	
LDL-colesterol		X					X			X		
Não-HDL												
VLDL			X		X		X					X
Ureia		X		X				X		X		
Creatinina												
Sódio												
Potássio												
Glicose			X	X	X		X	X		X	X	
Ácido úrico	X											

Fonte: dados compilados pelo autor (2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, Parul; AGARWAL, Nutan; DAS, Nibhriti; DALAL, Krishna. **Association of polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene with gestational diabetes mellitus in Indian women.** International Journal Of Applied And Basic Medical Research, India, v. 6, n. 1, p. 31-37, 06 jun. 2015.

ALBERT, Paul R. **What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality.** J Psychiatry Neurosci, Otawwa, v. 6, n. 36, p. 363-365, out. 2011.

ANGUNSRI, Rudee; SRITHARATHIKHUN, Thapanut; SUTTIRAT, Sarawut; TENCOMNAO, Tewin. **Association of angiotensin-converting enzyme gene promoter single nucleotide polymorphisms and haplotype with major depression in a northeastern Thai population.** Journal Of The Reninangiotensinaldosterone System, Singapore, v. 10, n. 3, p. 181-184, 05 jul. 2009.

APPEL LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. **Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association.** Hypertension. 2006;47(2):296-308.

ARAKAWA K. **Antihypertensive mechanism of exercise.** J Hypertens 1993;11:223–9.
World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2011 [citado em 04 jan. 2022].

BAHRAMALI, Ehsan; FIROUZABADI, Negar; RAJABIA, Mona; MANAF, Alireza; ZARGHAMI, Mehrdad; MOUSAVID, Seyyed Mohammad; JAMSHIDI, Javad. **Association of renin–angiotensin–aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case–control study.** Taylor And Francis, Iran, v. 4, n. 3, p. 1-7, 02 maio 2017.

BALASUBRAMANIANA, S.P. et al. **Candidate gene polymorphisms in solid cancers.** Ejsso The Journal Of Cancer Surgery. Reino Unido, p. 593-601. 20 maio 2005.

BARROSO WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Vitorino PVO, Brandão AA, et al **Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of Tele MRPA.** Arq Bras Cardiol .2019;113(5):970-5.

BARROSO WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.** Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658.

BEEVERS G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: **The pathophysiology of hypertension.** BMJ. 2001;322:912–6.

BLIZIOTIS IA, Destounis A, Stergiou GS. **Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis.** J Hypertens. 2012;30(7):1289–99.

Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SVS/CGIAE - **Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM**. [Acesso em 04 de jan 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def/2017-CID10-CapitulosI00-I99>; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptuf.def>.

BRUGTS, Jasper J; ISAACS, Aaron; MAAT, Moniek Pm de; BOERSMA, Eric; VAN DUIJN, Cock M; AKKERHUIS, K Martijn; UITTERLINDEN, Andre G; WITTEMAN, Jacqueline Cm; CAMBIEN, Francois; CECONI, Claudio. **A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals**. *Journal Of Hypertension*, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 509-519, 22 mar. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0b013e328341d117>.

CAO, Zhi; CHENG, Yangyang; LI, Shu; YANG, Hongxi; SUN, Li; GAO, Ying; YU, Pei; LI, Weidong; WANG, Yaogang. **Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: a population-based cohort study**. *Journal Of Translational Medicine, China*, v. 202, n. 17, p. 1-10, 19 jul. 2019.

CHEN, Mei-Ling; HUANG, Tzu-Pi; CHEN, Tai-Wei; CHAN, Hsin-Hua; HWANG, Bing-Fang. Interactions of Genes and Sodium Intake on the Development of Hypertension: A Cohort-Based Case-Control Study. **Environmetal Research And Public Health**, Taiwan, v. 10, n. 15, p. 1-10, 30 maio 2018.

CHOUHDURY, Kamrun Nahar; MAINUDDIN, Akm; WAHIDUZZAMAN, Mohammad; ISLAM, Sheikh Mohammed Shariful. Serum lipid profile and its association with hypertension in Bangladesh. **Vascular Health And Risk Management**, Germany, v. 1, n. 10, p. 327-332, 30 jun. 2014.

CORNELISSEN, Veronique A.; SMART, Neil A.. **Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis**. **Journal Of The American Heart Association**. Dallas, p. 1-39. 29 jun. 2014.

CORREA, Rafaela Rodrigues; CLIMACO, Ravanna Alves Pereira; MACEDO, Kecya Patricia Costa; BISPO, Daniel da Cruz; CARVALHO, Felipe da Silva; OLIVEIRA, Evaldo Hipolito de; LEITÃO, Joseana Martins Soares de Rodrigues. **HIPERTENSÃO ARTERIAL NA ETNIA NEGRA: UMA REVISÃO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA**. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjsr**, Teresina, v. 27, n. 1, p. 157-159, 16 abr. 2019.

DANSER AH. prorenin: black into the arena. *hypertension* 2006;47:824-6
Taubman MB. Angiotensin II . **A vasoactive hormone with everincreasing biological roles**. *Circ Research* 2003;92:9-11.

DAY, Ed; RUDD, James H. F.. Alcohol use disorders and the heart. **Society For The Study Of Addiction**, Uk, v. 3, n. 8, p. 1-9, 29 maio 2019.

DOWNES GB, Gautam N. 1999. **The G protein subunit gene families**. *Genomics* 62:544–52.

ETTEHAD D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. **Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet.* 2016; 387(10022):957–67.

FEITOSSA ADM, Mota-Gomes MA, Barroso WS, Miranda RD, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. **Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study.** *J Hypertens.* 2020;38(4):663-670.

FREIRE RS, Reis VMCP, Brito AB, Brito MFSF, Pinho L, Silva RRV, et al. **Analysis of the interrelationships between factors influencing blood pressure in adults.** *Rev Saude Publica.* 2020;54:147.

FRYER RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, Ballaron SJ, Cox BF, Trevillyan JM, Reinhart GA, et al. (2008) **Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema.** *Br J Pharmacol* 153:947–955.

GABORIEAU V, Delarche N, Gosse P. **Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage.** *J Hypertens.* 2008;26(10):1919–27.

GENNARI-Moser C, Khankin EV, Escher G, Burkhard F, Frey BM, Karumanchi SA, Frey FJ, Mohaupt MG. **Vascular endothelial Growth factor-A and aldosterone: relevance to normal pregnancy and preeclampsia.** *Hypertension.* 2013;61:1111–1117. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00575.

GRIMSON, Steven; COX, Amanda J.; PRINGLE, Kirsty G.; BURNS, Christine; LUMBERS, Eugenie R.; BLACKWELL, C. Caroline; SCOTT, Rodney J.. The prevalence of unique SNPs in the renin-angiotensin system highlights the need for pharmacogenetics in Indigenous Australians. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, Australia, v. 2, n. 43, p. 157-160, 01 jan. 2016.

GUMUS, Aziz; KAYHAN, Servet; CINARKA, Halit; SAHIN, Unal. The Effect of Cigarette Smoking on Blood Pressure and Hypertension. **Advances In Bioscience & Clinical Medicine**, Turkey, v. 2, n. 1, p. 8-15, 14 maio 2013.

HALL JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. **Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms.** *Circ Res* 2015;116:991–1006.

HAMRAHIAN, Seyed Mehrdad. **Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease.** Springer, Usa, v. 5, n. 5, p. 5-7, 11 set. 2017.

HAVRANEK EP, Mujahid MS, Barr DA, et al., for the American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, and Stroke Council. **Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2015; 132:873–98.

HEGELE, Robert A. et al. **G Protein β_3 Subunit Gene Variant and Blood Pressure Variation in Canadian Oji-Cree**. American Heart Association, Inc, Canada, v. 2, n. 32, p. 688-692, 6 maio 1998.

HIGASHIYAMA, Aya; OKAMURA, Tomonori; WATANABE, Makoto; KOKUBO, Yoshihiro; WAKABAYASHI, Ichiro; OKAYAMA, Akira; MIYAMOTO, Yoshihiro. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. **Hypertension Research**, Japão, v. 8, n. 36, p. 58-64, 30 ago. 2013.

HSIAO, Tun-Jen; HWANG, Yuchi; LIU, Can-Hong; CHANG, Hua-Mei; LIN, Eugene. **Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population**. Genes Nutr, Taiwan, v. 1, n. 3, p. 137-144, 12.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Continua 2018**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agenciasala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/24857-pnad-continua-2018-educacaoavanca-no-pais-mas-desigualdades-raciais-e-por-regiao-persistem> . Acesso em: 26 jan. 2022.

IRVIN, Marguerite; LYNCH, Amy; KABAGAMBE, Edmond; TIWARI, Hemant; BARZILAY, Joshu; ECKFELDT, John; BOERWINKLE, Eric; DAVIS, Barry; FORD, Charles; ARNETT, Donna. **Pharmacogenetic Association of Hypertension Candidate Genes with Fasting Glucose in the GenHAT Study**. J Hypertens, Atlanta, v. 10, n. 20, p. 2076-2083, 20 out. 2010.

JACONDINO, Camila Bittencourt et al. **Associação do tabagismo com biomarcadores REDOX e fatores de risco cardiometabólicos em idosos**. Cadernos Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 45-52, 16 mar. 2019. FapUNIFESP (SciELO).

KARLSSON C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LM. **Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II**. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3925-9. [PMID: 9814470].

KANWAR, Gulab; JAIN, Neelam; KIRAD, Surekha; YADAV, Mamata; RATHORE, Shiv Prakash. **A STUDY ON SERUM LIPID PROFILE IN HYPERTENSIVE PATIENTS OF HADOTI REGION**. (Impact: Ijrans), Hadoti, v. 2, n. 8, p. 53-60, 29 ago. 2014.

KAPETANAKIS VV, Rudnicka AR, Wathern AK et al. **Adiposity in early, middle and later adult life and cardiometabolic risk markers in later life**. Findings from the British Regional Heart Stud PLoS ONE 2014; 9: e114289.

KAPOOR E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. **Menopausal hormone therapy in women with medical conditions, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>.

KARKI, Roshan et al. **Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics**. BMC Medical Genomics, Usa, v. 1, n. 8, p. 37-45, 15 jul. 2015.

KHORAMDAD, Malihe; VAHEDIAN-AZIMI, Amir; KARIMI, Leila; RAHIMI-BASHAR, Farshid; AMINI, Hossein; SAHEBKAR, Amirhossein. **Association between passive smoking and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis**. Iubmb Life, [S.L.], v. 72, n. 4, p. 677-686, 13 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.2207>.

KULMINSKI, Alexander M.; CULMINSKAYA, Irina V.; UKRAINTSEVA, Svetlana V.; ARBEEV, Konstantin G.; AKUSHEVICH, Igor; LAND, Kenneth C.; YASHIN, Anatoli I. **Polymorphisms in the ACE and ADRB2 Genes and Risks of Aging-Associated Phenotypes: The Case of Myocardial Infarction.** *Rejuvenation Research*, Durham, v. 3, n. 1, p. 13-21, 26 out. 2010.

LEEB-LUMDBERG LM, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, and Zuraw BL (2005) International Union of Pharmacology. XLV. **Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences.** *Pharmacol Rev* 57:27–77.

LENG, Bing; JIN, Yana; LI, Ge; CHEN, Ling; JIN, Nan. **Socioeconomic status and hypertension: ameta-analysis.** *Journal Of Hypertension, China*, v. 1, n. 33, p. 221-229, 15 jun. 2015.

LI, Hui-Lan; ZHANG, Yan-Jiao; CHEN, Xiao-Ping; LUO, Jian-Quan; LIU, Si-Yun; ZHANG, Zan-Lin. **Association between GNB3 c.825CNT polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis.** *Elsevier*, China, v. 1, n. 9, p. 18-25, 18 mar. 2016.

LIU, L; GU, Y; LI, C; ZHANG, Q; MENG, G; WU, H; DU, H; SHI, H; WANG, G; NIU, K. **Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study.** *Journal Of Human Hypertension, China*, v. 1, n. 1, p. 1-5, 21 jun. 2016.

LOVIBOND K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, et al. **Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood apressure in primary care: a modelling study.** *Lancet* 2011; 378:1219–1230.

LYON, Christopher J.; LAW, Ronald E.; HSUEH, Willa A.. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *The Endocrine Society*, [s. l], v. 6, n. 144, p. 2195-2200, 01 jun. 2003.

MALACHIAS MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.** *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.

MALTA DC, Bernal RTI, Andrade SSCA, Silva MMA, Velasquez-Melendez G. **Prevalence of and factors associated with self-reported high blood pressure in Brazilian adults.** *Rev Saude Publica*. 2017;51 Suppl 1:11s.

MALTA, Deborah Carvalho; GONÇALVES, Renata Patrícia Fonseca; MACHADO, Ísis Eloah; FREITAS, Maria Imaculada de Fátima; AZEREDO, Cimar; SZWARCOWALD, Celia Landman. **Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, Belo Horizonte, v. 2, n. 21, p. 22-26, maio 2018.

MANCIA, Giuseppe; BOMBELLI, Michele; CUSPIDI, Cesare; FACCHETTI, Rita; GRASSI, Guido. **Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension.** *Hypertension*, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 668-675, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08903>.

MANCIA, Giuseppe; FAGARD, Robert; NARKIEWICZ, Krzysztof; REDÓN, Josep; ZANCHETTI, Alberto; BÖHM, Michael; CHRISTIAENS, Thierry; CIFKOVA, Renata; BACKER, Guy de; DOMINICZAK, Anna. 2013 ESH/ESC **Guidelines for the management of arterial hypertension**. *Journal Of Hypertension*, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 1281-1357, jul. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

MANCIA G, Parati G, Bilo G, Choi J, Kilama MO, Ruilope LM. **Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study**. *J Hypertens* 2011;29:600–9.

MARTÍNEZ-RÍOS, Marco Antonio; ALVAREZ-LEÓN, Edith; TOTOMOCH, Armando; ANGELES, Javier; PEÑA-DUQUE, Marco Antonio; DELGADILLO-RODRÍGUEZ, Hilda; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, Nancy; RAMÍREZ-FUENTES, Silvestre; FRAGOSO, José Manuel; VARGAS-ALARCÓN, Gilberto. Haplotypes of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with coronary artery disease but not with restenosis after coronary stenting. *Experimental And Molecular Pathology*, [S.L.], v. 97, n. 1, p. 166-170, 23 ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.06.009>.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ N, POSADAS-ROMERO C, VILLAREAL-MOLINA T, VALLEJO M, DEL-VALLE-MONDRAGÓN L, et al. (2013) **Single Nucleotide Polymorphisms of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Are Associated with Essential Hypertension and Increased ACE Enzyme Levels in Mexican Individuals**. *PLoS ONE* 8(5): e65700. doi:10.1371/journal.pone.0065700.

MENNI C, Mangino M, Zhang F, Clement G, Snieder H, Padmanabhan S, et al. **Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins**. *J Hypertens*. 2013; 31(12):2356-61.

MILLS KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. **Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries**. *Circulation*. 2016;134(6):441–50.

MORAES, Oscar Albuquerque de. **Infarto agudo do miocárdio em modelos de polimorfismo da enzima conversora de angiotensina Tese**. 2018. 162 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

MOSELHY SS, Alhetari YA, Iyer A, Huwait EA, AL-Ghamdi MA , AL-Ghamdi S, Balamash KS, Basuni AA, Alama MN, Kumosani TA, Yaghmoor SS. **Analysis of SNPs of MC4R , GNB3 and FTO gene polymorphism in obese Saudi subjects**. *Afri Health Sci*.2017;17(4): 1059-1069. <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v17i4.14>.

NAYAK, Parsuram; PANDA, Suchismita; THATOI, Pravat Kumar; RATTAN, Roma; MOHAPATRA, Srikrushna; MISHRA, Pramila Kumari. **Evaluation of Lipid Profile and Apolipoproteins in Essential Hypertensive Patients**. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, Índia, v. 10, n. 2, p. 01-06, 05 out. 2016.

NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389 (10064):37-55.

NEVES SR, Ram PT, Iyengar R. **G protein pathways.** *Science*. 2002;296:1636---9.

NILSON EAF, Andrade RCS, Brito DA, Oliveira ML. **Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018.** *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e32. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.32>.

NISHIDA, Waleska; ZIERSCH, Anna; ZANELATTO, Carla; WAGNER, Kátia Jakovljevic Pudla; BOING, Antonio Fernando; BASTOS, João Luiz Dornelles. **Education across the life-course and hypertension in adults from Southern Brazil.** *Ciência & Saúde Coletiva, Florianópolis*, v. 8, n. 25, p. 3063-3074, 14 nov. 2020.

OCARANZA MP, Moya J, Barrientos V, Alzamora R, Hevia D, Morales C, Pinto M, Escudero N, García L, Novoa U, et al. (2014) **Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis.** *J Hypertens* 32:771–783.

OLIVEIRA, Fabricio Ferreira de; BERRETTA, Juliana Marília; CHEN, Elizabeth Suchi; SMITH, Marília Cardoso; BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira. **Pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors over age-related urea and creatinine variations in patients with dementia due to Alzheimer disease.** *Colombia Médica, Colômbia*, v. 7, n. 2, p. 76-80, 15 jun. 2016.

OZEMEK C, Tiwari S, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. **Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension.** *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):4-9.

PASSOS, Valéria Maria de Azeredo; ASSIS, Tiago Duarte; BARRETO, Sandhi Maria. **Hypertension in Brazil: Estimates from Population-Based Prevalence Studies.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde, Belo Horizonte*, v. 1, n. 15, p. 35-45, 01 mar. 2006.

PALATINI, Paolo; SALADINI, Francesca; MOS, Lucio; FANIA, Claudio; MAZZER, Adriano; CASIGLIA, Edoardo. **Clinical characteristics and risk of hypertension needing treatment in young patients with systolic hypertension identified with ambulatory monitoring.** *Journal Of Hypertension*, [S.L.], v. 36, n. 9, p. 1810-1815, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001754>.

PATEL VB, Zhong JC, Grant MB, and Oudit GY (2016) **Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure.** *Circ Res* 118:1313–1326.

PINTER M, Kwanten WJ, and Jain RK (2018) **Renin-angiotensin system inhibitors to mitigate cancer treatment-related adverse events.** *Clin Cancer Res* 24: 3803–381.

PYADALA, Nagababu; BOBBITI, Ravindra Reddy; BORUGADDA, Rajaneesh; BITINTI, Srilatha; MAITY, Soumendra Nath; MALLEPADD, Prudhvi Chand; POLAVARAPU, Rathnagiri. **Assessment of lipid profile among hypertensive patients attending to a rural teaching hospital, Sangareddy.** *International Journal Of Medical Science And Public Health, Sangareddy*, v. 6, n. 1, p. 1-4, 20 jun. 2017.

QIU, Miaoyan; SHEN, Weili; SONG, Xiaomin; JU, Ling; TONG, Wenxin; WANG, Haiyan; ZHENG, Sheng; JIN, Yan; WU, Yixin; TIAN, Jingyan. **Efeitos do Pré-diabetes Mellitus sozinho ou mais hipertensão na Ocorrência Subseqüente de Doença Cardiovascular Doença e Diabetes Mellitus Estudo longitudinal.** *Epidemiology, China*, v. 2, n. 3, p. 525-530, 21 dez. 2015.

RIET, Luuk Te; VAN ESCH, Joep H.M.; ROKS, Anton J.M.; MEIRACKER, Anton H. van Den; DANSER, A.H. Jan. **Hypertension.** *Circulation Research*, [S.L.], v. 116, n. 6, p. 960-975, 13 mar. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ROERECKE, Michael; KACZOROWSKI, Janusz; TOBE, Sheldon W; GMEL, Gerrit; HASAN, Omer s M; REHM, Jürgen. **The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Public Health*, Canada, v. 2, n. 2, p. 108-120, 02 fev. 2017.

RYDE´N, Mikael; FAULDS, Gary; HOFFSTED, Johan; WENNLUND, Anders; ARNER, Peter; AL-GHAMDI, Shareefa; BALAMASH, Khadijah Saeed; A BASUNI, Ashraf; ALAMA, Mohamed N; A KUMOSANI, Taha. **Effect of the (C825T) G3 Polymorphism on Adrenoceptor-Mediated Lipolysis in Human Fat Cells.** *Diabetes*, Sweden, v. 51, n. 2, p. 1601-1608, 05 maio 2001.

SANTOS RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. **Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas.** *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8258–8263. doi: 10.1073/pnas.1432869100.

SARWAR, M. S.; ADNAN, T.; HOSSAIN, M. D.; UDDIN, S. M. N.; HOSSAI, M. S.; BAKER, S. M. E. AI; UDDIN, M. N.; ISLAM, M. S.. **Evaluation of Serum Lipid Profile in Patients with Hypertension Living in a Coastal Region of Bangladesh.** *Drug Res*, Georgia, v. 3, n. 24, p. 353-357, 16 out. 2014.

SEMLITSCH T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, et al. **Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension.** *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 2;3:CD008274.

SEVÁ Pessôa B, van der Lubbe N, Verdonk K, Roks AJ, Hoorn EJ, Danser AH. **Key developments in renin-angiotensin-aldosterone system inhibition.** *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:26–36. doi: 10.1038/nrneph.2012.249.

SCHWINGSHACKL L, Chaimani A, Schwedhelm C, Toledo E, Pünsch M, Hoffmann G, et al. **Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis.** *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 May 2:1-14.

SILVA, Fernando Alberto Costa Cardoso da; BRAGANÇA, Maylla Luanna Barbosa Martins; BETTIO, Heloisa; CARDOSO, Viviane Cunha; BARBIERI, Marco Antonio; SILVA, Antônio Augusto Moura da. **Socioeconomic status and cardiovascular risk factors in young adults: a cross-sectional analysis of a Brazilian birth cohort.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Luís (Ma), p. 1-15, 26 jan. 2020.

SINGH GM, Danaei G, Pelizzari PM, Lin JK, Cowan MJ, Stevens GA, et al. **The age associations of blood pressure, cholesterol, and glucose: analysis of health examination surveys from international populations.** *Circulation*. 2012;125(18): 2204-11.

SIU AL, for the U.S. **Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.** *Ann Intern Med* 2015;163: 778–86.

SOLETSKY, Beth; FEIG, Daniel I. **Uric Acid Reduction Rectifies Prehypertension in Obese Adolescents.** *Clinical Trial, Alabama*, v. 5, n. 40, p. 1148-1156, 17 jun. 2012.

SOUSA AC, Reis RP, Pereira A, Borges S, Freitas AI, Guerra G, Gouveia S, Góis T, Nóbrega L, Rodrigues M, Henriques E, Freitas S, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Mendonça MI. **[Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population].** *Acta Med Port*. 2018a Oct 31;31(10):542-550.

SOUSA AC, Reis RPD, Pereira A, Borges S, Gouveia S, Spínola A, Freitas AI, Guerra G, Góis T, Rodrigues M, Henriques E, Ornelas I, Freitas C, Pereira D, Brehm A, Mendonça MI. **The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population.** *Rev Port Cardiol*. 2018b Jun;37(6):499-507.

TEIXEIRA, Juliana de Fátima; GOULART, Maíra Ribas; BUSNELLO, Fernanda Michielin; PELLANDA, Lucia Campos. **Hypertensives' Knowledge about High-Sodium Foods and Their Behavior.** *Arquivo Brasileiro de Cardiologia, Porto Alegre*, v. 5, n. 106, p. 404-410, 01 fev. 2016.

THUY AB, Blizzard L, Schmidt MD, Luc PH, Granger RH, Dwyer T. **The association between smoking and hypertension in a populationbased sample of Vietnamese men.** *J Hypertens*. 2010;28(2):245-50.

TRAN V, De Silva TM, Sobey CG, Lim K, Drummond GR, Vinh A and Jelinic M. **The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies.** *Front Pharmacol*. 2020; 11:148.

URATA H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. **Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts.** *Circ Res*. 1990;66:883–890.

Vigitel Brasil 2006 a 2020: **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.**

WANG X, Ye P, Cao R, et al. **Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a communitybased 4.8-year prospective study.** *Lipids Health Dis*. 2016;15:97.

WETMORE, James B.; JOHANSEN, Kirsten L.; SEN, Saunak; HUNG, Adriana M.; LOVETT, David H. **An angiotensin converting enzyme haplotype predicts survival in patients with end stage renal disease.** Springer-Verlag, Usa, v. 5, n. 120, p. 201-210, 14 nov. 2006.

WHELTON PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 **ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** *Hypertension*. 2018;71:1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066.

WRIGHT, Alan F. **Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations.** *Encyclopedia Of Life Sciences*, Uk, v. 2, n. 1, p. 300-351, nov. 2005.

ZENNARO MC, Rickard AJ, Boulkroun S. **Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians.** *Eur J Endocrinol*. 2013;169:R15–R25. doi: 10.1530/EJE-12-0813.

ZHANG Y, Scoumanne A, Chen X. **G Protein-coupled receptor 87: a promising opportunity for cancer drug discovery.** *Mol Cell Pharmacol*. 2010;2:111-6.

ZHANG W, Xia X, Reisenauer MR, Rieg T, Lang F, Kuhl D, Vallon V, Kone BC. **Aldosterone-induced Sgk1 relieves Dot1a-Af9-mediated transcriptional repression of epithelial Na⁺ channel alpha.** *J Clin Invest*. doi:117:773–783.

ZHENG H, Xu H, Cui B, Xie N, Wang Z, Luo M. **Association between polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects.** *Biol Res*. 2013;46:265–73

ZOMER, E.; GURUSAMY, K.; LEACH, R.; TRIMMER, C.; LOBSTEIN, T.; MORRIS, S.; JAMES, W.P.T.; FINER, N. **Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis.** *World Obesity*, London, v. 15, n. 3, p. 1-11, 9 maio 2016.

ZHU, Xiaofeng; BOUZEKRI, Nourdine; SOUTHAM, Lorraine; COOPER, Richard S.; ADEYEMO, Adebawale; MCKENZIE, Colin A.; LUKE, Amy; CHEN, Guangjie; ELSTON, Robert C.; WARD, Ryk. **Linkage and Association Analysis of Angiotensin I–Converting Enzyme (ACE)–Gene Polymorphisms with ACE Concentration and Blood Pressure.** *The American Society Of Human Genetics, Nigeria*, v. 5, n. 68, p. 1139-1148, 27 mar. 2001.

ZHU, Lijun; ZHANG, Xiaoyu; FANG, Zhengmei; JIN, Yuelong; CHANG, Weiwei; CHEN, Yan; YAO, Yingshui. **Association between Serum Uric Acid and Pre-hypertension and Hypertension among Chinese Adults.** *Sociedade Brasileira de Cardiologia, China*, v. 6, n. 116, p. 1072-1078, 03 jun. 2020.

ZHOU Bim et al. Ncd Risk Factor Collaboration. **Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants.** *The Lancet*, London, v. 389, n. 2, p. 37-55, 7 jan. 2017.

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Hipertensos)

***Observação:** Este documento lhe dará as informações necessárias para ajudá-lo(a) a decidir se você deseja participar ou não desse estudo. Ele permitirá uma compreensão acerca das razões científicas desse estudo, bem como sobre seus direitos e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo.*

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto “**ESTUDO DE FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO**” que busca analisar os fatores de risco, genéticos ou não, que podem estar relacionados ao aparecimento da pressão alta (ou hipertensão) e auxiliar no maior conhecimento e conscientização sobre esta doença e, com isto, em seu melhor controle.

Informamos que você foi selecionado(a) para esta pesquisa porque compareceu ao Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) com solicitação médica para realização de exames laboratoriais relacionados ao acompanhamento da pressão alta (hipertensão).

Se aceitar participar do projeto, você será entrevistado (a) por profissional ou aluno de graduação devidamente treinado. As perguntas da entrevista se referem aos seus dados pessoais (idade, data de nascimento, endereço, telefone, doenças, medicamentos, hábitos de vida, etc), a seu histórico familiar e pessoal de doenças, a fatores associados com a hipertensão e com a sua qualidade de vida. Tudo que você responder será estritamente confidencial, as informações coletadas dos(as) participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Além da entrevista, será medida sua pressão arterial, peso, altura e circunferência de cintura.

Esclarecemos que os exames laboratoriais solicitados pelo seu médico serão realizados pelo LAPAC, independentemente de você aceitar ou não participar do estudo, ou seja, se você decidir NÃO participar do projeto, seus exames serão realizados e liberados normalmente. Caso decida participar, parte do sangue coletado também será utilizada para análise de polimorfismo (análise genética) relacionada à hipertensão. O material coletado e não utilizado será descartado e não será aproveitado em outros estudos.

As possibilidades de riscos à sua saúde durante a execução deste trabalho serão mínimas, uma vez que a coleta de sangue será feita dentro das normas estabelecidas pelo laboratório, com material descartável (seringas, agulhas e luvas). Ressaltamos que esta coleta já seria realizada por solicitação do seu médico, sendo independente deste projeto. É importante salientar que para a coleta de sangue basta uma simples punção na veia de seu braço, a qual não é dolorosa quando feita com técnica adequada. O procedimento será realizado por profissional altamente qualificado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Além disso, todo o material sujo proveniente da manipulação do sangue será devidamente esterilizado antes do descarte e lavagem. As medidas de peso e altura serão feitas com os cuidados necessários para que você não corra risco de escorregar e cair. Será necessário tomar um pouco do seu tempo (cerca de 10 a 15 minutos) para a entrevista.

Os resultados dos exames laboratoriais solicitados pelo médico que te acompanha serão entregues a você na recepção do LAPAC em data agendada no momento da coleta, via número de protocolo. Caso seja necessário, você será encaminhado à consulta de aconselhamento genético, que será agendada conforme a sua disponibilidade e a do profissional que o(a) atenderá. Havendo interesse esses exames poderão ser realizados em seus familiares. Os exames

laboratoriais serão importantes para o acompanhamento da sua saúde e o resultado da análise de polimorfismos pode permitir a detecção de predisposição genética ao desenvolvimento de pressão alta.

No decorrer do projeto, você também será convidado(a) a participar de atividades educativas que informarão e ajudarão a esclarecer dúvidas sobre a hipertensão. A sua participação nestas atividades NÃO é obrigatória.

Os dados obtidos servirão para a elaboração de um banco de dados e poderão contribuir para o desenvolvimento de propostas voltadas para os hipertensos, com vistas a promover melhor acompanhamento, conscientização, controle e qualidade de vida dos pacientes já diagnosticados. Além disso, o estudo apontará as principais causas da hipertensão no município de Ouro Preto e poderá levar a controle mais eficaz desta doença em Ouro Preto.

Sua participação nesse projeto é voluntária. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar a entrevista, a responder perguntas específicas ou mesmo retirar seu consentimento, sem que isto cause qualquer prejuízo em relação às etapas do projeto que você participou ou ao seu atendimento pela Unidade de Saúde Municipal. Você não será remunerado(a) e nem terá gastos por sua participação na pesquisa.

Os dados/resultados gerados neste projeto de pesquisa serão armazenados, por um período mínimo de 5(cinco) anos, em um computador, protegido por senha, no LAPAC, UFOP, localizado no Instituto José Badini, Museu da Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, entrada pela Rua Xavier da Veiga, Ouro Preto.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida sobre o projeto com o coordenador e responsável, professor Luiz Fernando de Medeiros Teixeira, de segunda a sexta-feira, de 8:00h às 11:00h e de 13:00h às 17:00h horas, no Departamento de Análises Clínicas, Escola de Farmácia, UFOP, campus universitário, telefone (31) 3559-1071. Em caso de dúvidas éticas, você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, Centro de Convergência, telefone (31) 3559-1368 ou pelo e-mail cep.propp@ufop.edu.br

PROTOCOLO DE ACEITE

Fui informada dos objetivos do projeto “**ESTUDO DE FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO**”, de maneira clara e detalhada. Esclareci minhas dúvidas e sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com o professor Luiz Fernando de Medeiros Teixeira (coordenador), pelo telefone (31) 3559-1071 ou, em caso de dúvidas éticas, com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, Centro de Convergência, telefone (31) 3559-1368 ou pelo e-mail cep.propp@ufop.edu.br

Eu, _____ declaro que, após convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, aceito participar da pesquisa.

Ouro Preto, ____ de _____ de 20__

Assinatura do voluntário ou responsável legal

Documento de identidade

Assinatura do coordenador

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Normotensos)

***Observação:** Este documento lhe dará as informações necessárias para ajudá-lo(a) a decidir se você deseja participar ou não desse estudo. Ele permitirá uma compreensão acerca das razões científicas desse estudo, bem como sobre seus direitos e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo.*

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto **“ESTUDO DE FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO”** que busca analisar **os fatores de risco, genéticos ou não, que podem estar relacionados ao aparecimento da pressão alta (ou hipertensão) e auxiliar no maior conhecimento e conscientização sobre esta doença e, com isto, em seu melhor controle.**

Informamos que você foi selecionado(a) para esta pesquisa porque compareceu ao Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC) com solicitação médica para realização de alguns exames laboratoriais.

Se aceitar participar do projeto, você será entrevistado (a) por profissional ou aluno de graduação devidamente treinado. As perguntas da entrevista se referem aos seus dados pessoais (idade, data de nascimento, endereço, telefone, doenças, medicamentos, hábitos de vida, etc), a seu histórico familiar e pessoal de doenças, a fatores associados com a hipertensão e com a sua qualidade de vida. Tudo que você responder será estritamente confidencial, as informações coletadas dos(as) participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Além da entrevista, será medida sua pressão arterial, peso, altura e circunferência de cintura.

Esclarecemos que os exames laboratoriais solicitados pelo seu médico serão realizados pelo LAPAC, independentemente de você aceitar ou não participar do estudo, ou seja, se você decidir NÃO participar do projeto, seus exames serão realizados e liberados normalmente. Caso decida participar, parte do sangue coletado também será utilizada para análise de polimorfismo (análise genética) relacionada à hipertensão. O material coletado e não utilizado será descartado e não será aproveitado em outros estudos.

As possibilidades de riscos à sua saúde durante a execução deste trabalho serão mínimas, uma vez que a coleta de sangue será feita dentro das normas estabelecidas pelo laboratório, com material descartável (seringas, agulhas e luvas). Ressaltamos que esta coleta já seria realizada por solicitação do seu médico, sendo independente deste projeto. É importante salientar que para a coleta de sangue basta uma simples punção na veia de seu braço, a qual não é dolorosa quando feita com técnica adequada. O procedimento será realizado por profissional altamente qualificado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Além disso, todo o material sujo proveniente da manipulação do sangue será devidamente esterilizado antes do descarte e lavagem. As medidas de peso e altura serão feitas com os cuidados necessários para que você não corra risco de escorregar e cair. Será necessário tomar um pouco do seu tempo (cerca de 10 a 15 minutos) para a entrevista.

Os resultados dos exames laboratoriais solicitados pelo médico que te acompanha serão entregues a você na recepção do LAPAC em data agendada no momento da coleta, via número de protocolo. Caso seja necessário, você será encaminhado à consulta de aconselhamento genético, que será agendada conforme a sua disponibilidade e a do profissional que o(a) atenderá. Havendo interesse esses exames poderão ser realizados em seus familiares. Os exames laboratoriais serão importantes para o acompanhamento da sua saúde e o resultado da análise de polimorfismos pode permitir a detecção de predisposição genética ao desenvolvimento de pressão alta.

No decorrer do projeto, você também será convidado(a) a participar de atividades educativas que informarão e ajudarão a esclarecer dúvidas sobre a hipertensão. A sua participação nestas atividades NÃO é obrigatória.

Os dados obtidos servirão para a elaboração de um banco de dados e poderão contribuir para o desenvolvimento de propostas voltadas para os hipertensos, com vistas a promover melhor acompanhamento, conscientização, controle e qualidade de vida dos pacientes já diagnosticados. Além disso, o estudo apontará as principais causas da hipertensão no município de Ouro Preto e poderá levar a controle mais eficaz desta doença em Ouro Preto.

Sua participação nesse projeto é voluntária. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar a entrevista, a responder perguntas específicas ou mesmo retirar seu consentimento, sem que isto cause qualquer prejuízo em relação às etapas do projeto que você participou ou ao seu atendimento pela Unidade de Saúde Municipal. Você não será remunerado(a) e nem terá gastos por sua participação na pesquisa.

Os dados/resultados gerados neste projeto de pesquisa serão armazenados, por um período mínimo de 5(cinco) anos, em um computador, protegido por senha, no LAPAC, UFOP, localizado no Instituto José Badini, Museu da Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, entrada pela Rua Xavier da Veiga, Ouro Preto.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida sobre o projeto com o coordenador e responsável, professor Luiz Fernando de Medeiros Teixeira, de segunda a sexta-feira, de 8:00h às 11:00h e de 13:00h às 17:00h horas, no Departamento de Análises Clínicas, Escola de Farmácia, UFOP, campus universitário, telefone (31) 3559-1071. Em caso de dúvidas éticas, você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, Centro de Convergência, telefone (31) 3559-1368 ou pelo e-mail cep.propp@ufop.edu.br

PROTOCOLO DE ACEITE

Fui informada dos objetivos do projeto “**ESTUDO DE FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO**”, de maneira clara e detalhada. Esclareci minhas dúvidas e sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com o professor Luiz Fernando de Medeiros Teixeira (coordenador), pelo telefone (31) 3559-1071 ou, em caso de dúvidas éticas, com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, Centro de Convergência, telefone (31) 3559-1368 ou pelo e-mail cep.propp@ufop.edu.br

Eu, _____ declaro que, após convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, aceito participar da pesquisa.

Ouro Preto, ____ de _____ de 20__

Assinatura do voluntário ou responsável legal

Documento de identidade

Assinatura do coordenador

Ficha Clínica

OBS.: Antes de iniciar a entrevista, falar para o entrevistado que, para qualquer pergunta que lhe for feita, ele pode dizer “prefiro não responder”, caso deseje.

Identificação: _____

Data: ____/____/____

PSF/UBS: _____

Nome: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: _____

Telefone _____

Data de nascimento: ____/____/____

Sexo () masculino () feminino

Idade (anos): _____ () 18 a 29 () 30 a 39 () 40 a 49 () 50 a 59 () 60 a 69 () ≥70

Escolaridade: () Sem instrução () Ensino fundamental inc () Ensino fundamental comp
() Ensino médio inc () Ensino médio comp () Ensino superior inc
() Ensino superior comp () Pós-graduação

Situação conjugal: () Sem companheiro () Com companheiro

Número de filhos: _____

Sistema de Saúde: () Público () Particular () Ambos

Renda Familiar: () <1 salário () 1 salário () 1-2 salários () 3-5 salários () >5 salários

Hipertensão

Tempo de diagnóstico de hipertensão (anos): _____

Em tratamento: () N () S

Medicamento utilizado: _____

Histórico Pessoal

Diabetes () N () S

Tireoidopatia () N () S

Nefropatia () N () S

Hepatopatia () N () S

Gastrite/Colecistopatia () N () S

Obesidade () N () S

Trombose () N () S

Tabagismo () N () S

Etilismo () N () S

Atividade física regular () N () S Qual? Freq? _____

Atividade Sexual () N () S

Câncer () N () S Qual? _____

Cirurgia () N () S Qual? _____

Cárdio-cerebrovascular () N () S Qual? _____

Neuro-psiquiátrico () N () S Qual? _____

Medicamentos () N () S Qual? _____

Internação (últ. ano) () N () S Por quê? _____

***Observações:**

Faz uso de estatinas? () N () S Qual? _____

Fuma? () S () N () Já fumou regularmente () Nunca fumou regularmente

Consome bebida alcoólica? Se sim, qual a frequência? () Mensalmente ou menos () 2-4x por mês () 2-3x por semana () 4 ou mais por semana

Faz atividade física? () S () N

Tem diagnóstico de câncer? () S () N

Fez alguma cirurgia? () S () N Se sim, qual?

Antecedentes Familiares (pai, mãe e/ou irmãos)

Hipertensão () N () S

Trombose () N () S

Infarto do miocárdio () N () S

Angina () N () S

Doença pulmonar () N () S

Doença cerebrovascular () N () S

Diabetes () N () S

Obesidade () N () S

Outros?

Antecedentes Tocoginecológicos (somente para as mulheres)

Idade da Menarca: _____

Ciclos regulares () N () S

DUM ___/___ (mês/ano)

Idade da menopausa: _____

Tempo de Menopausa: _____

Observações:

Tipo de Menopausa

Natural () N () S

Cirúrgica () N () S

Quimioterápica () N () S

Radioterápica () N () S

Histerectomia () N () S

Ooforectomia bilateral () N () S

Uso prévio de hormônios

Pílula () N () S Qual? _____ Tempo de uso: _____

TH () N () S Qual? _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____

ANEXO 4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE FATORES DE RISCO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO, MG.

Pesquisador: LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 22455119.0.0000.5150

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ouro Preto

Patrocinador Principal: OURO PRETO PREFEITURA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.673.476

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1720779_E2.pdf de 18/03/2021).

Introdução:

A HA é frequentemente associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de fatores de risco, tais como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus. Também foi observada associação independente da HA com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica (MALACHIAS et al., 2017). Os principais fatores de risco a se considerar na avaliação da HA são idade, sexo, etnia, ingestão de sal, etilismo, tabagismo, fatores socioeconômicos e genéticos. A pressão arterial aumenta com a idade e, conseqüentemente, a prevalência de hipertensão é maior em grupos etários mais velhos. Como resultado do envelhecimento populacional, estima-se aumento de HA e do número de idosos a ser tratado para hipertensão nas próximas décadas. Isto constitui um desafio de saúde pública, sendo importante uma orientação clínica baseada em evidências voltada aos profissionais de saúde. Ainda são poucos os estudos de HA, principalmente em adultos mais velhos. Além disso, há uma controvérsia sobre a relação entre a pressão arterial e os desfechos de

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação / PROPPi, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

Continuação do Parecer: 4.673.476

saúde entre os idosos e alguns estudos vem mostrando que a pressão baixa poderia ser prejudicial, especialmente entre os adultos frágeis ou multimórbidos mais velhos (ANKER D et al., 2018). Outra questão relevante nas últimas décadas e que vem sendo alvo de investigações é o aumento da HA em crianças e adolescentes (C NDIDO 2009). A prevalência de HA autorreferida é diferente entre os sexos, sendo maior em mulheres (24,2%) e pessoas de raça negra/cor preta (24,2%) (MALACHIAS et al., 2017). Sabe-se que as diferenças de gênero e de etnia influenciam na conscientização, tratamento e controle da hipertensão (GIOSIA et al., 2018; SONG et al., 2019). O consumo excessivo de sódio vem sendo observado na população brasileira e o impacto da dieta rica em sódio estimado na pesquisa do VIGITEL de 2014 indica que apenas 15,5% das pessoas entrevistadas reconhecem o conteúdo alto ou muito alto de sal nos alimentos (MALACHIAS et al., 2017). Da mesma forma, sabe-se que o consumo crônico e elevado de bebidas alcoólicas aumenta a pressão arterial de forma consistente. Em ambos os sexos, o consumo abusivo de bebidas alcoólicas foi mais expressivo em indivíduos mais jovens e com maior nível de escolaridade (MALACHIAS et al., 2017). Em relação ao sedentarismo, indivíduos que não atingiram pelo menos 150 minutos semanais de atividade física considerando o lazer, o trabalho e o deslocamento são considerados “insuficientemente ativos” e representam 46,0% dos adultos, sendo maior a frequência de sedentarismo em mulheres (51,5%), idosos (62,7%) e adultos com baixo nível de escolaridade (50,6%) (MALACHIAS et al., 2017). De modo geral, a HA, inicialmente, afeta aqueles indivíduos com alto nível socioeconômico, mas posteriormente, a prevalência de hipertensão e de suas consequências são maiores naqueles com baixa renda e escolaridade. Este fenômeno é observado dentro e entre os países (OPARIL et al., 2019). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela HA também apresentam um componente genético. A hipertensão primária envolve vários tipos de genes e pode estar ligada a uma história familiar positiva (OPARIL et al., 2019). Algumas variantes genéticas (ADD1 G460W, GNB3 C825T, ECA (rs4340) Inserção/Deleção e ECA A2350G) foram associadas à hipertensão. Entre elas, destacam-se as variantes ECA (rs4340) Inserção/Deleção e ECA A2350G, por interferirem com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tem papel importante em regular a pressão arterial (Sousa et al., 2018a). Alguns estudos descreveram o alelo deletado da ECA (rs4340) como fator de risco para hipertensão arterial em várias populações (Higashimori et al., 1993; Duru et al., 1994; Sousa et al., 2018a). Em uma meta-análise, Lin-dan et al. (2010) reportaram que o genótipo ECA (rs4340) Deletado/Deletado associou-se com a hipertensão com um risco de 1,61. Adicionalmente, Saeed et al. (2003) observaram que o genótipo ECA2350 GG estava associado com o aparecimento de hipertensão. É importante destacar que genes que codificam os componentes do sistema renina-angiotensina-

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO**

Continuação do Parecer: 4.673.476

aldosterona são candidatos ao desenvolvimento e progressão da hipertensão. Outra variante importante é a GNB3 C825T, pois interfere na sinalização intracelular (Sousa et al., 2018a). O alelo T leva à produção de uma variante truncada que aumenta a sinalização intracelular e interfere na pressão sanguínea (Sousa et al., 2018b). Os genótipos GNB3825 TT, ECA2350 GG e ECA Deletado/Deletado atuam independentemente e sinergicamente para o desenvolvimento da hipertensão, e estão envolvidos na história familiar desta patologia. Um resultado positivo para quaisquer dos três polimorfismos indica predisposição genética a hipertensão. Em caso de resultado positivo para dois ou três polimorfismos, a predisposição genética à hipertensão apresenta-se ainda maior, devido ao sinergismo existente entre os polimorfismos da ECA e do GNB3 (Sousa et al., 2018a). A Diretriz Brasileira de Hipertensão recomenda que os indivíduos com HA devem ser submetidos a avaliação clínica (anamnese e exame físico) e laboratorial. A avaliação clínica inclui a (a) medição da pressão arterial, determinando o risco previsto de doença cardiovascular aterosclerótica, (b) evidência de danos em órgãos alvo, (c) detecção de causas secundárias de hipertensão e (d) presença de comorbidades. As mudanças no estilo de vida, incluindo modificações na dieta e aumento da atividade física, são eficazes na redução da pressão arterial, na prevenção da hipertensão e das suas consequências cardiovasculares. Em relação à avaliação laboratorial, a Diretriz Brasileira de Hipertensão indica que os seguintes exames devem ser realizados na avaliação laboratorial de rotina dos hipertensos: glicemia de jejum, perfil lipídico, HbA1c, creatinina, ácido úrico, potássio, ritmo de filtração glomerular estimado (RFG-e) e urina rotina. No entanto, em algumas situações clínicas, há indicação de exames complementares mais detalhados (MALACHIAS et al., 2017). A terapia farmacológica é muito eficaz na redução da pressão arterial e na prevenção de doença cardiovascular na maioria dos indivíduos. Medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II, diidropiridina, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos (OPARIL et al., 2019). O tratamento não farmacológico inclui redução do peso e da circunferência abdominal (CA), nutrição e atividade física, cessação do tabagismo e redução do estresse. Apesar de bem definido o tratamento, ainda há dificuldade no controle da HA (MALACHIAS et al., 2017). A prevalência de HA é alta. Em geral, aproximadamente um em cada quatro adultos tem hipertensão (OPARIL et al., 2019). No Brasil, a hipertensão varia de acordo com a população estudada e o método de avaliação, atingindo em geral 32,5% de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular. A região com maior prevalência de HA autorreferida (23,3%) é a sudeste (MALACHIAS et al., 2017). Estudo transversal realizado com 930 indivíduos com idade acima de 15

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

anos residentes em Ouro Preto, Minas Gerais, mostrou que o fator de risco para doença cardiovascular mais prevalente no município foi a HA (37,7%). A prevalência de hipertensão leve, moderada e grave foi igual a 15,6%, 7,8% e 13%, respectivamente (FERREIRA et al., 2004). Em Ouro Preto, também foi realizado outro estudo epidemiológico de base populacional com 850 estudantes de 6 a 14 anos de idade que observou que 1,2% dos indivíduos eram pré-hipertensos, 1,2% hipertensos nível 1 e 1,5% hipertensos nível 2. Este resultado apontou a HA como um fator de risco relevante também em crianças e adolescentes no município (C NDIDO, 2009). Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2017), estratégias para prevenção do desenvolvimento da HA englobam políticas públicas de saúde combinadas com ações das sociedades médicas e dos meios de comunicação. Deve-se estimular o diagnóstico precoce, o tratamento contínuo, o controle da pressão arterial e dos fatores de risco associados, por meio da modificação do estilo de vida e/ou do uso regular de medicamentos, além de ações educativas. Em Ouro Preto, MG, a Secretaria de Saúde já demonstrou interesse em parceria com a Universidade para o desenvolvimento de projetos de extensão e de pesquisa que possam gerar dados que auxiliem na definição de políticas públicas voltadas a melhoria da HA, estabelecida como o principal fator de risco cardiovascular do município. A UFOP, reconhecida pela sua atuação, junto aos setores público e privado, já tem consolidada a parceria com a Secretária de Saúde da Prefeitura Municipal de Ouro Preto através do Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC). Este Laboratório dispõe de infraestrutura física, equipamentos e pessoal técnico capacitado para a realização de projetos de extensão em interface com a pesquisa, aliando também atividades de ensino envolvendo os alunos de graduação e de pós-graduação em temáticas de extrema relevância no contexto científico e social local. O LAPAC atende, além de outros usuários, os indivíduos hipertensos encaminhados pelas equipes de saúde da atenção primária do município.

Hipótese:

Considerando a constituição da população ouropretana e estudos anteriores, presumisse que a frequência de hipertensão arterial no município de Ouro Preto é alta em adultos do sexo masculino e feminino, gestantes, diabéticos e idosos.

Metodologia Proposta:

Será realizado estudo transversal avaliando todos os pacientes hipertensos encaminhados ao LAPAC pela equipe de atenção primária da SMS/Ouro Preto no período de 2019-2024. Inicialmente, os pacientes serão abordados e será explicado o projeto, os que tiverem interesse em

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

participar assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão entrevistados, submetidos à avaliação antropométrica e medição da pressão arterial e terão seu material biológico coletado para realização de exames de sangue. Eventualmente, será realizado exame de urina, conforme a solicitação médica. Além disso, serão convidados a participar de atividades educativas. Os pacientes que tiverem algum polimorfismo associado à HA farão parte de um estudo de coorte, sendo acompanhados por mais 5 anos em intervalos de 3 meses. Os familiares dos pacientes que apresentarem polimorfismos genéticos também serão convidados a participar do estudo e também terão acompanhamento. Caso estes familiares tenham menos de 18 anos, eles serão convidados e, caso aceitem assinarão o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Serão realizadas reuniões com as equipes de saúde e gestores do município para apresentação dos resultados. Para a realização do estudo estima-se aproximadamente 1000 participantes. Para o cálculo amostral foi utilizada uma população de 48.000 habitantes maiores de 18 anos, prevalência de HA de 43,8% e limite de confiança de 3%. Para conhecimento do perfil socioeconômico, demográfico e comportamental da população estudada, os participantes serão entrevistados, utilizando a Ficha Clínica, que aborda dados pessoais, história familiar, variáveis comportamentais e uso de medicamentos. A entrevista será individual e realizada por pessoal treinado, em ambiente reservado. Medida da pressão arterial: a pressão arterial (PA) será aferida usando o aparelho esfigmomanômetro digital, mediante técnica preconizada (Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016). - Avaliação antropométrica: Serão realizadas medidas de peso, altura, gordura corporal e circunferência da cintura (CC). As medidas de peso e gordura corporal serão obtidas utilizando balança Tanita®. A altura será obtida utilizando estadiômetro, com o participante posicionado com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo a sua frente. A CC será obtida utilizando fita métrica simples, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde. - Coleta das amostras e exames laboratoriais: As coletas de sangue serão realizadas por profissional(is) habilitado(s), empregando materiais descartáveis à vista do paciente, seguindo as boas práticas de coleta de material biológico. As amostras de sangue venoso serão coletadas por punção venosa periférica, em tubo sem anticoagulante e em tubo contendo EDTA. Após a coleta, as amostras serão centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos para separação do soro. As amostras coletadas em tubo com EDTA serão armazenadas em -20C para posterior extração do DNA e análise dos polimorfismos genéticos. As avaliações de glicemia, perfil lipídico, renal e hepático dos hipertensos serão realizadas no LAPAC. Também poderão ser realizados exames de urina, sendo esta coletada pelo próprio paciente, seguindo o protocolo de recomendações do LAPAC. - Polimorfismos genéticos: A avaliação dos

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

polimorfismos ECA (rs4340) Inserção/Deleção, ECA A2350G e GNB3 C825T será realizada nos indivíduos hipertensos e nos seus familiares que aceitarem participar do estudo com a finalidade de verificar a predisposição genética a hipertensão. DNA genômico será isolado de 5 mL de amostras de sangue usando o kit de purificação Wizard™ Genomic DNA Purification (Promega). Qualidade e quantidade do DNA extraído serão verificadas em gel de agarose e espectrofotômetro (260/280 e 260/230). Avaliações dos polimorfismos GNB3 C825T e ECA A2350G serão por PCR-RFLP (Zhang et al. 2016 e Sun et al. 2018). Avaliação do polimorfismo ECA (rs4340) Ins/Del será por PCR (Caro-Gomez 2018).

Critério de Inclusão:

Indivíduos hipertensos encaminhados ao LAPAC pela equipe de atenção primária de saúde de Ouro Preto para a realização de exames laboratoriais de rotina; familiares dos hipertensos; gestantes; diabéticos

Metodologia de Análise de Dados:

As informações coletadas durante a entrevista, assim como os dados obtidos das avaliações antropométrica e laboratorial serão duplamente digitadas no software EpiData (versão 3.2). Após a correção das divergências, será analisada a consistência do banco de dados e posteriormente serão realizadas as análises. Inicialmente, será realizada uma avaliação exploratória dos dados por meio da análise gráfica e obtenção de medidas resumo e de frequências. A normalidade das variáveis contínuas será avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar os fatores de risco será utilizado o modelo longitudinal de Cox e suas variações.

Desfecho Primário:

Identificação de polimorfismos genéticos associados à HA em Ouro Preto.

Desfecho Secundário:

Identificação dos fatores de risco associados à HA em Ouro Preto.

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.300

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os fatores de risco e polimorfismos genéticos relacionados à hipertensão arterial, gerando

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

subsídios para melhoria de políticas de saúde em Ouro Preto, MG.

Objetivo Secundário:

- Determinar o perfil sociodemográfico e comportamental dos pacientes com HA atendidos pelo SUS no município de Ouro Preto;- Avaliar glicemia, perfil lipídico, hepático e renal de hipertensos de Ouro Preto;- Analisar os exames laboratoriais de gestantes e diabéticos hipertensos, correlacionando-os com os fatores de risco;- Detectar e acompanhar indivíduos com predisposição genética a HA;- Promover rodas de conversa e oficinas voltadas aos hipertensos, focando em controle da HA, diminuição do consumo de sal e qualidade de vida;- Apresentar aos gestores de saúde do município os resultados do projeto, auxiliando no planejamento de ações voltadas ao controle da HA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos utilizados apresentam risco habitual, como hematoma no local da coleta. Para diminuir os riscos, todo o material utilizado será descartável, seguindo as normas de biossegurança estabelecidas pelo laboratório. Nos casos de coleta mais difícil, o participante da pesquisa será orientado para evitar qualquer hematoma. Quanto aos questionários, o risco é de constrangimento, entretanto o questionário será aplicado em ambiente com privacidade e o participante da pesquisa têm a opção de preferir não responder.

Benefícios:

Criação de um ambiente para discussão e divulgação de informações sobre a HA para hipertensos, estimulando o autoconhecimento e a participação mais efetiva do indivíduo no cuidado com sua saúde e no controle da enfermidade. Triagem dos familiares identificando precocemente genes relacionados à hipertensão e assim o participante da pesquisa pode adotar medidas preventivas para minimizar seu risco de HA. Melhor entendimento de polimorfismos genéticos associados a HA em diferentes grupos e planejamento de ações visando o controle da hipertensão no município de Ouro Preto. Organização do setor de análises moleculares do DNA no LAPAC com melhoria da infraestrutura do Laboratório, possibilitando a realização de outros projetos de pesquisa e de extensão. Oferecimento de mais um campo de prática para a participação de alunos de graduação de diferentes cursos (farmácia, nutrição, medicina, educação física) em projeto vinculado de pesquisa e de extensão.

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Vimos solicitar a inclusão da coleta de sangue de 300 indivíduos normotensos encaminhados ao LAPAC pela equipe de atenção primária da SMS de Ouro Preto no período de 2019 a 2024. Tal solicitação objetiva associar a hipertensão, além dos fatores de risco previamente descritos no trabalho, com a presença dos diferentes polimorfismos nas populações normotensa e hipertensa. Dessa maneira, podemos gerar dados sobre a prevalência desses polimorfismos associados à hipertensão na população normotensa, propondo condutas que ajudem a minimizar a manifestação da doença, apesar da predisposição genética. Ressaltamos que as metas, etapas e atividades serão as mesmas descritas no projeto, ou seja, a entrevista, a medida da pressão arterial, a avaliação antropométrica, o procedimento para a coleta das amostras e os exames laboratoriais serão os mesmos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda adequada, apropriada na forma e devidamente justificada. O CEP/UFOP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, na Resolução CNS nº 510 d 2016 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFOP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e/ou Res. CNS 510/16, manifesta-se pela APROVAÇÃO deste protocolo de pesquisa. Ressalta-se ao pesquisador responsável pelo projeto o compromisso de envio ao CEP/UFOP, semestralmente, do relatório parcial de sua pesquisa e, ao final da pesquisa, do relatório final, encaminhado por meio da Plataforma Brasil. Em qualquer tempo, informar o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1720779 E2.pdf	18/03/2021 21:40:47		Aceito

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPi, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda18_03_2021.docx	18/03/2021 21:39:57	Wendel Coura Vital	Aceito
Outros	anuenciaEMENDA.pdf	04/02/2021 22:21:00	Wendel Coura Vital	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE_FichaClinica_emenda.docx	04/02/2021 22:19:36	Wendel Coura Vital	Aceito
Outros	Emenda.docx	04/02/2021 22:18:24	Wendel Coura Vital	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLAPAC_emenda.doc	04/02/2021 22:16:41	Wendel Coura Vital	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	23/01/2020 10:03:42	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_LAPAC.pdf	23/01/2020 10:03:13	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_E_ESCLARECIDO_PARA_MENOR_DE_18_ANOS.pdf	23/01/2020 10:01:19	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/01/2020 09:54:12	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
Outros	Carta_CEP_UFOP.pdf	23/01/2020 09:51:41	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_PB_Lapac.pdf	30/09/2019 12:45:10	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Declaração do Patrocinador	contrato_SMSPMOP.pdf	30/09/2019 12:43:13	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_SMSOP.pdf	17/09/2019 17:27:46	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPi, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.673.476

OURO PRETO, 27 de Abril de 2021

Assinado por:
EVANDRO MARQUES DE MENEZES MACHADO
(Coordenador(a))

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br