

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS *eNOS*, *IGFBP3* E *TCF7L2* E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: UM ESTUDO  
DE BASE POPULACIONAL COM MULHERES BRASILEIRAS  
DESCENDENTES DE ESCRAVOS AFRICANOS.**

*Abel Barbosa Lira Neto*

**Maceió – Alagoas**

**2020**

**ABEL BARBOSA LIRA NETO**

**PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS *eNOS*, *IGFBP3* E *TCF7L2* E SUA ASSOCIAÇÃO COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL COM MULHERES BRASILEIRAS DESCENDENTES DE ESCRAVOS AFRICANOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira  
Coorientadora: Prof(a). Dr(a) Carolinne de Sales Marques

**Maceió – Alagoas**

**2020**

Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Biblioteca Campus Arapiraca - BCA  
Bibliotecário Responsável: Nestor Antonio Alves Junior  
CRB - 4 / 1557

L768p Lira Neto, Abel Barbosa  
Prevalência dos polimorfismos eNOS, IGFBP3 e TCF7L2 e sua associação com hipertensão arterial sistêmica: um estudo de base populacional com mulheres brasileiras descendentes de escravos africanos / Abel Barbosa Lira Neto. – Maceió, 2020.  
107 f.: il.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Instituto de Ciências Biológicas da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, *Campus* A. C. Simões, Maceió, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira.  
Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Carolinne de Sales Marques.

Bibliografia: f.61-74.  
Apêndices: f.75-107.

1. Óxido nítrico sintase. 2. IGFBP3. 3. Hipertensão. 4. Estresse oxidativo.  
5. Vulnerabilidade em saúde. I. Ferreira, Haroldo da Silva. II. Marques, Carolinne de Sales. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1 (81:6)

## AGRADECIMENTOS

Chegado ao final de mais uma etapa importante da minha vida, não poderia deixar de expressar o mais profundo agradecimento a todos àqueles que me apoiaram nesta longa caminhada e contribuíram para a realização desse trabalho.

À Deus, por me sustentar nos momentos difíceis. Agradeço também pelo dom da vida e do trabalho onde com sabedoria e discernimento me instrumentalizou para cumprir as lutas com responsabilidade.

A minha mãe Estela, por ser uma mãe gigantesca, que quando se viu viúva e mãe de quatro filhos soube educar e formar.

A minha esposa Luana, companheira e o amor de minha vida, pessoa mais doce que já conheci. Muito obrigado por ter segurado a barra em minhas ausências!

E com a mesma importância e grandeza do amor que nos une, aos nossos filhos: Gabriel, Arthur e a nossa pequena Estelinha que hoje habita o ventre de Luana “A pandemia nos trouxe uma benção”.

A minha tia Neriza por ser uma segunda mãe sempre presente nos momentos difíceis e também nos momentos de alegria.

Aos meus irmãos de sangue e coração André, Alexandre e Luciana pelo incentivo e companheirismo nesta jornada, como também aos meus cunhados Lucas e Guilherme.

Aos meus compadres Alan e Barbara por sempre estarem na torcida exaltando minhas conquistas.

A minha sogra Luciene e meu sogro Gilvan o meu muito obrigado por tudo.

Aos que já não estão mais presentes, Meu Pai Paulo, Minha Tia Salete, Minha Vó e meu grande amigo Denílson sei que vocês estão em outro plano, mandando boas energias e cuidando da gente por aqui.

Ao Professor Haroldo, que acreditou neste aluno que já não tem a mesma idade que seus alunos de pós-graduação. Muito obrigado pela sua atenção, compreensão, na orientação desta tese e na transmissão de seus conhecimentos.

A minha coorientadora Professora Carolinne Marques, sempre disposta a ajudar.

Agradeço aos meus companheiros de LNBA, em especial a Antônio, Andressa, Laíse, Nancy, Tamara e Regina muito obrigado pela ajuda e compreensão amo vocês!!!

Por fim agradeço a turma de Arapiraca companheiros do LABMEG, em especial a Aline, Elaine, Edilson, Ítalo, Karol, minha eterna gratidão sem vocês essa jornada seria muito mais longa e difícil.

## **EPÍGRAFE**

“Basta ser sincero e desejar profundo, você será capaz de sacudir o mundo”.  
(Raul Seixas)

## RESUMO GERAL

Neto ABL. Prevalência dos polimorfismos *NOS3*, *IGFBP3* e *TCF7L2* e sua associação com hipertensão arterial sistêmica: estudo de base populacional com mulheres das comunidades quilombolas de alagoas. [tese]. Maceió: Universidade Federal de Alagoas; 2020. 127p.

Indivíduos com ascendência africana apresentam prevalências mais elevadas para hipertensão arterial, o que parece estar relacionado, dentre outros fatores, à predisposição genética, contudo, essa população apresenta-se sub-representada em estudos genéticos. Desta forma, esta tese teve como objetivo investigar as prevalências dos polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 em mulheres afrodescendentes do estado de Alagoas e suas associações com a hipertensão arterial. Foi realizado um estudo transversal com amostra probabilística de 1021 mulheres, na faixa etária de 20 a 49 anos, residentes em comunidade quilombolas do estado de Alagoas. O presente estudo fornece evidências de que as variantes polimórficas *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 estão associados com maiores níveis pressóricos em populações afrodescendentes, conseqüentemente, com maior prevalência de hipertensão arterial. Mulheres alagoanas afrodescendentes portadoras do genótipo TT para o gene da *NOS3* e genótipo AA para o gene da *IGFBP3* são mais susceptíveis à hipertensão arterial. Estes achados evidenciam a necessidade de estudar populações com ascendência africana para identificar fatores biológicos que contribuem para a hipertensão.

**Palavras Chave;** Óxido Nítrico Sintase; IGFBP3; Hipertensão; Estresse Oxidativo; Grupo com ancestrais do continente africano; Vulnerabilidade em saúde.

## GENERAL ABSTRACT

Individuals of African descent have higher prevalence of arterial hypertension, which seems to be related, among other factors, to genetic predisposition, however, this population is underrepresented in genetic studies. Thus, this thesis aimed to investigate the prevalence of *NOS3* polymorphisms rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 and TCF7L2, rs7903146 in women of African descent from a state of Alagoas and their activities with arterial hypertension. A cross-sectional study was carried out with a probabilistic sample of 1021 women, aged 20 to 49 years, living in the quilombola community in the state of Alagoas. The present study evidences that the polymorphic variants *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 are associated with higher blood pressure levels in Afro-descendant populations, consequently, with a higher prevalence of arterial hypertension. Afro-descendant Alagoas women with the TT genotype for the *NOS3* gene and AA genotype for the *IGFBP3* gene are more susceptible to arterial hypertension. These findings highlight the need to study groups of African descent to identify biological factors that contribute to hypertension.

**Key words;** Nitric Oxide Synthase; *IGFBP3*; Hypertension; Oxidative stress; Group with ancestors from the African continent; Health vulnerability.

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 3: ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL

- Tabela 1** - Distribuição da hipertensão arterial sistêmica (HAS) segundo variáveis socioeconômicas, demográficas, estilo de vida, antropométricas e bioquímicas em mulheres afrodescendentes do estado de Alagoas, (n = 1021). ..... 55
- Tabela 2** – Prevalência de hipertensão arterial (%) e pressão arterial sistólica (média  $\pm$  dp; mediana e intervalo interquartil), de acordo com as frequências genótípicas para os genes NOS3 rs1799983, TCF7L2 rs7903146 e IGFBP3 rs11977526..... 56
- Tabela 3** - Razões de prevalências (RP) e respectivos intervalos com 95% de confiança (IC95%) obtidas por regressão de Poisson multivariável, segundo modelo teórico hierárquico de determinação da hipertensão arterial. .... 57
- Tabela 4** - Modelos dominante e recessivo de determinação da hipertensão arterial (HAS) em mulheres brasileiras Afrodescendentes..... 58

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 2: REVISÃO DE LITERATURA

<b>Figura 1</b> - Distribuição das comunidades remanescentes de quilombos no Brasil; fonte (Fundação Palmares 2017) .....	19
<b>Figura 2</b> - Polimorfismo do gene NOS3. Demonstrando o SNP 894G>T localizado no exon 7 responsável pela substituição do aminoácido Glu por Asp; modelo adaptado de (OLIVEIRA-PAULA; LACCHINI; TANUS-SANTOS, 2016). .....	30
<b>Figura 3</b> - Proteína eNOS Glu 298 e Asp 298 demonstrando a diferença entre os domínios N – Terminais, modelo estrutural proteico gerado utilizando o RaptorX web server (KÄLLBERG et al., 2012). .....	31
<b>Figura 4</b> - Organização esquemática do gene IGFBP3. Demonstrando o SNP LOC102723446 G>A localizado no cromossomo 7; modelo adaptado de <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11977526">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11977526</a> .....	33
<b>Figura 5</b> - Organização esquemática do gene TCF7L, demonstrando o SNP C >T localizado no cromossomo 10; modelo adaptado de <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs790314">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs790314</a> .....	34

### CAPITULO 3: ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL.

<b>Figura 1</b> - Modelo conceitual hierárquico explicativo da hipertensão arterial sistêmica (Adaptado de Neto et al., 2019).....	54
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATP - Adenosina trifosfato  
DM - Diabetes mellitus  
CNVs - Microssatélites e minissatélites  
EBIA - Escala brasileira de insegurança alimentar  
EDRF - Fator relaxante derivado do endotélio  
EHW – Equilíbrio de Hardy-Weinberg  
eNOS - Enzima conversora de oxido nítrico  
GH - Hormônio do crescimento  
HbA1c - Hemoglobina glicada  
IGFBP3 - Proteína-3 de ligação a IGF  
*IGFBP3* - Gene *IGFBP3*  
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina  
IMC - Índice de massa corpórea  
*KCNJ1* - Gene *KCNJ1*  
NaCl - Cloreto de sódio  
NO - Oxido nítrico  
*NOS3* – Gene *NOS3*  
PA - Pressão arterial  
PQB - Proteína Quinase B  
PAD - Pressão arterial diastólica  
PAS – Pressão arterial sistólica  
SNP – Polimorfismos de nucleotídeo único  
SUS - Sistema único de saúde  
*TCF7L2* – Gene *TCF7L2*  
UNICEFF - Fundo das nações unidas para infância

## SUMÁRIO

RESUMO GERAL .....	7
GENERAL ABSTRACT.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1.0 APRESENTAÇÃO.....	15
2.0 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 População remanescentes dos quilombos.....	18
2.2 Hipertensão Arterial: Determinantes e Epidemiologia.....	20
2.3 Genética da Hipertensão.....	23
2.3.1 Hipertensão hereditária monogênia.....	23
2.3.2 Hipertensão essencial.....	24
2.4 Estratégias de estudo genético na hipertensão.....	24
2.5 Estudos de ligação.....	25
2.6 Estudos de associação.....	25
2.7 Genes candidatos selecionados para o estudo.....	26
2.8 Gene <i>NOS3</i> e sua proteína.....	27
2.9 Gene <i>IGFBP3</i> .....	31
2.10 Gene <i>TCF7L2</i> .....	33
3.0 ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL.....	36
4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	60
5.0 REFERÊNCIAS .....	62
APÊNDICE A.....	77
APÊNDICE B.....	78
APÊNDICE C.....	95

APÊNDICE D.....	96
PUBLICAÇÕES.....	101
ARTIGO SUBMETIDO.....	105
.....	106
DISPENSA REFERENTE TAXA DE PUBLICAÇÃO. ....	107
.....	107



## 1.0 APRESENTAÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por importantes alterações estruturais do sistema vascular em resposta a mudanças nas condições hemodinâmicas. Apresenta-se intimamente associada a outras morbidades, tais como, dislipidemias e diabetes mellitus, sendo uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no mundo (GELDSETZER et al., 2019).

Considerada uma doença de etiologia multifatorial, encontra-se mais prevalente entre afrodescendentes, embora exista uma maior prevalência de HAS em populações afrodescendentes quando comparadas a outras etnias, os estudos que envolvem a associação de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) com esta patologia avaliaram majoritariamente indivíduos de ancestralidade europeia, sendo escassos os trabalhos realizados com populações de origem africana (DORIS, 2002; FRANCESCHINI; LE, 2014; POPEJOY; FULLERTON, 2016). Logo, torna-se importante compreender o impacto do componente genético na gênese dessa patologia, com destaque para a contribuição dos polimorfismos em genes relacionados (YAMAGUCHI et al., 2011; MUNROE; BARNES; CAULFIELD, 2013).

A HAS é uma condição caracterizada por disfunção endotelial, um fenômeno que, apesar de discutido se primário ou secundário à HAS, tem importância fundamental na sua gênese e manutenção (BRIONES; TOUYZ, 2010). A HAS também é acompanhada de mudanças estruturais do sistema vascular em resposta a alterações nas condições hemodinâmicas. Na disfunção endotelial da HAS, o papel central reside no impedimento do vaso-relaxamento causado pela menor bioatividade do óxido nítrico (NO) na parede vascular, devido ao estresse oxidativo, provocando o desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, prevalecendo a ação deletéria das espécies reativas de oxigênio sobre células, tecidos e órgãos (RIZZONI, 2002; FERRONI et al., 2006; VASCONCELOS et al., 2007).

A IGFBP3 é uma proteína que tem a função de regular a biodisponibilidade do IGF-1 (ZHANG; CURHAN; FORMAN, 2011). Experimentos *in vitro* indicam que a IGFBP3 atua regulando a IGF-1 diminuindo a resistência vascular ao estimular a síntese de óxido nítrico nas células endoteliais (SOWERS, 1997). Consequentemente os níveis séricos da IGFBP3 estão intimamente relacionados com a produção de óxido nítrico endotelial e, por consequência, ao estresse oxidativo e HAS (SCHUTTE et al., 2014).

O sedentarismo, a adiposidade visceral e a resistência à insulina são importantes fatores de risco tanto para a hipertensão arterial quanto para o diabetes *mellitus* (DM). No

entanto, enquanto vários estudos têm demonstrado a associação do gene *TCF7L2* com a DM, a relação entre a prevalência de hipertensão arterial e estresse oxidativo com esse gene não foi investigada (CONEN et al., 2007; FERRANNINI; CUSHMAN, 2012).

Os SNPs no gene *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 podem influenciar diretamente a expressão dos genes, de modo que se constituem como importantes biomarcadores para o desenvolvimento de HAS. Entretanto, não foram encontrados estudos abordando esta associação em populações afrodescendentes (SENTHIL et al., 2005; YAN et al., 2010).

Considerando a população de mulheres afrodescendentes como público alvo e os polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146, este estudo pretende responder a seguinte questão: Os polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 estão associados com hipertensão arterial sistêmica?

No intuito de atingir o objetivo proposto, a presente tese foi dividida em dois capítulos: um de revisão de literatura, contextualizando as população remanescentes dos quilombos, hipertensão arterial: determinantes e epidemiologia, genética da hipertensão, estratégias de estudo genético na hipertensão, estudos de ligação, estudos de associação, genes candidatos selecionados, gene *NOS3*, gene *IGFBP3*, gene *TCF7L2* ; e um artigo original intitulado de “Prevalence of *IGFBP3*, *NOS3* and *TCF7L2* polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent.”

**2 REVISÃO DA LITERATURA**

## **2.0 REVISÃO DA LITERATURA.**

### **2.1 População remanescentes dos quilombos**

Quando se fala em quilombo, remete a lembrança do Quilombo dos Palmares, um local isolado com escravos negros foragidos e seu herói Zumbi, o mais conhecido do Brasil. Quilombolas são os atuais habitantes de comunidades negras rurais formadas por descendentes de africanos escravizados, que vivem, na sua maioria, da agricultura de subsistência em terras doadas, compradas ou ocupadas há bastante tempo (DE OLIVEIRA GASPAR; PORDEUS; DA SILVA, 1994).

Segundo o decreto nº 4887/2003 entende-se por “remanescentes das comunidades dos quilombos”, os grupos étnico-raciais, segundo critérios de auto atribuição, com trajetória histórica própria, dotados de relações territoriais específicas, com presunção de ancestralidade negra relacionada com a resistência à opressão histórica sofrida (BRASIL., 2003).

Esses remanescentes carregam um passado de lutas e conflitos, passando por processos de “expulsão” que desestruturaram a organização social/ coletiva de sua população, impelindo-os a desagregação, à extrema pobreza e marginalidade social (ARRUTI, 1997; LEITE, 2008).

Os quilombolas estão inseridos em uma categoria social cuja identidade étnica os distingue do restante da sociedade. Pois os mesmos são submetidos a processos de auto identificação bastantes dinâmicos, não restrito apenas a elementos materiais ou caracteres biológicos distintivos como a cor da pele, por exemplo. São comunidades que desenvolveram processos de resistência para manter e reproduzir seu modo de vida característico em um determinado lugar. (DA SILVA; DA SILVA, 2015)

Em 1988 aos remanescentes das comunidades dos quilombos que estejam ocupando suas terras, através do Art. 68 do Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, foi garantida a propriedade definitiva (BRASIL, 1988). Desde então surgiu uma necessidade constante pela garantia do acesso a terra, relacionado à identificação étnica, como forma de compensar a injustiça a qual esteve submetida está população específica durante séculos (DA SILVA; DA SILVA, 2015)

Em meados 1995 através do 1º Encontro Nacional das comunidades Quilombolas, foi formalizado um documento que solicitava a regularização dos seus territórios, bem como a implementação de políticas públicas voltadas a esse grupo populacional. Essa organização social culminou em inquestionáveis avanços no acesso as políticas públicas,

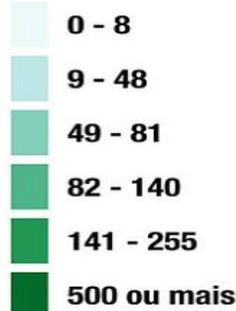
principalmente após a criação em 2003 da Secretaria de Políticas Públicas de Promoção de Igualdade Racial da Presidência da República (BRASIL, 2008)

Nesse âmbito de conquistas, em 2004 foi criado o Programa Brasil Quilombola - PBQ, que objetivou promover a melhoria da qualidade de vida dessa população específica, através de ações governamentais sinérgicas comprometidas com o desenvolvimento sustentável (Figura 1) (DA SILVA; DA SILVA, 2015).

### Comunidades quilombolas

Cerca de 2,6 mil quilombos estão certificados pela Fundação Palmares. Confira a concentração de comunidades por estado.

Número de comunidades certificadas:



mapa por auut studio • findauut.com

FONTE:  
Fundação Palmares, 2017

**Figura 1** - Distribuição das comunidades remanescentes de quilombos no Brasil; fonte (Fundação Palmares 2017)

Em 2008, o número de comunidades quilombolas reconhecidos no Brasil era de 3524, sendo que apenas 1.170 apresentavam certificação. No entanto, argumenta-se que “ainda se trabalha com números aproximados”, pois não se sabe com exatidão o número real de comunidades quilombolas no país (BRASIL, 2008). A chamada nutricional quilombola realizada em 2006, pela Secretaria Especial de Políticas de Promoção da Igualdade Racial (Seppir), UNICEFF, Coordenação Nacional de Articulação das Comunidades Negras Rurais Quilombolas (Conaq), Ministério do Desenvolvimento Social e Ministério da Saúde, constatou que as comunidades quilombolas do Brasil nos dias atuais ainda são marcadas por processos de discriminação e exclusão que imprimem à sua realidade um quadro socioeconômico bastante excludente quando comparado ao resto da população brasileira. Esse contexto de iniquidades acentua-se principalmente nos aspectos básicos relacionados a educação, trabalho, saúde e moradia (BRASIL., 2008).

Além disso, outro estudo conduzido na comunidade quilombola Caina dos Crioulos, localizada no Estado da Paraíba, aponta que esse grupo populacional geralmente não tem acesso adequado a serviços de saúde e educação, e estão submetidos a condições ambientais e sanitárias deficientes (SILVA, 2007). Essas dificuldades aos serviços públicos de saúde, precárias condições socioambientais, atreladas a falta de prática de atividades físicas adequadas colocam claramente esse grupo populacional diante de um cenário epidemiológico rico em fatores de riscos e agravos a saúde (DE FREITAS; DE MIRANDA SILVA; GALVÃO, 2009).

Quanto mais forças, entendidas aqui como conhecimento científico, forem somadas aos órgãos responsáveis pela identificação e reconhecimento de comunidades quilombolas, mais amplas e otimizadas serão as suas atividades, visto que, poderá existir um preenchimento de lacunas presentes na historiografia nacional do Brasil, fortalecendo e embasando a discussão bem como a recharacterização do conceito de “Quilombos”, (SCHMITT; TURATTI; DE CARVALHO, 2002) no resgate da história de um povo que foi relegada a margem do processo histórico do país (PARÉ; OLIVEIRA; VELLOSO, 2007). Desde 2004 o tema Saúde da População Negra representa uma das prioridades do Governo Federal, onde as ações do Ministério da Saúde têm sido intensificadas na perspectiva de promover melhores condições de saúde à população afrodescendente, em consonância com o SUS. Isto porque, conhecendo os princípios doutrinários do SUS: Equidade, Integralidade e Universalidade; evidencia-se que a legislação não distingue e não discrimina nenhum grupo populacional. Mesmo assim, sabe-se ainda que as raízes da discriminação étnico-racial resistem em alguns contextos do SUS, requerendo dos gestores, dos trabalhadores e dos usuários medidas objetivas como forma de assegurar a universalidade do acesso aos serviços de qualidade. Além disso, esse quadro de desigualdade social ainda encontrado na população negra ressalta a necessidade da formulação de políticas sociais e de saúde, objetivando minimizar as diferenças sociais, culturais, educacionais e/ou econômicas, bem como garantir a cidadania desse povo (BRASIL., 2009).

## **2.2 Hipertensão Arterial: Determinantes e Epidemiologia**

A hipertensão é considerada uma das doenças mais prevalentes no mundo, sendo esta responsável por 7,64 milhões de mortes anuais. Destas mortes 80,0% ocorrem em países em desenvolvimento como o Brasil, onde aproximadamente 54,0% e 47,0% dos

casos de AVC e infarto agudo do miocárdio estão associados a hipertensão arterial (LAWES; VANDER HOORN; RODGERS, 2008)

Alterações na pressão arterial estão associadas com o aumento da idade, a pressão sistólica aumenta ao longo de toda a vida, contudo a pressão diastólica se eleva até mais ou menos 50 anos podendo estabilizar ou até mesmo sofrer involução após essa idade. A hipertensão diastólica elevada é um importante fator de risco e frequentemente está associada a doenças cardiovasculares até os 50 anos de idade, depois dessa idade a hipertensão sistólica passa a ser um fator de risco mais importante (CHOBANIAN et al., 2003b).

Em países desenvolvidos apenas 7,0% dos óbitos ocorridos antes dos sessenta anos estão associados a HAS, enquanto na África a prevalência está entre 25,0% (MATHERS; STEVENS; MASCARENHAS, 2009). No continente Africano as doenças cardiovasculares surgiram como um significativo problema de saúde, da mesma forma que vários países de outras regiões do planeta estão sob processo de transição epidemiológica no qual as doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão e diabetes estão ganhando expressividade quando comparado as doenças transmissíveis. Essa transição epidemiológica está intimamente relacionada as mudanças demográficas, sociais e econômica dessas populações (OLADAPO et al., 2010).

Estudo realizado no continente africano na década de 90 encontrou uma prevalência de 8,1,0% hipertensos, em uma amostra populacional nigeriana, contudo em estudos recentes realizado no continente demonstram um quadro epidemiológico totalmente distinto, com prevalência para HAS superiores a 20,0% em populações urbanas e rurais do continente africano (EKPO et al., 1992; THOROGOOD et al., 2007; EZZATI et al., 2015; KINGUE et al., 2015; CAPPuccio; MILLER, 2016).

O continente africano foi o precursor de um dos maiores eventos migratórios na história recente da humanidade, milhares de africanos foram trazidos como escravos para as américas durante quase três séculos. A grande maioria dos escravos habitavam o oeste da África essa população miscigenou-se entre eles e também com europeus e indígenas resultando em populações geneticamente heterógenas (MINTZ; PRICE, 2013).

Alguns estudos em populações afro-descendentes de países subdesenvolvidos e desenvolvidos demonstraram que a HAS é um problema de saúde constante (COOPER et al., 1997). Estudos realizados em população norte americana relatam 25,0% de

prevalência para HAS, contudo quando são estudadas populações afro – descendentes a prevalência pode chegar a 35,0% (GRAMS et al., 2015). Além disso alguns autores demonstram que a HAS é responsável por 20,0% da taxa de mortalidade em populações afros – descendentes e por apenas 10,0% da mortalidade em populações caucasianas norte americanas (GRAMS et al., 2015). Alguns estudos têm demonstrado que a prevalência de HAS é 50,0% maior em populações afrodescendentes quando comparadas com populações caucasianas e hispânicas dos Estados Unidos da América (COOPER; ROTIMI, 1997; BOOTH III et al., 2016).

No Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33,0% dos óbitos registrados, além disso essas doenças são responsáveis por 45,0% das internações de pessoas em fase adulta (LIMA E COSTA et al., 2000). Existe um grande aumento na expectativa de vida da população de países em desenvolvimento como o Brasil, bem como mudanças nos padrões alimentares e no estilo de vida, tendo como consequência o aumento das prevalências de doenças crônicas, entre elas a hipertensão (MOBLEY et al., 2006)

Dentre os vários fatores de risco para HAS podemos destacar: **Idade:** Existe relação direta e linear da PA com a idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60,0% na faixa etária acima de 65 anos (CESARINO et al., 2008). **Sexo e etnia:** A prevalência global de HAS entre homens e mulheres é semelhante, embora seja mais elevada nos homens até os 50 anos, invertendo-se a partir da 5ª década. Em relação à cor, a HAS é duas vezes mais prevalente em indivíduos afrodescendentes (LESSA, 2001; CESARINO et al., 2008). Estudos brasileiros com abordagem simultânea de gênero e cor demonstraram predomínio de mulheres negras com excesso de HAS de até 130,0% em relação às brancas (LESSA, 2001). **Excesso de peso e obesidade:** O excesso de peso se associa com maior prevalência de HAS desde idades jovens. Na vida adulta, mesmo entre indivíduos fisicamente ativos, incremento de 2,4 kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corporal (IMC) acarreta maior risco de desenvolver hipertensão (BRANDÃO et al., 2004) **Ingestão de sal:** Ingestão excessiva de sódio tem sido correlacionada com elevação da PA. A inserção de alimentos ultraprocessados ricos em sódio açúcar e gorduras nas dietas alimentares estão correlacionados com aumento da prevalência para HAS (KURTZ; MORRIS, 1983). **Ingestão de álcool:** A ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo pode aumentar a PA e a mortalidade cardiovascular em geral (MARTINEZ; LATORRE, 2006). Em populações brasileiras o consumo excessivo de etanol se associa

com a ocorrência de HAS de forma independente das características demográficas (SCHERR; RIBEIRO, 2009). **Fatores socioeconômicos:** A influência do nível socioeconômico na ocorrência da HAS é complexa e difícil de ser estabelecida (CONEN et al., 2009). **Genética:** A contribuição de fatores genéticos para a gênese da HAS está bem estabelecida na população (DE OLIVEIRA et al., 2008). Um estudo realizado com 1 631 mulheres quilombolas e 1 098 não quilombolas no Brasil, determinou que a prevalência para HAS das mulheres quilombolas permaneceu mais elevada quando comparada com a prevalência das mulheres não quilombolas (FERREIRA et al., 2013).

### **2.3 Genética da Hipertensão**

Com o avanço das técnicas moleculares estudos genéticos utilizando genes candidatos relacionados à regulação da pressão arterial podem representar um avanço considerável individualizando a intervenção, tanto nos estágios pré-clínicos quanto nos clínicos, por meio de uma terapia moldada a anormalidades subjacentes (JOSUÉ, 2005). Contudo a arquitetura genética responsável pela regulação da pressão arterial, sendo definida pelo número de variantes genéticas, suas frequências genotípicas e seus efeitos nos fenótipos permeando elevada herdabilidade ainda não foi totalmente elucidado (PADMANABHAN et al., 2010).

#### **2.3.1 Hipertensão hereditária monogênica.**

Existem algumas formas de herança mendeliana para HAS contudo essas patologias correspondem a menos de 1,0% de todos os casos de HAS (RAFIQ; ANAND; ROBERTS, 2010). Alguns estudos revelaram que o sistema de reabsorção iônica realizado nos glomérulos renais e o controle da volemia sanguínea são os principais fatores desencadeantes da hipertensão monogênica (TOBIN et al., 2008). Algumas mutações genéticas afetam principalmente a síntese de mineralocorticoides, provocando desequilíbrio hidroeletrólítico sobre os canais de sódio provocando alterações na pressão arterial (CITTERIO et al., 2010). Dentre as mutações podemos destacar as variantes polimórficas do gene *KCNJ1*, responsável pela síndrome de Bartter tipo 2, doença hereditária autossômica recessiva associada a uma alcalose hipocaliêmica com hipercaleiúria. É consequência de uma anomalia da função renal, com uma incapacidade de regulação

adequada do volume e composição dos fluídos corporais devido à deficiente reabsorção de NaCl numa estrutura específica do rim: a alça de Henle (TOBIN et al., 2008).

### **2.3.2 Hipertensão essencial.**

Hipertensão essencial é um distúrbio multifatorial que resulta da interação entre fatores genéticos associados a fatores ambientais (fenotípicos – interação gene ambiente), dentre os inúmeros fatores ambientais que contribuem para a elevação da pressão arterial podemos destacar o consumo excessivo de sal, consumo de álcool, tabagismo, excesso de peso, estresse, sedentarismo (CARRETERO; OPARIL, 2000).

A hipertensão essencial por ser uma doença multifatorial possui altas prevalências, no Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33,0% dos óbitos no Brasil, enquanto as formas monogênicas da hipertensão possuem prevalências inferiores a 1,0% da população ocasionada por mutações (LIMA E COSTA et al., 2000; KHOSLA; HOGAN, 2006).

Na hipertensão essencial vários genes candidatos têm sido analisados dentre eles podemos destacar os genes envolvidos na regulação de óxido nítrico, genes que codificam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, proteínas regulatórias de sinalização das proteínas G, alguns estudos sugerem uma alta correlação entre a inibição da enzima conversora de angiotensina e o eixo envolvendo os hormônios relacionados ao Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF – 1) e Proteína-3 de ligação a IGF (IGFBP-3) (VAN EICKELS; VETTER; GROHÉ, 2000; DEAN; BACH; BURRELL, 2003; ONDER et al., 2007). Mesmo após quase 20 anos envolvendo pesquisas sobre os genes candidatos, ainda não temos um consenso sobre a função exata dos genes que estão envolvidos na gênese da hipertensão arterial.

### **2.4 Estratégias de estudo genético na hipertensão.**

O mapeamento genético de doenças crônicas não transmissíveis têm sido impulsionadas através do avanço das técnicas de genotipagem, utilizando marcadores polimórficos de DNA. Os SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), consiste na variação da sequência de DNA que afeta somente uma base nitrogenada. Atualmente existem mais de 3 milhões de SNPs espalhados pelo genoma humano, os SNPs são os marcadores mais utilizados (CONSORTIUM, 2007).

Estudos genéticos de doenças crônicas não transmissíveis podem ser realizados

basicamente por meio de duas estratégias, estudos de associação e estudos de ligação (VINK, 2010).

## **2.5 Estudos de ligação**

Estudos de ligação tem como conceito fundamental a ligação genética que é descrita com a tendência de alelos divididos em dois loci distintos, localizados muito próximos em uma região cromossômica não sofrem recombinação entre si, com base nesse pressuposto os genes podem ser responsáveis por determinadas características fenotípicas, quanto podem ser marcadores genéticos polimórficos sem efeito no fenótipo. São utilizados no meio científico como hipóteses de transmissão de um segmento cromossômico entre gerações e são comparados com o padrão ancestral em uma determinada doença, desse modo, podemos definir uma região cromossômica candidata a conter o gene responsável por uma determinada doença (PARRA et al., 1998). Marcadores genéticos devem apresentar alta frequência de heterozigose na população, microssatélites são marcadores utilizados em estudos de ligação pois geralmente apresentam-se na população em altas taxas de heterozigose (CHAPUIS; ESTOUP, 2007). Esse tipo de estudo facilita a identificação nas regiões cromossômicas ligadas a condição estudada, geralmente essa abordagem é utilizada quando não se conhece a função específica de um determinado gene (CHAPUIS; ESTOUP, 2007).

Recentemente uma estratégia que vem sendo utilizada nas buscas de genes que estejam envolvidos na regulação da pressão arterial e da susceptibilidade a hipertensão são os estudos de ligação genômica em larga escala conhecidos como *genomewide linkage studies*, algumas metas - análises já encontraram loci de susceptibilidade envolvendo vários cromossomos (PROVINCE et al., 2003; SAUNDERS et al., 2007).

## **2.6 Estudos de associação.**

Estudos genéticos de associação utilizam frequências genotípicas de um marcador polimórfico ou um conjunto de marcadores entre indivíduos fenotipicamente afetados e indivíduos fenotipicamente não afetados. Os marcadores mais utilizados são os SNPs, por serem muitos numerosos. O SNP em estudo pode ter uma ação biológica direta no fenótipo da doença ou o mesmo

pode estar em desequilíbrio de ligação com os genes candidatos que determinam a susceptibilidade a essa doença (PROVINCE et al., 2003; DE BAKKER et al., 2005).

Com os avanços tecnológicos na área da genética e da genômica análises simultâneas de centenas de milhares de marcadores por um custo razoavelmente baixo, vem promovendo a expansão dos estudos de associação genômica em larga escala (*Genomewide Associations Studies* - GWAS) (XU; TAYLOR, 2009). Esses estudos buscam-se novos lócus contendo genes que se associam a diversas doenças, dentre elas podemos destacar as doenças crônicas não transmissíveis, por meio de varreduras do genoma, utilizando plataformas que analisam milhares de SNPs simultaneamente (EHRET, 2010). Alguns estudos de associação genômica em larga escala tem evidenciado associações entre diversos genes e a HAS, principalmente estudos envolvendo populações afrodescendentes (EHRET, 2010; KAYIMA et al., 2017). Contudo os efeitos dos SNPs são muito pequenos sobre os fenótipos e nem sempre sua associação é fácil, pois os fatores ambientais podem influenciar na interação gene – fenótipo, para diminuir esses fatores podemos utilizar a análise múltipla utilizando modelos teóricos hierárquicos (CHEN, G. K.; WITTE, 2007).

## **2.7 Genes candidatos selecionados para o estudo.**

Durante o a replicação do DNA, alguns "erros" podem ocorrer mutações. Tais como: a substituição de uma base por outra, a inserção de uma base ou a remoção de uma base. Esta pequena variação genética pontual pode ser passada para os descendentes do indivíduo no qual ela ocorreu, fazendo com que este genótipo se torne presente em uma pequena parcela da população. De fato, para ser considerado polimorfismo, a variante menos comum deve ser observada em pelo menos 1,0% da população, porém este conceito está sofrendo modificações, em vista que já existem SNPs catalogados em bases de dados que não cumprem exatamente essa critério (SCHORK; FALLIN; LANCHBURY, 2000).

Os polimorfismos genéticos mais comuns em humanos são inserções, deleções, inversões, duplicações, polimorfismos de base unica (SNP – *Single Nucleotide Polymorphisms*), variações no número de sequencias repetidas (VNTR – *Variable Number of Tandem Repeats*), variações no número de copias (CNVs), microssatélites e minissatélites (TUZUN et al., 2005).

Os SNPs podem surgir por dois processos: incorporação incorreta de base durante a replicação de DNA, e modificação química *in situ* de uma base, o primeiro processo é um evento extremamente raro, pois a enzima DNA Polimerase possui um alto grau de fidelidade de replicação, a um sistema elaborado de edição de bases incorporadas incorretamente (NACHMAN; CROWELL, 2000). Entretanto, o processo de modificação *in situ* explica o aparecimento da maioria dos SNPs, ocorrendo frequentemente nas regiões de DNA que sofrem a metilação, onde a citosina metilada pode sofrer desaminação formando uma timina estável. Isto explica o fato de que a grande maioria dos SNPs compreendem substituições nucleotídicas C-T ou A-G (PHILLIPS, 2007).

Atualmente, existem cerca de 24 milhões de registros de SNPs humanos depositados na base de dados pública dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) (RYAN et al., 2009). Foram selecionados para o estudo alguns SNPs de genes candidatos que participam de vias regulatórias da pressão arterial.

## **2.8 Gene *NOS3* e sua proteína.**

O NO é sintetizado nas células endoteliais a partir da L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (eNOS). O EDRF é importante na regulação do tônus vascular e do fluxo sanguíneo, inibindo a contração do músculo liso e a agregação plaquetária (JANSSENS et al., 1992). A eNOS foi isolada em 1992, a proteína humana traduzida tinha 1.203 aminoácidos de comprimento com uma massa molecular prevista de 133 kD, foi demonstrado que o cDNA codifica uma eNOS, regulada por cálcio, capaz de produzir EDRF em vasos sanguíneos (JANSSENS et al., 1992). Além disso em 1992 Marsden et al, clonaram e sequenciaram a eNOS humana, seus clones previram uma proteína de 1.203 aminoácidos com cerca de 60,0% de identidade com a isoforma de NO sintase de cérebro de rato.

A partir desse marco as sintases de óxido nítrico foram atribuídas a duas classes: uma classe regulada por cálcio identificada no cérebro, neutrófilos e células endoteliais, e uma classe independente de cálcio identificada em macrófagos e células endoteliais induzidos por endotoxinas ou citocinas (MARSDEN et al., 1992).

Em 1993 Marsden e colaboradores; isolaram clones genômicos que codificam a eNOS e determinaram a organização estrutural do gene. Ele contém

26 exons abrangendo aproximadamente 21 kb de DNA genômico e codifica um mRNA de 4.052 nucleotídeos. A caracterização da região 5' indicou que o gene *NOS3* é sem TATA box e exibe elementos promotores proximais consistentes com um gene expresso constitutivamente (MARSDEN et al., 1993).

Utilizando células humanas através de técnicas de hibridização o gene *NOS3* responsável para codificação da proteína eNOS foi localizado no cromossomo 7 na posição 7q35-q36 (ROBINSON et al., 1994).

Foi demonstrado que a eNOS é um substrato da Proteína Quinase B (PQB) pois a PQB ativou a enzima realizando uma fosforilação elevando a produção de NO nas células endoteliais (FULTON et al., 1999). Fisiologicamente esse estímulo é importante para formação contínua de óxido nítrico gerado pelo fluxo sanguíneo na camada endotelial pois a PQB é ativada sempre que ocorre estresse endotelial elevando a produção de NO, estudos demonstraram que a inibição da via eNOS - PQB diminui a fosforilação da PQB inibindo a ativação da eNOS que por consequência inibe a produção de NO (DIMMELER et al., 1999).

Estudo envolvendo a expressão de mRNA que induzem a codificação da eNOS em células trofoblásticas placentárias obtidas de gestações com pré-eclâmpsia e normotensas, demonstraram a existência de uma relação funcional entre a eNOS, constituindo o mecanismo biológico que leva à redução do fluxo sanguíneo da placenta e ao aumento da resistência ao fluxo na circulação feto-materna, caracterizando a fisiopatologia da pré-eclâmpsia (NAPOLITANO et al., 2000).

A doença renal policística autossômica dominante está associada a vasodilatação dependente do endotélio e diminuição vascular de óxido nítrico, partindo desse pressuposto a eNOS poderia ter um efeito modulador na doença renal policística autossômica dominante. Um estudo envolvendo 173 pacientes europeus utilizando os SNPs; *NOS3*-894 G>T, *NOS3* - 786T-C e o VNTR do intron 4, demonstrou que o alelo T do SNP *NOS3*-894 G>T possui maiores prevalências em pacientes acometidos pela doença renal policística, provocando uma clivagem parcial da eNOS, levando a uma diminuição da produção vascular de NO (PERSU et al., 2002).

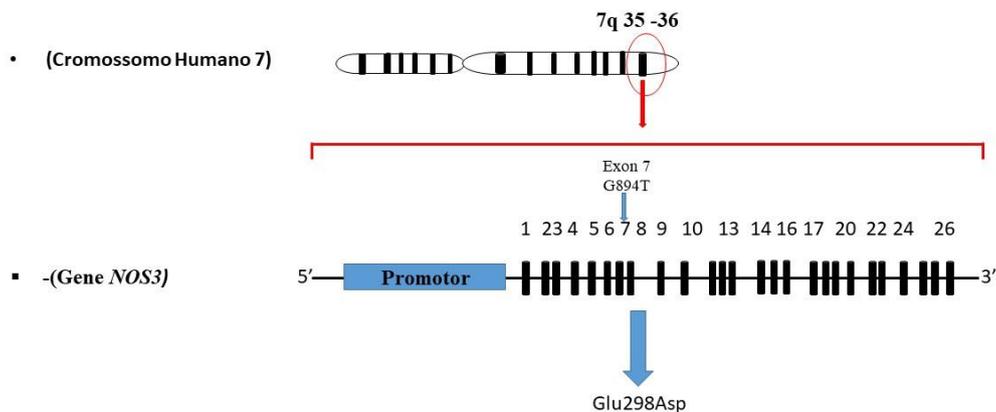
Estudo envolvendo camundongos mutantes nulos para *NOS3* demonstrou que a restrição calórica por três meses induziu a expressão do *NOS3* em vários tecidos aumentando a biogênese mitocondrial, conseqüentemente aumentando o consumo de oxigênio e produção de ATP nos animais do grupo controle. Assim o NO desempenha um papel fundamental nos processos induzidos pela restrição calórica e pode estar

envolvido no aumento da expectativa de vida em mamíferos (NISOLI et al., 2005).

Repetições polimórficas no no íntron 13 e 2 marcadores bi alélicos no íntron 18 do gene *NOS3* estão associados a histórico de infarto agudo do miocárdio em indivíduos fumantes, pois a vasodilatação endotelial-dependente é mediada pela liberação de óxido nítrico formado pela óxido nítrico sintase endotelial, expresso constitutivamente, o excesso de risco coronariano em indivíduos fumantes homozigotos é consistente com uma predisposição à disfunção endotelial (BONNARDEAUX et al., 1995). O espasmo coronário desempenha um papel importante na patogênese não apenas da angina variante, mas também da doença isquêmica do coração em geral. No entanto, a prevalência de espasmo coronário parece ser maior em japoneses do que em caucasianos, sugerindo que fatores genéticos podem estar envolvidos em sua patogênese (YASUE; KUGIYAMA, 1990). O óxido nítrico derivado do endotélio tem sido implicado no controle do tônus vascular atividades basais do óxido nítrico estimuladas pela acetilcolina e dependentes do fluxo estão diminuídas nas artérias coronárias e braquiais de pacientes com espasmo coronário (YOSHIMURA et al., 1998) . No ano de 1998 foi identificada uma variante glu298-para-asp no éxon 7 do gene *NOS3* que era mais frequente em pacientes com espasmo coronário (YOSHIMURA et al., 1998).

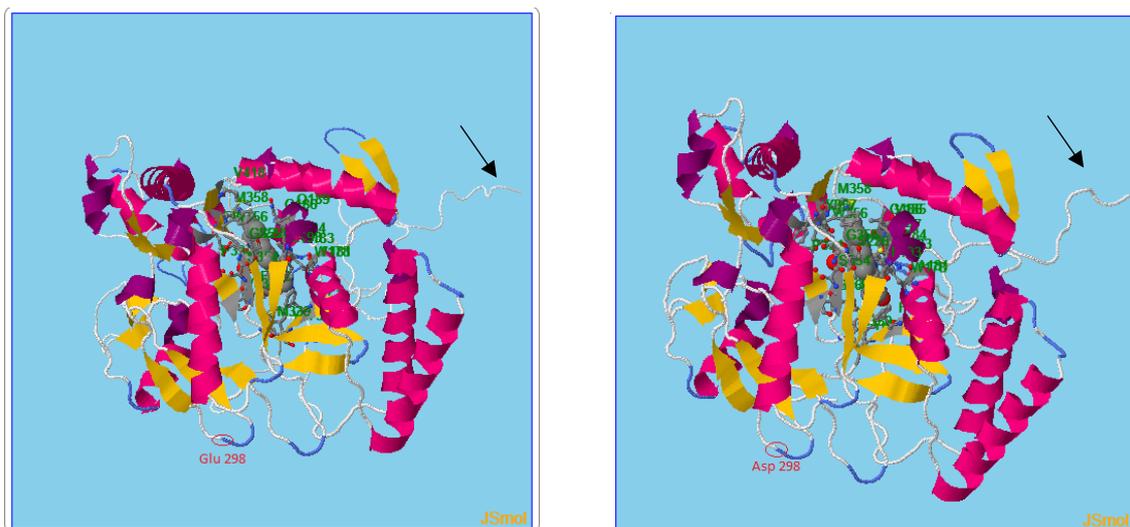
Em um estudo envolvendo o SNP *NOS3* - rs1799983, em uma população etnicamente caracterizada (100 caucasianos, 100 afro-americanos e 105 asiáticos); foram encontradas diferenças interétnicas marcantes na distribuição do mesmo, a frequência mais comum foi em caucasianos (34,5%), em afro-americanos (15,5%) ou asiáticos (8,6%) ( $p < 0,0001$ ) (TANUS-SANTOS; DESAI; FLOCKHART, 2001).

O SNP rs1799983 localiza-se, no éxon 7 do gene *NOS3*, resultando na substituição de uma guanina (G) para uma timina (T), sendo T o alelo de risco, figura 1 (PERSU et al., 2002). Já na proteína eNOS ocorre uma modificação de ácido glutâmico para um ácido aspártico no aminoácido 298 da sequência protética (Glu298Asp) (Figura 2) do domínio da estrutura extracelular do eNOS (HINGORANI et al., 1999). A eNOS 298Asp está sujeita a clivagem proteolítica nas células endoteliais e nos tecidos vasculares, o que pode levar a uma menor geração de NO vascular (TESAURO et al., 2000).



**Figura 2** - Polimorfismo do gene NOS3. Demonstrando o SNP 894G>T localizado no exon 7 responsável pela substituição do aminoácido Glu por Asp; modelo adaptado de (OLIVEIRA-PAULA; LACCHINI; TANUS-SANTOS, 2016).

Estudos demonstram que o SNP *NOS3* rs1799983 pode estar associado com hipertensão e pressão arterial diastólica entre os europeus da Península Ibérica (GONI et al., 2017). No *Bogalusa Heart Study* (estudo populacional da história natural da aterosclerose em crianças e jovens adultos de uma comunidade semi-rural, bi-étnica – 65,0% caucasoides; 35,0% afro-americanos - de Bogalusa, Louisiana), o SNP *NOS3* rs1799983 também esteve associado com medidas de rigidez da parede arterial em afro-americanos (CHEN, W. et al., 2004). Ainda, em outros estudos, o SNP *NOS3* rs1799983 também esteve associado a: espasmo coronário difuso, risco de infarto agudo do miocárdio e morte um ano após colocação de stent, reestenose em stent, ao potencial aterogênico em pacientes com diabetes (GORCHAKOVA et al., 2003).



**Figura 3** - Proteína eNOS Glu 298 e Asp 298 demonstrando a diferença entre os domínios N – Terminais, modelo estrutural proteico gerado utilizando o RaptorX web server (KÄLLBERG et al., 2012).

### 2.9 Gene *IGFBP3*

Em 1957, Salmon e Daughaday utilizando bioensaios com o hormônio do crescimento (GH) descobriram a somatomedina ou (IGF) proteína produzida no fígado em resposta ao GH. Essa nova substância foi grosseiramente definida como dependente de GH, semelhantes à insulina (SALMON; DAUGHADAY, 1957). Esta pesquisa abriu o caminho para uma série de descobertas no vasto sistema de IGFs que continuam até hoje.

O fator de crescimento insulina-símile (IGF-I) é um peptídeo de setenta aminoácidos que possui 50,0% de homologia estrutural com a molécula de insulina. (CHRISTIANSEN et al., 2001). O GH é o principal hormônio estimulador da produção de IGF-I, estado nutricional e o aporte proteico- calórico possuindo uma função primordial no mecanismo regulatório de produção desse peptídeo (THISSEN; KETELSLEGERS; UNDERWOOD, 1994). As concentrações de insulina, hormônio estimulador da tireoide e sexuais também estimulam a síntese de IGF-I (MARTHA et al., 1989).

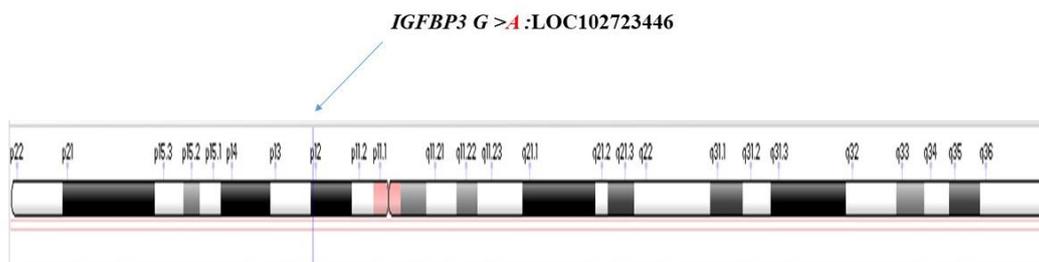
O gene para *IGFBP3* humano está localizado no braço curto do cromossomo 7 (7p) e tem um tamanho de 8,9 kb e 5 exons. Os hepatócitos são considerados os principais locais de produção da *IGFBP3*, contudo outros órgãos como rins, intestino, útero e placenta são também responsáveis por essa produção (HAN et al., 1996). A expressão da *IGFBP3* pode ser determinada nos tecidos através de mRNAs. Estudo envolvendo a

expressão de *IGFBP3* em células endoteliais uterinas demonstrou que a proteína possui propriedade fisiológica do corpo lúteo da menstruação e gravidez, os autores propuseram que a expressão regulada de *IGFBP3* endotelial pode desempenhar um papel no controle da angiogênese (FRASER et al., 2000). Estudo utilizando culturas de células endoteliais humanas demonstrou que a administração exógena de *IGFBP3* induziu a inibição de crescimento e apoptose indicando que a *IGFBP3* exerce uma função regulatória sobre as células endoteliais (SPOERRI et al., 2003).

Um estudo transversal envolvendo mulheres e homens afro-americanos, nativos havaianos, nipo-americanos e latinos determinou se as variações genéticas comuns em *IGF1*, *IGFBP1* ou *IGFBP3* influenciam os níveis circulantes das proteínas correspondentes. Cinco SNPs no gene *IGFBP3* altamente correlacionados (rs3110697, rs2854747, rs2854746, rs2854744, rs2132570 e rs11977526) demonstraram associações significativas com os níveis de *IGFBP3* quando ajustados de forma conservadora para testes de hipóteses múltiplas (tendências P ajustadas de Bonferroni =  $7,75 \times 10^{-8}$  a  $1,44 \times 10^{-5}$ ). Os padrões de associações foram consistentes nos 5 grupos raciais / étnicos (CHENG et al., 2007).

O SNP *IGFBP3* rs11977526 está no localizado no cromossomo 7; LOC102723446 e é constituído pelos alelos: G e A, sendo A o alelo de risco, está localizado em uma região intrônica (figura 3) (KAPLAN et al., 2011). Recentemente um estudo envolvendo variação genética e HAS em uma população africana demonstrou que seis SNPs: rs2004776, rs11977526, rs11191548, rs381815, rs2681492 e rs1327235 referentes aos genes *AGT*, *IGFBP3*, *CYP17A1*, *PLEKHA7*, *ATP2B1* e *JAG*, tinham níveis pressóricos significativamente superiores associados com pressão arterial diastólica, além disso o SNP rs11977526 para *IGFBP3* também obteve associação com HAS (KAYIMA et al., 2017).

## CROMOSSOMO 7



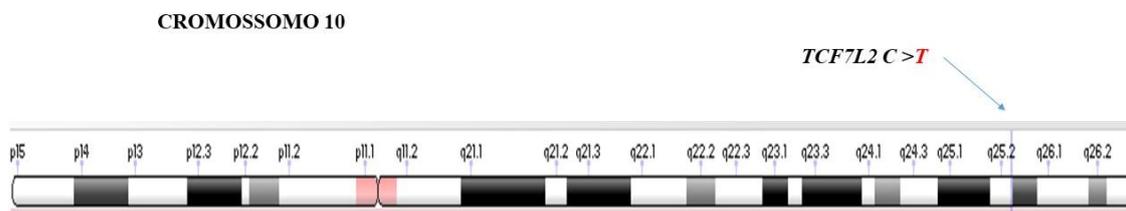
**Figura 4** - Organização esquemática do gene IGFBP3. Demonstrando o SNP LOC102723446 G>A localizado no cromossomo 7; modelo adaptado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11977526>.

## 2.10 Gene *TCF7L2*

O gene *TCF7L2* foi identificado no início de 2006. Os pesquisadores estavam realizando estudos de ligação com a diabetes tipo 2 no cromossomo 10q em indivíduos islandeses, quando encontraram uma associação muito forte de diabetes tipo 2 com variantes do gene *TCF7L2* (GRANT et al., 2006). As variantes foram todas fortemente correlacionadas entre si e foram representadas por um alelo de risco que está presente em ~ 28,0% dos indivíduos controle e ~ 36,0% dos indivíduos com diabetes tipo 2, o efeito sobre a diabetes tipo 2 foi considerável, com cada cópia adicional do alelo de risco aumentando as chances de doença 1,5 vezes estudos subsequentes têm replicado de forma consistente a associação das variantes *TCF7L2* com diabetes tipo 2. (SCOTT et al., 2006; CAUCHI et al., 2007; HELGASON et al., 2007).

O SNP rs7903146 localiza-se no cromossomo 10 no íntron 3 do gene *TCF7L2*, e é constituído pelos alelos: C e T, sendo T o alelo de risco (figura 4). O gene *TCF7L2* sinaliza a via WNT, atuando como um receptor nuclear para CTNNB1 ( $\beta$  - catenina) (SMITH, 2007). A sinalização WNT/  $\beta$  - catenina regula a proliferação celular, motilidade embriogênese, miogênese e adipogênese (ROSS et al., 2000; ETHERIDGE et al., 2004). Tem se mostrado importante para o desenvolvimento das ilhotas langerhans no pâncreas durante o crescimento embrionário (PAPADOPOULOU; EDLUND, 2005). Um recente estudo demonstrou um papel essencial na via Wnt /  $\beta$ -catenina atuando como um mediador na hipertensão, hipertrofia e fibrose miocárdica, na hipertensão (ZHAO, Y. et al., 2018). O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel importante na fisiopatologia da pressão arterial. A angiotensina II e a aldosterona são superexpressas, durante a hipertensão, a via WNT /  $\beta$ -catenina é regulada positivamente, como ocorre com o sistema renina-angiotensina (VALLEE; LEVY; BLACHER, 2018). Estudo

demonstrou que o SNP *TCF7L2* rs7903146 este associado a estreitamento arteriolar em indivíduos caucasianos sem coo morbidade para Diabetes Mellitus tipo 2 (YAN et al., 2010).



**Figura 5** - Organização esquemática do gene *TCF7L*, demonstrando o SNP C >T localizado no cromossomo 10; modelo adaptado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs790314>

### **3 ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL**

NETO, A; VASCOCELOS, N; SANTOS, T; DUARTE, L; ASSUNÇÃO, M; MARQUES, C; FERREIRA, H. **Prevalence of *IGFBP3*, *NOS3* and *TCF7L2* polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent.** Revista Científica em que está submetido: BMC MEDICAL GENOMICS (Classificação A2, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES)

### 3.0 ARTIGO CIENTÍFICO PRINCIPAL

#### **Prevalence of *IGFBP3*, *NOS3* and *TCF7L2* polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent.**

Universidade Federal de Alagoas  
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Campus A.C. Simões, BR 104 Norte, Tabuleiro do Martins,  
57072-970, Maceió, AL, Brasil

##### **Abel Barbosa Lira Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7597-3761>

e-mail: [abel.neto@arapiraca.ufal.br](mailto:abel.neto@arapiraca.ufal.br)

##### **Nancy Borges Rodrigues Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-1314>

e-mail: [nancymedvet@hotmail.com](mailto:nancymedvet@hotmail.com)

##### **Tamara Rodrigues dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5439-7910>

e-mail: [trodriguesnutri@gmail.com](mailto:trodriguesnutri@gmail.com)

##### **Luisa Elvira Cavazzani Duarte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-7915>

e-mail: [luisacavazzani@hotmail.com](mailto:luisacavazzani@hotmail.com)

##### **Monica Lopes Assunção**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-9890>

e-mail: [monica.lopesassuncao@gmail.com](mailto:monica.lopesassuncao@gmail.com)

##### **Carolinne de Sales Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-0657>

e-mail: [carolinne.marques@arapiraca.ufal.br](mailto:carolinne.marques@arapiraca.ufal.br)

##### **Haroldo da Silva Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1789-3138>

e-mail: [haroldo.ufal@gmail.com](mailto:haroldo.ufal@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** Ancestralidade africana parece ser fator de risco para hipertensão arterial (HAS), mas poucos estudos genéticos abordam essa questão. Objetivou-se investigar as prevalências dos polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 em mulheres brasileiras afrodescendentes e suas associações com HAS.

**Métodos:** Estudo transversal com amostra de 1021 mulheres (19 a 59 anos) das comunidades quilombolas de Alagoas (Brasil). Coletaram-se dados demográficos, socioeconômicos, de estilo de vida, antropométricos, bioquímicos e pressão arterial. O DNA foi extraído de células epiteliais da mucosa da bochecha. A genotipagem foi realizada por discriminação alélica por PCR. A medida de associação foi a razão de prevalência (RP), calculada por regressão de Poisson, com seleção hierarquizada das variáveis.

**Resultados:** As prevalências dos genótipos menos frequentes foram 26,5% (genótipo TT da *NOS3* rs1799983; 16,7% (genótipo AA da *IGFBP3*, rs11977526) e; 18,3% (genótipo TT *TCF7L2*, rs7903146). Para essas condições, as prevalências de HAS e RP (ajustadas) relativamente ao genótipo ancestral foram, respectivamente: 52,0% vs 24,5% (RP=1,54;  $p<0,001$ ); 62,0% vs 24,1% (RP=1,59;  $p<0,001$ ) e; 38,9% vs 27,9% (RP=0,86;  $p=0,166$ ). As associações com a HAS foram estatisticamente significantes, exceto para o polimorfismo *TCF7L2*: rs7903146, após análise ajustada.

**Conclusão:** Mulheres brasileiras afrodescendentes com o genótipo TT para o gene *NOS3* e o genótipo AA para o gene da *IGFBP3* são mais susceptíveis à hipertensão. A compreensão de mecanismos subjacentes que envolvem a patogênese da HAS pode motivar estudos que conduzam ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos relacionados ao metabolismo do óxido nítrico e ao manejo do estresse oxidativo.

**Palavras Chave;** Óxido Nítrico Sintase; Proteína 3 de Ligação a Fator de Crescimento Semelhante à Insulina; Estresse Oxidativo; Grupo com Ancestrais do Continente Africano.

## INTRODUÇÃO

A HAS é caracterizada por importantes alterações estruturais do sistema vascular em resposta a mudanças nas condições hemodinâmicas. Apresenta-se intimamente associada a outras morbidades, tais como, dislipidemias e diabetes mellitus, sendo uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no mundo (GELDSETZER et al., 2019). Esta enfermidade frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (WEBER et al., 2014).

Considerada uma doença de etiologia multifatorial, encontra-se mais prevalente entre afrodescendentes. Logo, torna-se importante compreender o impacto do componente genético na gênese dessa patologia, com destaque para os polimorfismos (MUNROE; BARNES; CAULFIELD, 2013). Embora exista uma maior prevalência de HAS em populações afrodescendentes quando comparadas a outras etnias, os estudos que envolvem a associação de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) com esta patologia avaliaram majoritariamente indivíduos de ancestralidade europeia, sendo escassos os trabalhos realizados com populações de origem africana (DORIS, 2002; FRANCESCHINI; LE, 2014; POPEJOY; FULLERTON, 2016).

A HAS é uma condição caracterizada por disfunção endotelial, um fenômeno que, apesar de discutido se primário ou secundário à HAS, tem importância fundamental na sua gênese e manutenção (BRIONES; TOUYZ, 2010). A HAS também é acompanhada de mudanças estruturais do sistema vascular em resposta a mudanças nas condições hemodinâmicas. Na disfunção endotelial da HAS, o papel central reside no impedimento do vaso-relaxamento causado pela menor bioatividade do óxido nítrico (NO) na parede vascular, devido ao estresse oxidativo, provocando o desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, prevalecendo a ação deletéria das espécies reativas de oxigênio sobre células, tecidos e órgãos (RIZZONI, 2002; FERRONI et al., 2006; VASCONCELOS et al., 2007).

O IGFBP3 é uma proteína que tem a função de regular a biodisponibilidade do IGF-1 (ZHANG; CURHAN; FORMAN, 2011). Experimentos *in vitro* indicam que a IGFBP3 atua regulando a IGF-1 diminuindo a resistência vascular ao estimular a síntese de óxido nítrico nas células endoteliais (SOWERS, 1997). Consequentemente os níveis séricos da IGFBP3 estão intimamente relacionados com a produção de óxido nítrico endotelial e, por consequência, ao estresse oxidativo e HAS (SCHUTTE et al., 2014).

O sedentarismo, a adiposidade visceral e a resistência à insulina são importantes fatores de risco tanto para a hipertensão arterial quanto para o diabetes *mellitus* (DM). No entanto,

enquanto vários estudos têm demonstrado a associação do gene *TCF7L-2* com a DM, a relação entre a prevalência de hipertensão arterial e estresse oxidativo com esse gene não foi investigada (CONEN et al., 2007; FERRANNINI; CUSHMAN, 2012).

Os SNPs no gene da *NOS3* rs1799983, no gene *IGFBP3*, rs11977526 e no gene *TCF7L2*, rs7903146 podem influenciar diretamente a expressão dos genes, de modo que se constituem como importantes biomarcadores para o desenvolvimento de HAS. Entretanto, não foram encontrados estudos abordando esta associação em populações afrodescendentes (SENTHIL et al., 2005; YAN et al., 2010).

O presente trabalho teve como objetivo verificar a prevalência dos SNPs nos genes da *NOS3* rs1799983, da *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146, investigar a possível associação da ocorrência desses SNPs com a hipertensão arterial em mulheres afrodescendentes, pertencentes a comunidades quilombolas do estado de Alagoas, Nordeste do Brasil.

## MÉTODOS

Estudo transversal de base populacional, do tipo inquérito domiciliar, cuja coleta de dados ocorreu no período de abril de 2017 a janeiro de 2018, tendo como população alvo as mulheres de 19 a 59 anos residentes nas comunidades remanescentes de quilombos do estado de Alagoas. Essas comunidades são formadas por descendentes de escravos e reconhecidas pelo governo federal segundo critério de auto atribuição.

No cálculo do tamanho amostral, a variável de interesse foi a HAS, cuja prevalência para mulheres afrodescendentes foi estimada em 35,8% (PADILHA et al., 2017). Diante da ausência de dados demográficos precisos categorizados por sexo, utilizou-se o quantitativo de famílias (6.465) estimado pela Secretaria de Estado do Planejamento, Gestão e Patrimônio do Governo do estado de Alagoas (2015). Assim, considerou-se que em cada família haveria uma mulher. (ALAGOAS. SECRETARIA DE ESTADO DO PLANEJAMENTO, 2015). Os cálculos foram realizados no módulo StatCalc do Epi Info, versão 3.5.4. Para um erro amostral de 3,0%, um intervalo com 95,0% de confiança e adicionando-se 10,0% (852 + 85) para compensar possíveis perdas amostrais, seriam necessárias 937 mulheres.

Usando a estratégia de amostragem sistemática, foram selecionadas 50,0% das 68 comunidades quilombolas existentes em Alagoas, as quais se encontram distribuídas em 27 dos 102 municípios alagoanos, a maioria situada entre a região agreste e o sertão do Estado. Em cada domicílio dessas comunidades, uma mulher com idade entre 19 e 59 anos era elegível para o estudo. Quando havia duas ou mais, a definição era feita por sorteio. Estar gestante ou no puerpério, bem como ter ingerido bebida alcoólica no dia da entrevista foram critérios de

exclusão.

A coleta de dados ocorreu por meio de entrevistas seguindo roteiro organizado em formulários estruturados. Nessa mesma ocasião foi aferida a pressão arterial e obtidas as medidas antropométricas. Em seguida, as mulheres foram encaminhadas para realizar os exames bioquímicos em um local predeterminado no âmbito de cada comunidade (serviço de saúde, escola, centro comunitário ou qualquer outro espaço julgado mais adequado no contexto da respectiva localidade).

### **Variável dependente**

A variável dependente foi a HAS, definida por pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg e/ou quando a participante referiu uso regular de fármacos anti-hipertensivos. A aferição da pressão arterial foi realizada em duplicata, com a participante sentada e após 15 minutos de repouso, utilizando-se aparelhos digitais da marca Omron® (modelo HEM-7113). Quando ocorria diferença superior a 20 mmHg entre as duas medidas, uma terceira era realizada. Para cálculo da média, a ser usada nas análises, desconsiderou-se a medida mais discrepante (CHOBANIAN et al., 2003a).

### **Variáveis Independentes**

As variáveis independentes foram os polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146. Para extração do DNA e testagem dos polimorfismos, foram coletadas amostras de células da mucosa oral. As participantes foram orientadas a bochechar previamente com 100 ml de água destilada e a coleta foi realizada por raspagem da face interna das bochechas com pequenas escovas citológicas estéreis, fazendo-se movimentos circulares por aproximadamente 30 vezes. As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos de 2 ml. As amostras assim obtidas foram armazenadas em geladeira para posterior extração do DNA através da técnica de salting out (ABRAO et al., 2005).

O gene que codifica a enzima eNOS, responsável pela produção de NO, está localizado no cromossomo 7 (em 7q36). O SNP *NOS3* rs1799983 é responsável pela substituição de um resíduo de ácido glutâmico por outro de ácido aspártico (Glu298Asp) (YOSHIMURA et al., 1998). O gene da *IGFBP3* é responsável pela codificação da insulín-like growth factor binding protein e está localizado no cromossomo 7 (em 7q12.3); o SNP *IGFBP3*, rs11977526 está posicionado em um locus gênico, íntron variante associado a concentrações de IGFBP3 (KAPLAN et al., 2011). O gene *TCF7L2* é responsável pela codificação da proteína *TCF7L2*

que atua como um fator de transcrição. Em humanos está localizado no cromossomo 10 (em 10q25.2). O SNP *TCF7L2*, rs7903146 é um íntrons variante (SOUSA et al., 2009).

Os SNPs *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 foram escolhidos para esta investigação após pesquisa bibliográfica no banco de dados proveniente de estudos genéticos do tipo genoma completo (Genome-Wide Association Studies - GWAS) (HIRSCHHORN; DALY, 2005; BUSH; MOORE, 2012). A genotipagem foi realizada utilizando o equipamento Step One Plus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), através de protocolo previamente padronizado (NETO et al., 2019).

### **Covariáveis**

As seguintes covariáveis foram utilizadas visando o controle de possíveis fatores de confusão e, também, para caracterização da amostra:

**Variáveis demográficas:** idade (19 a 30; 30,1 a 40; 40,1 a 59 anos).

**Variáveis socioeconômicas:** descarte de lixo (coleta pública; outros); participação no Programa Bolsa Família, uma intervenção de assistência social do governo federal baseada na complementação de renda (sim; não); situação de emprego (formal; informal; desempregado; aposentado; pensionista); renda familiar per capita ( $\geq 1$  salário mínimo;  $< 1$  salário mínimo); cadastro único para programas sociais (sim; não); escolaridade ( $\leq 4$  anos;  $> 4$  anos); cor da pele autorreferida (branca, parda; preta; amarela; indígena).

Com relação à raça/cor, na análise estatística considerou-se apenas duas categorias: preta/parda e outras (branca; amarela; indígena). Esta categorização foi necessária devido ao reduzido número de participantes que se autodeclararam amarelas ou indígenas (n=9).

A situação de segurança ou insegurança alimentar e nutricional (SAN ou INSAN) foi mensurada a partir da aplicação da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA), que categoriza a situação do domicílio em segurança e em insegurança leve, moderada e grave. A validade desse instrumento para comunidades quilombolas foi evidenciada a partir da constatação de que famílias de tal seguimento foram inseridas na amostra utilizada quando do processo de validação (KEPPLE; SEGALL-CORRÊA, 2011; SEGALL-CORRÊA et al., 2014).

**Variáveis relacionadas à saúde e ao estilo de vida:** Etilismo (sim; não); Tabagismo (sim; não); Nível de atividade física (NAF), mensurado com base nos resultados obtidos com a aplicação do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão 8 curta, classificando as mulheres como sedentárias ou ativas, conforme os escores obtidos (MATSUDO et al., 2001).

**Indicadores antropométricos:** Foram utilizados o Índice de Massa Corporal (IMC;  $\text{kg/m}^2$ ) e o perímetro da cintura (Pcint). Para o cálculo do IMC, os indivíduos tiveram seu peso e estatura verificados. Na aferição da massa corporal foram utilizadas balanças digitais portáteis (Seca®, modelo 813), com capacidade para 200 kg e subdivisões de 100g, aferidas semanalmente contra peso padrão. A estatura foi verificada em estadiômetro (modelo 213, Seca®) dotado de fita métrica inextensível de 205 cm e subdivisões em mm. Foram utilizados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde, obtendo-se as seguintes categorias: eutrofia (18,5 a 24,9  $\text{kg/m}^2$ ), sobrepeso (25,0 a 29,9  $\text{kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ). As mulheres que obtiveram  $\text{IMC} < 18,5$  ( $n=18$ ), ponto de corte que define o baixo peso corporal (magreza), foram analisadas em conjunto com aquelas classificadas como eutróficas. A medida do Pcint foi realizada com a mulher em pé, utilizando-se uma fita métrica não extensível, a qual era posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Utilizou-se o ponto de corte  $\geq 80$  cm para identificação do risco cardiovascular elevado ou de complicações metabólicas associadas à obesidade (CAMINHA et al., 2017).

**Variáveis bioquímicas:** Foram realizadas dosagens de colesterol total e frações, triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA1c) sem obrigatoriedade de jejum. Os testes foram feitos utilizando sangue capilar obtido por punção da polpa digital com auxílio de lancetas descartáveis. A determinação do perfil lipídico foi procedida em aparelho Alere Cholestech LDX® System (Abbott, USA) e seus respectivos cassetes de análise. Para classificação de dislipidemia, utilizou-se os pontos de corte preconizados pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose em caso de amostras obtidas sem jejum prévio: colesterol:  $\geq 190$  mg/dl; low density lipoprotein (LDL)  $\geq 160$  mg/dl; high density lipoprotein (HDL) 50 mg/dl; triglicerídeos  $\geq 175$  mg/dl (FALUDI et al., 2017). O diabetes mellitus foi diagnosticado por nível de HbA1c  $\geq 6,5\%$  e/ou uso de hipoglicemiantes orais. A HbA1c foi determinada em equipamento Nycocard Reader II® (Abbott, USA) (SCARTEZINI et al., 2017).

### **Processamento e análise dos dados**

Os dados foram digitados em dupla entrada independentes em formulário eletrônico gerado com o software Epi-Info<sup>tm</sup>, versão 3.5.4, possibilitando, após comparação, a identificação e correção de possíveis erros de digitação. O banco de dados assim constituído foi incorporado ao software Stata/SE 12.1 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA), por meio do qual todas as análises foram realizadas.

O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi analisado com o teste  $\chi^2$  ( $p > 0,05$ ). Esse procedimento é necessário para certificar que a população estudada obedece aos princípios da

genética de populações e, adicionalmente, como medida de controle da acurácia obtida nas análises dos genótipos (WIGGINTON; CUTLER; ABECASIS, 2005).

Para investigar diferenças nos níveis de pressão arterial sistólica segundo os genótipos de cada polimorfismo, verificou-se a aderência da distribuição dessa variável aos pressupostos paramétricos por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, complementado por métodos gráficos. Não ficando claramente evidenciada essa suposição, optou-se por usar simultaneamente as duas metodologias. Assim as médias foram avaliadas com Anova, enquanto que as medianas foram testadas com o teste de Kruskal-Wallis. Utilizaram-se os testes post-hoc de Bonferroni e de Dunnet, respectivamente.

A análise múltipla foi procedida segundo um modelo teórico hierárquico adaptado (NETO et al., 2019) (Figura 1), composto por quatro níveis: o primeiro contemplou as variáveis demográficas e socioeconômicas; no nível 2, as variáveis relacionadas ao estilo de vida; já o nível 3 incluiu os indicadores antropométricos e bioquímicos e; finalmente, no nível 4 foram analisadas as associações com os polimorfismos *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146. O nível 2 foi ajustado pelas variáveis do nível 1 com  $p < 0,05$ ; ajustou-se o nível 3 pelas variáveis com  $p < 0,05$  nos níveis 1 e 2; o quarto nível foi ajustado por todas as variáveis com  $p < 0,05$  nos níveis precedentes.

Para identificar associação entre a HAS e os genótipos dos polimorfismos, usou-se a razão de prevalência (RP) e respectivo intervalo com 95,0% de confiança (IC95%), calculados por regressão de Poisson com variância robusta. Foram elegíveis para a análise hierárquica todas as covariáveis que, na análise bruta, se associaram com a HAS em um nível de significância de até 20,0% ( $p < 0,2$ ). Em cada um dos quatro níveis de análise houve eliminação sucessiva das variáveis não significantes (backward stepwise elimination), permanecendo ao final do processo apenas aquelas com  $p < 0,05$ . A partir dessa definição, todas essas variáveis permaneceram no modelo ajustado final, mesmo que tenham perdido significância estatística nos níveis seguintes ao seu nível original, nos quais foram inseridas como variável de controle.

Para verificar a associação entre o modelo de estresse oxidativo e os polimorfismos que obtiveram um valor de  $p < 0,05$  na análise hierárquica, foram elaborados dois modelos: a) dominante, composto pelos genótipos ancestrais vs genótipos heterozigóticos + genótipos menos frequentes e b) modelo recessivo, composto pelos genótipos menos frequentes vs genótipos ancestrais + genótipos heterozigóticos (ZHAO, Z. et al., 2020).

## RESULTADOS

Foram identificadas 1091 mulheres elegíveis para o estudo. Foram excluídas aquelas que não tinham dados antropométricos ( $n=8$ ; 0,73%), faltavam as medidas de pressão arterial

(n=4; 0,36%) e para as quais não foi possível extrair o DNA (n=58; 5,31%). Com essas perdas, a amostra final analisada foi composta por 1021 mulheres ( $37,9 \pm 10,9$  anos), a maioria autodeclarada como preta/parda (91,1%), com renda familiar per capita inferior a um salário mínimo (66,0%) e usuárias do Programa Bolsa Família (74,1%). Metade tinha no máximo quatro anos de estudo (50,1%) e 73,7% pertenciam a famílias em situação de insegurança alimentar.

O etilismo e o tabagismo foram referidos, respectivamente, por 5,4% e 17,1% das mulheres. Quanto ao padrão de atividade física, 61,2% das participantes foram classificadas como sedentárias. A prevalência de hipertensão foi de 31,4%, enquanto o diabetes acometia 26,6%. As alterações correspondentes a hipertrigliceridemia e HDL baixo estiveram presentes em 32,3% e 40,3% das mulheres, respectivamente. Colesterol total e LDL elevados foram constatados em 44,4% e 25,9% das participantes, nesta ordem. A caracterização da amostra conforme as variáveis socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, antropométricas, bioquímicas e genéticas encontram-se descritas na Tabela 1.

#### TABELA 1

As prevalências dos genótipos para o SNP *NOS3* rs1799983 foram GG=47,9%, GT=25,6% e TT=26,5%, sendo este o genótipo menos frequente (GMF). Para os genótipos do SNP *TCF7L2*, rs7903146, a prevalência de CC foi de 51,6%, de CT 29,8% e para TT, o GMF, foi de 18,6%. Os genótipos do SNP, *IGFBP3*, rs11977526 obtiveram as seguintes prevalências: GG=39,5%); GA=43,8% e AA, o GMF, 16,7%. Foi possível observar uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis de pressão arterial e os SNPs, *NOS3* rs1799983 e *IGFBP3*, rs11977526, com destaque para os genótipos: TT, SNP; *NOS3* rs1799983 e genótipo AA, SNP; *IGFBP3*, rs11977526.

Os genótipos menos frequentes dos polimorfismos dos genes *NOS3*, rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 se associaram a maiores prevalências de HAS quando comparados com os genótipos ancestrais e heterozigóticos. A distribuição dos polimorfismos obedeceu ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg (Tabela 2).

Analisando as medidas de tendência central (média e mediana) relativas à pressão arterial sistólica (Tabela 2), verificou-se resultados semelhantes ao relatados para a distribuição da prevalência: os valores para os GMF da *NOS3* rs1799983 e da *IGFBP3* rs11977526 foram significativamente superiores aos valores para os demais genes, tanto na análise pela Anova como pela avaliação com o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para os polimorfismos da *TCF7L2* rs7903146 os níveis de PAS foram considerados estatisticamente semelhantes ( $p > 0,05$  em ambas as análises).

#### TABELA 2

Para o SNP da *NOS3* rs1799983, a prevalência de hipertensão entre as mulheres com genótipos GG, GT e TT foram 24,5%, 23,0% e 52,0%, respectivamente, observando-se diferença estatisticamente significativa quando comparado o resultado para TT em relação a GG ( $RP_a=1,54$ ;  $IC95\% = 1,27-1,86$ ;  $p<0,001$ ). Para o SNP da *IGFBP3* rs11977526, a prevalência de hipertensão entre as mulheres com genótipos GG, GA e AA foram 24,1%, 26,4% e 62,0%, respectivamente, observando-se diferença estatisticamente significativa quando comparado o resultado para AA em relação a GG ( $RP_a=1,59$ ;  $IC95\% = 1,27-1,98$ ;  $p<0,001$ ). Para o SNP da *TCF7L2* rs7903146, a prevalência de hipertensão entre as mulheres com genótipos CC, CT e TT foram 27,9%, 32,9% e 38,9%, respectivamente, não se observando diferença estatística quando comparado o resultado para TT em relação a CC ( $RP_a=0,86$ ;  $IC95\% = 0,69 - 1,06$ ;  $p=0,166$ ) (Tabela 3).

### TABELA 3

Após a análise ajustada, os fatores que se associaram de forma significativa à hipertensão foram: faixa etária mais elevada, família usuária do Programa Bolsa Família, está com obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), baixo nível de HDL-c e diabetes mellitus. Foi realizada a análise dos modelos dominantes e recessivos utilizando os fatores de risco: faixa etária (30,1 a 40,0), faixa etária (40,1 a 59,0), Programa Bolsa Família, Excesso de peso ( $IMC \geq 25$ ), HDL-c e hemoglobina glicada. No modelo dominante os genótipos (*NOS3*: GG + *IGFBP3*: GG vs *NOS3* GT + TT; *IGFBP3*: AG + AA) as mulheres apresentaram uma prevalência para HAS de 34,7% ( $RP=1,42$ ;  $IC95\%: 1,12 -1,79$ ;  $p=0,003$ ). Contudo no modelo recessivo (*NOS3*: TT + *IGFBP3*: AA vs *NOS3*: GG + GT *IGFBP3*: GG + AG) as mulheres apresentaram prevalência para HAS de 77,0% ( $RP=2,07$ ;  $IC95\%: 1,78-2,42$   $p<0,001$ ). A significância estatística permaneceu mesmo após ajuste para todos os fatores de risco, nos modelos dominantes e recessivos, referentes aos genes *NOS3* e *IGFBP3* (Tabela 4).

### TABELA 4

## DISCUSSÃO

O presente estudo fornece evidências de que, em mulheres afrodescendentes do nordeste brasileiro, as variantes polimórficas *NOS3* rs1799983 e *IGFBP3*, rs11977526 estão associadas com maiores níveis pressóricos e, conseqüentemente, com maior prevalência de hipertensão arterial. Essa mesma relação fora observada para o polimorfismo *TCF7L2*, rs7903146 somente na análise bruta, pois após análise ajustada perdeu a significância.

Estudo realizado com população africana, investigou se biomarcadores da função endotelial estão relacionados à biodisponibilidade de IGF-1 (IGF-1, IGFBP3 ou IGF-1 / IGFBP-3M proporção), demonstrando que o IGF-1 biodisponível, medido pela razão IGF1 / IGFBP3, está associado de maneira benéfica ao CAV-1, um biomarcador de ativação endotelial (BARNARD et al., 2018). Além disso, o IGF-1 biodisponível tendia a está inversamente ligado ao ICAM-1, outro marcador de ativação endotelial, aumentando assim a expressão de CAV-1 e ICAM-1 (BALARAM et al., 1997; SCHUTTE et al., 2014).

Estudos anteriores indicaram que alguns SNPs presentes nos genes *IGFBP3* e *NOS3* estão associados à diminuição nos níveis séricos dessas proteínas (AL-ZAHRANI et al., 2006; CHENG et al., 2007; SAKAR et al., 2015). Resultados de metanálise envolvendo 11.700 mulheres grávidas com HAS induzida pela gestação, demonstraram que populações africanas e latino-americanas apresentaram associação entre o polimorfismo rs1799983 e a suscetibilidade à esse tipo de HAS no modelo dominante (MA et al., 2016). Adicionalmente, vários estudos demonstraram forte associação do polimorfismo *NOS3* rs1799983 com HAS (ALREFAI et al., 2016; GONI et al., 2017; NETO et al., 2019).

Pesquisas envolvendo SNPs do gene da *IGFBP3* e HAS têm demonstrado associação destes fatores, como verificado por estudo envolvendo indivíduos da África Oriental em que o polimorfismo *IGFBP3*, rs11977526 estava associado ao risco da enfermidade (KAYIMA et al., 2017) (AZAM; AZIZAN, 2018) (LIANG et al., 2017).

Neste trabalho observou-se maior predisposição para HAS na presença do genótipo TT para o gene *NOS3* e do genótipo AA gene *IGFBP3*. No caso das mulheres afrodescendentes heterozigóticas (genótipo GT do gene *NOS3* e genótipo AG do gene *IGFBP3*), a magnitude das diferenças entre as prevalências de HAS não foi estatisticamente significativa. Contudo, quando analisamos o modelo dominante e recessivo, mesmo após ajuste dos fatores de risco, os modelos referentes aos genes *NOS3* e *IGFBP3* continuaram significantes. Portanto, esses dados evidenciam que a presença do genótipo TT do gene *NOS3* rs1799983 e o genótipo AA do gene *IGFBP3* rs11977526 constitui-se em importante fator de risco para a hipertensão arterial.

A variante polimórfica *NOS3* rs1799983 produz uma alteração no aminoácido Asp para Glu na posição 298. Essa substituição está associada à diminuição da estabilidade da proteína (PHILIP et al., 1999; SENTHIL et al., 2005). O genótipo AA do gene *IGFBP3* demonstrou regular a expressão de proteínas através de miRNAs desestabilizando o mRNA, o que é associado à diminuição dos níveis séricos de IGFBP3 (KAPLAN et al., 2011; FANG et al., 2017; LIANG et al., 2017).

Em nossa análise, os modelos dominantes e recessivos demonstraram uma forte associação dos genótipos TT do gene *NOS3* rs1799983 e AA do gene *IGFBP3* rs11977526 com

a HAS. A CAV-1 é o principal elo de ligação entre o gene *NOS3* e *IGFBP3* pois interage fisicamente com essas regiões gênicas, possibilitando a co-expressão entre as duas proteínas (MATSUMOTO et al., 2005; SINGH et al., 2012; PETSCHNIGG et al., 2014). Recentemente alguns estudos demonstraram que a CAV-1, proteína responsável pela regulação da função da eNOS, está intimamente ligada ao IGF-1 e IGFBP3, regulando a proliferação celular endotelial, desenvolvimento vascular e estresse oxidativo (YAMAGUCHI et al., 2011; AHARINEJAD et al., 2012; JARAJAPU et al., 2012; BAHR et al., 2013; SHYU et al., 2017; BEYFUSS; HOOD, 2018; LUO et al., 2019).

Os GMF dos SNPs: *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 apresentaram frequências genóticas semelhantes a estudos realizados em populações africanas (LI et al., 2004; GAD et al., 2012; DANQUAH et al., 2013; KAYIMA et al., 2017).

Esse estudo foi conduzido no âmbito de um projeto mais amplo, o qual tinha por objetivo diagnosticar as condições de nutrição e saúde da população materno infantil das comunidades quilombolas do estado de Alagoas. Assim, não previa a inclusão de homens e idosos. Diante disso, a ausência de indivíduos do sexo masculino se constitui uma limitação desta pesquisa. Devido às diferenças existentes na ocorrência de hipertensão por gênero, sugere-se a realização de estudos adicionais que incluam participantes do sexo masculino.

### CONCLUSÃO

O genótipo TT do gene *NOS3*, rs1799983 e o genótipo AA do gene *IGFBP3*, rs11977526 estão associados à maior prevalência de hipertensão arterial, sendo importantes fatores de risco para esse agravo, principalmente quando associados a faixas etárias mais elevadas, excesso de peso corporal, diabetes e dislipidemias. Considerando que o mecanismo de ação que faria com que mulheres com os genótipos TT, *NOS3* e AA *IGFBP3* apresentem níveis pressóricos superiores envolve menor produção metabólica de óxido nítrico e, conseqüente, aumento do estresse oxidativo, os achados ora apresentados sugerem que esses SNPs estejam ligados diretamente a regulação da pressão arterial.

Estudos moleculares futuros são necessários para revelar papéis importantes da eNOS e IGFBP3 quando relacionadas à HAS. Estudos de associação tais como o que ora se apresenta são de grande relevância por motivar a realização de investigações que busquem elucidar as vias moleculares envolvidas na etiologia da HAS e, conseqüentemente, no desenvolvimento de novos fármacos relacionados a essas vias.

**REFERÊNCIAS:**

1. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus M-E, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, Tsabedze L, Supiyev A, Sturua L, Bahendeka SK: **The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1· 1 million adults.** *The Lancet* 2019, **394**(10199):652-662.
2. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CVS: **Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.** *The journal of clinical hypertension* 2014, **16**(1):14-26.
3. Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ: **Advances in blood pressure genomics.** *Circulation research* 2013, **112**(10):1365-1379.
4. Doris PA: **Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis.** *Hypertension* 2002, **39**(2):323-331.
5. Franceschini N, Le TH: **Genetics of hypertension: discoveries from the bench to human populations.** *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2014, **306**(1):F1-F11.
6. Popejoy AB, Fullerton SM: **Genomics is failing on diversity.** *Nature News* 2016, **538**(7624):161.
7. Briones AM, Touyz RM: **Oxidative stress and hypertension: current concepts.** *Current hypertension reports* 2010, **12**(2):135-142.
8. Rizzoni D: **Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy?** *Journal of hypertension* 2002, **20**(8):1479-1481.
9. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G: **Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension.** *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 2006, **16**(3):222-233.
10. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Silva M, Gomes ACM: **Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão.** *Rev Bras Hipertens* 2007, **14**(4):269-274.
11. Zhang L, Curhan GC, Forman JP: **Plasma insulin-like growth factor-1 level and risk of incident hypertension in non-diabetic women.** *Journal of hypertension* 2011, **29**(2):229.
12. Sowers JR: **Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology.** *Hypertension* 1997, **29**(3):691-699.

13. Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E: **Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1.** *Hypertension* 2014, **63**(5):1070-1077.
14. Yan Y, Klein R, Heiss G, Girman CJ, Lange EM, Klein BE, Rose KM, Boerwinkle E, Pankow JS, Brancati FL: **The transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism may be associated with focal arteriolar narrowing in Caucasians with hypertension or without diabetes: the ARIC Study.** *BMC endocrine disorders* 2010, **10**(1):9.
15. Senthil D, Raveendran M, Shen YH, Utama B, Dudley D, Wang J, Wang XL: **Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells.** *DNA and cell biology* 2005, **24**(4):218-224.
16. Padilha BM, da Silva Diniz A, da Silva Ferreira H, Tomiya MTO, Cabral PC: **Anthropometric predictors of hypertension in afro-descendant women.** *Scientia Medica* 2017, **27**(3):27527.
17. Alagoas. Secretaria de Estado do Planejamento GeP: **Estudo sobre as comunidades Quilombolas de Alagoas.** Maceió: SEPLAG; 2015.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT: **Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.** *hypertension* 2003, **42**(6):1206-1252.
19. Abrao M, Billerbeck A, Nishi M, Marui S, Mendonca B: **Standardization of DNA extraction with NaCl from oral mucosa cells: application in PROP1 gene study.** *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2005, **49**(6):978-982.
20. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, Kugiyama K, Ogawa H, Ogawa Y, Saito Y: **A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese.** *Human genetics* 1998, **103**(1):65-69.
21. Kaplan RC, Petersen A-K, Chen M-H, Teumer A, Glazer NL, Döring A, Lam CS, Friedrich N, Newman A, Müller M: **A genome-wide association study identifies novel loci associated with circulating IGF-I and IGFBP-3.** *Human molecular genetics* 2011, **20**(6):1241-1251.
22. Sousa AGP, Marquezine GF, Lemos PA, Martinez E, Lopes N, Hueb WA, Krieger JE, Pereira AC: **TCF7L2 polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality.** *PLoS One* 2009, **4**(11).

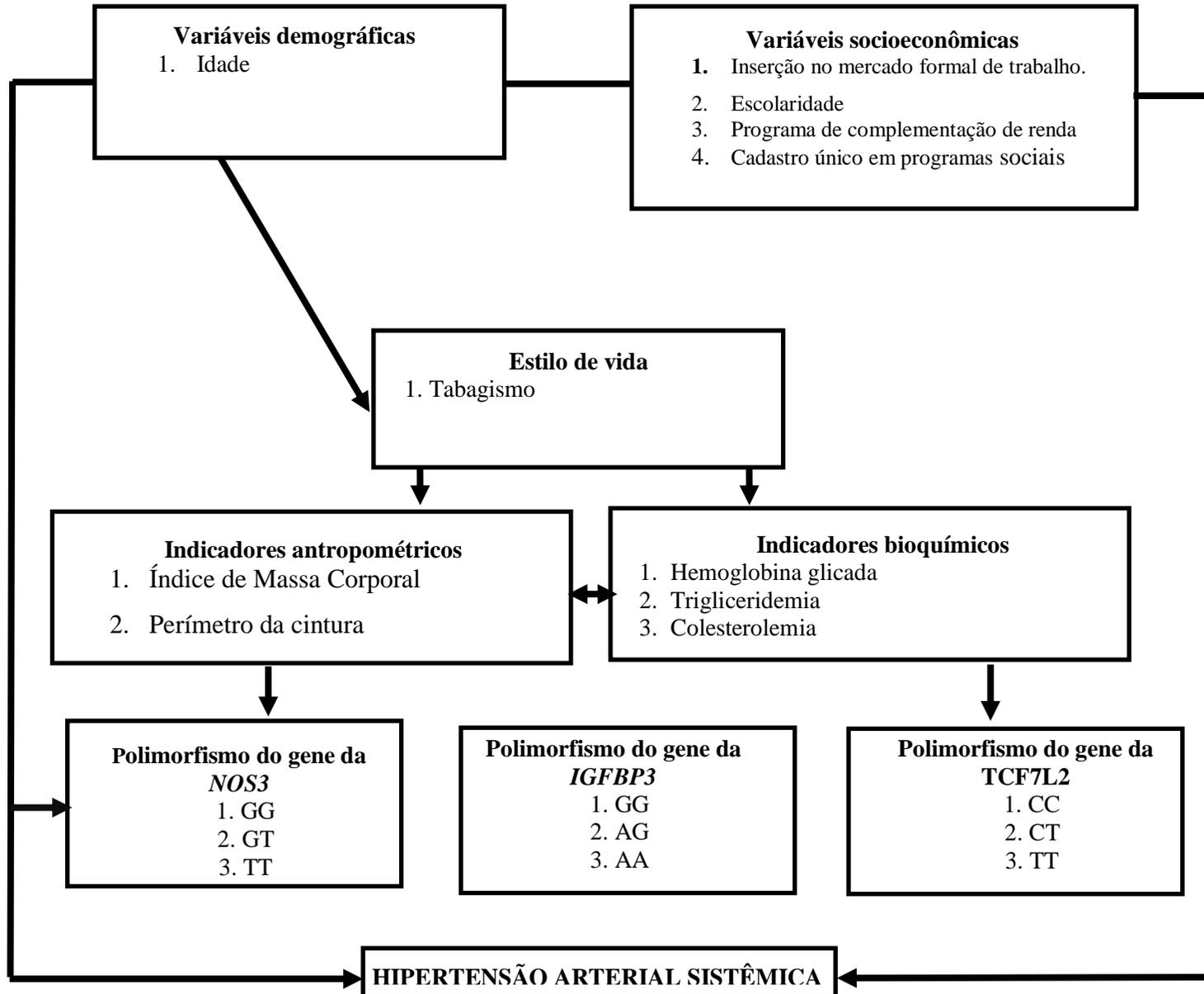
23. Bush WS, Moore JH: **Genome-wide association studies**. *PLoS computational biology* 2012, **8**(12).
24. Hirschhorn JN, Daly MJ: **Genome-wide association studies for common diseases and complex traits**. *Nature reviews genetics* 2005, **6**(2):95-108.
25. Neto ABL, Farias MC, Vasconcelos NB, Xavier JA, Assunção ML, Ferreira HS: **Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women**. *Archives of medical sciences Atherosclerotic diseases* 2019, **4**:e63-e73.
26. Kepple AW, Segall-Corrêa AM: **Conceituando e medindo segurança alimentar e nutricional**. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011, **16**:187-199.
27. Segall-Corrêa AM, Marin-León L, Melgar-Quiñonez H, Pérez-Escamilla R: **Refinement of the Brazilian household food insecurity measurement scale: Recommendation for a 14-item EBIA**. *Revista de Nutrição* 2014, **27**(2):241-251.
28. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G: **Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estupo de validade e reprodutibilidade no Brasil**. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2001, **6**(2):5-18.
29. Caminha TC, Ferreira HS, Costa NS, Nakano RP, Carvalho RES, Xavier Jr AF, Assunção ML: **Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil**. *Medicine* 2017, **96**(2).
30. Faludi AA, Izar MCdO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC: **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017**. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2017, **109**(2):1-76.
31. Scartezini M, Ferreira CES, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, Sumita NM, Barcelos LF, Faludi AA, Santos RD *et al*: **Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2017, **108**:195-197.
32. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR: **A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium**. *The American Journal of Human Genetics* 2005, **76**(5):887-893.
33. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, Wu S, Zhao H, Wang X, Liu H, Xiao C, Liu J: **Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis**. *International Journal of Hypertension* 2020, **2020**.

34. Barnard SA, Smith W, Mels CM, Botha S, Schutte AE: **Bioavailable IGF-1 is beneficially associated with biomarkers of endothelial function in young healthy adults: The African-PREDICT study.** *Growth Hormone & IGF Research* 2018, **41**:28-33.
35. Balaram SK, Agrawal DK, Allen RT, Kuszynski CA, Edwards JD: **Cell adhesion molecules and insulin-like growth factor-1 in vascular disease.** *Journal of vascular surgery* 1997, **25**(5):866-876.
36. Al-Zahrani A, Sandhu MS, Luben RN, Thompson D, Baynes C, Pooley KA, Luccarini C, Munday H, Perkins B, Smith P: **IGF1 and IGFBP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGFBP3 and risk of breast cancer.** *Human molecular genetics* 2006, **15**(1):1-10.
37. Cheng I, DeLellis Henderson K, Haiman CA, Kolonel LN, Henderson BE, Freedman ML, Le Marchand Lc: **Genetic determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (BP)-1, and IGFBP-3 levels in a multiethnic population.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007, **92**(9):3660-3666.
38. Sakar MN, Atay AE, Demir S, Bakir VL, Demir B, Balsak D, Akay E, Ulusoy AI, Verit FF: **Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension.** *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015, **28**(16):1907-1911.
39. Ma Q, Huang K, Guo H, Yang W, Luo W, Qiu J, Yang L: **Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and risk assessment for pregnancy-induced hypertension: evidence from 11 700 subjects.** *Hypertension Research* 2016, **39**(12):899-906.
40. ALrefai AA, Habib MSE-d, Yaseen RI, Gabr MK, Habeeb RM: **Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications.** *Molecular and cellular biochemistry* 2016, **421**(1-2):103-110.
41. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA: **Influence of fat intake and BMI on the association of rs1799983 NOS3 polymorphism with blood pressure levels in an Iberian population.** *European journal of nutrition* 2017, **56**(4):1589-1596.

42. Kayima J, Liang J, Natanzon Y, Nankabirwa J, Ssinabulya I, Nakibuuka J, Katamba A, Mayanja-Kizza H, Miron A, Li C: **Association of genetic variation with blood pressure traits among East Africans.** *Clinical genetics* 2017, **92**(5):487-494.
43. Azam AB, Azizan EAB: **Brief overview of a decade of genome-wide association studies on primary hypertension.** *International Journal of Endocrinology* 2018, **2018**.
44. Liang J, Le TH, Edwards DRV, Tayo BO, Gaulton KJ, Smith JA, Lu Y, Jensen RA, Chen G, Yanek LR: **Single-trait and multi-trait genome-wide association analyses identify novel loci for blood pressure in African-ancestry populations.** *PLoS genetics* 2017, **13**(5):e1006728.
45. Philip I, Plantefevre G, Vuillaumier-Barrot S, Vicaud E, LeMarie C, Henrion D, Poirier O, Levy BI, Desmonts JM, Durand Gv: **G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine.** *Circulation* 1999, **99**(24):3096-3098.
46. Fang Z, Yang S, Zhu L, Li Y, Chen Y, Jin Y, Zhao X, Zhao H, Chen X, Zhao Y: **Association study of IGFBP1 and IGFBP3 polymorphisms with hypertension and cardio-cerebral vascular diseases in a Chinese Han population.** *Oncotarget* 2017, **8**(44):77836.
47. Matsumoto M, Hatakeyama S, Oyamada K, Oda Y, Nishimura T, Nakayama KI: **Large-scale analysis of the human ubiquitin-related proteome.** *Proteomics* 2005, **5**(16):4145-4151.
48. Singh G, Kucukural A, Cenik C, Leszyk JD, Shaffer SA, Weng Z, Moore MJ: **The cellular EJC interactome reveals higher-order mRNP structure and an EJC-SR protein nexus.** *Cell* 2012, **151**(4):750-764.
49. Petschnigg J, Groisman B, Kotlyar M, Taipale M, Zheng Y, Kurat CF, Sayad A, Sierra JR, Usaj MM, Snider J: **The mammalian-membrane two-hybrid assay (MaMTH) for probing membrane-protein interactions in human cells.** *Nature methods* 2014, **11**(5):585.
50. Bahr TM, Hughes GJ, Armstrong M, Reisdorph R, Coldren CD, Edwards MG, Schnell C, Kedl R, LaFlamme DJ, Reisdorph N: **Peripheral blood mononuclear cell gene expression in chronic obstructive pulmonary disease.** *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2013, **49**(2):316-323.
51. Luo T, Shu J, Lu Z, Han T, Fang G, Xue X: **Potential role of caveolin-1 in regulating the function of endothelial progenitor cells from experimental MODS model.** *Mediators of inflammation* 2019, **2019**.

52. Shyu H-Y, Chen M-H, Hsieh Y-H, Shieh J-C, Yen L-R, Wang H-W, Cheng C-W: **Association of eNOS and Cav-1 gene polymorphisms with susceptibility risk of large artery atherosclerotic stroke.** *PLoS one* 2017, **12**(3).
53. Jarajapu YP, Cai J, Yan Y, Calzi SL, Kielczewski JL, Hu P, Shaw LC, Firth SM, Chan-Ling T, Boulton ME: **Protection of blood retinal barrier and systemic vasculature by insulin-like growth factor binding protein-3.** *PLoS One* 2012, **7**(7).
54. Beyfuss K, Hood DA: **A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle.** *Redox report* 2018, **23**(1):100-117.
55. Aharinejad S, Salama M, Rödler S, Ehrlich M, Zuckermann A, Laufer G: **Low serum IGF-1 is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients.** *Transplantation* 2012, **93**(3):309-313.
56. Yamaguchi Y, Yasuoka H, Stolz DB, Feghali-Bostwick CA: **Decreased caveolin-1 levels contribute to fibrosis and deposition of extracellular IGFBP-5.** *Journal of cellular and molecular medicine* 2011, **15**(4):957-969.
57. Li R, Lyn D, Lapu-Bula R, Oduwole A, Igho-Pemu P, Lankford B, Morgan J, Nkemdechi S, Liu G, Pack C: **Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans.** *American journal of hypertension* 2004, **17**(7):560-567.
58. Gad MZ, Abdel Rahman MF, Hashad IM, Abdel-Maksoud SM, Farag NM, Abou-Aisha K: **Endothelial nitric oxide synthase (G894T) gene polymorphism in a random sample of the Egyptian population: comparison with myocardial infarction patients.** *Genetic testing and molecular biomarkers* 2012, **16**(7):695-700.
59. Danquah I, Othmer T, Frank LK, Bedu-Addo G, Schulze MB, Mockenhaupt FP: **The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study.** *BMC medical genetics* 2013, **14**(1):96.

**Figura 1-** Modelo conceitual hierárquico explicativo da hipertensão arterial sistêmica (Adaptado de Neto et al., 2019).



**Tabela 1** - Distribuição da hipertensão arterial sistêmica (HAS) segundo variáveis socioeconômicas, demográficas, estilo de vida, antropométricas e bioquímicas em mulheres afrodescendentes do estado de Alagoas, (n = 1021).

Variáveis	n (%)	HAS (%)	*P valor
<b>Faixa etária (anos)</b>		-	-
19 a 30	293 (28,7)	6,5	-
30,1 a 40	325 (31,8)	25,5	<0,001
40,1 a 59	403(39,5)	54,3	<0,001
<b>Coleta Publica de Lixo</b>		-	-
Sim	498 (48,9)	29,6	-
Não	521 (51,1)	33,3	0,194
<b>Programa Bolsa Família</b>		-	-
Sim	757 (74,1)	27,2	-
Não	264 (25,9)	43,6	<0,001
<b>Desempregada</b>		-	-
Não	551 (54,3)	34,6	0,017
Sim	463 (45,7)	27,7	-
<b>Renda per capita</b>		-	-
≥ Salário mínimo	276 (34,0)	31,5	-
< Salário mínimo	536 (66,0)	33,3	0,602
<b>Cadastro único para programas sociais</b>		-	-
Sim	801 (78,4)	28,3	-
Não	220 (21,6)	42,7	<0,001
<b>Escolaridade</b>		-	-
> 4 anos	509 (49,9)	18,9	-
≤ 4 anos	511 (50,1)	43,8	<0,001
<b>Cor da pele (autodeclarada)</b>		-	-
Outras	91 (8,9)	28,6	-
Preta	928 (91,1)	31,8	0,528
<b>Insegurança Alimentar</b>		-	-
Não (0)	266 (26,3)	32,1	-
Sim (≥ 1)	746 (73,7)	31,2	0,657
<b>Etilismo</b>		-	-
Não (0)	961 (94,6)	31,4	-
Sim (≥1)	55 (5,4)	32,7	0,840
<b>Tabagismo últimos três meses</b>		-	-
Não (0)	842 (82,9)	29,5	-
Sim (≥1)	174 (17,1)	41,4	<0,002
<b>Nível de atividade física</b>		-	-
Ativo	394 (38,8)	31,5	-
Sedentário	622 (61,2)	31,9	0,83
<b>Classificação do IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		-	-
Eutrofia (18,5 a <25)	315 (31,3)	19,6	-
Sobrepeso (≥25 a <30)	377 (37,5)	32,6	<0,001
Obesidade (≥30)	313 (31,1)	42,5	<0,001
<b>Perímetro da cintura</b>		-	-
Normal (<0,80)	325 (32,5)	17,2	-
Aumentado (≥0,80)	676 (67,5)	38,8	<0,001
<b>Diabetes Mellitus</b>		-	-
Não (0)	749 (73,4)	26,0	-
Sim (≥1)	272 (26,6)	46,3	<0,001
<b>Triglicérides(mg/dL)</b>		-	-
Normal (<175)	691 (67,8)	24,8	-
Elevado (≥175)	329 (32,3)	45,6	<0,001
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>		-	-
Normal (<190)	568 (55,6)	23,9	-
Elevado (≥ 190)	453 (44,4)	40,8	<0,001
<b>*LDL-c (mg/dL)</b>		-	-
Normal (<130)	703 (74,2)	29,5	-
Elevado (≥130)	245 (25,9)	38,8	<0,007
<b>*HDL-c (mg/dL)</b>		-	-
Normal (≥40)	609 (59,7)	26,6	-
Baixo (<40)	411 (40,3)	38,4	<0,001

LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein HAS: hipertensão arterial sistêmica

P valor determinado pelo teste qui quadrado

**Tabela 2** – Prevalência de hipertensão arterial (%) e pressão arterial sistólica (média  $\pm$  dp; mediana e intervalo interquartil), de acordo com as frequências genotípicas para os genes NOS3 rs1799983, TCF7L2 rs7903146 e IGFBP3 rs11977526.

Genótipos	Frequência genotípica (%)	Hipertensão (%)	Pressão arterial sistólica †	
			Media $\pm$ sd	Mediana (P25 – P75)
<b>NOS3 rs1799983<sup>a</sup></b>				
GG	489 (47.9)	24.5	123.8 $\pm$ 17.9	120.5 (112.5 – 131.0)
GT	261 (25.6)	23.0	124.7 $\pm$ 18.8	121.0 (112.5 – 132.0)
TT	271 (26.5)	52.0	132.2 $\pm$ 21.9*	129.0 (114.5 – 147.5)**
			<b><i>p</i>&lt;0.001 (Anova)</b>	<b><i>p</i>=0.0001 (K-W)</b>
<b>TCF7L2 rs7903146<sup>b</sup></b>				
CC	527 (51.6)	27.9	125.44 $\pm$ 19.21	122.0 (113.0 – 133.0)
CT	304 (29.8)	32.9	125.86 $\pm$ 19.13	121.0 (113.5 – 134.8)
TT	190 (18.6)	38.9	129.13 $\pm$ 21.15	124.5 (113.5 – 140.0)
			<b><i>p</i>=0.0775 (Anova)</b>	<b><i>p</i>=0.1118 (K-W)</b>
<b>IGFBP3 rs11977526<sup>c</sup></b>				
GG	403 (39.5)	24.1	123.49 $\pm$ 18.04	120.0 (111.5 – 129.5)
AG	447 (43.8)	26.4	125.49 $\pm$ 19.04	121.0 (112.5 – 134.0)
AA	171 (16.7)	62.0	134.78 $\pm$ 22.13*	131.0 (118.5 – 147.5)**
			<b><i>p</i>&lt;0.001 (Anova)</b>	<b><i>p</i>=0.0001 (K-W)</b>

<sup>a, b, c</sup> Equilíbrio de Hardy Weinberg:

NOS3, rs1799983:  $\chi^2 = 220.1159$ ,  $p = 0,606$

TCF7L-2, rs7903146:  $\chi^2 = 112.3333$ ,  $p = 0,665$

IGFBP3; rs11977526:  $\chi^2 = 6.009$   $p = 0,613$

† One-sample Kolmogorov-Smirnov teste de distribuição normal:  $p < 0.001$  (a distribuição da pressão arterial sistólica difere significativamente da distribuição gaussiana).

\* Difere significativamente dos demais ( $p < 0,01$  pelo teste de Bonferroni).

K-W = Kruskal-Wallis test.

\*\* Difere significativamente dos demais ( $p < 0,01$  de acordo com o teste Dunnet com correção de Bonferroni).

**Tabela 3** - Razões de prevalências (RP) e respectivos intervalos com 95% de confiança (IC95%) obtidas por regressão de Poisson multivariável, segundo modelo teórico hierárquico de determinação da hipertensão arterial.

VARIÁVEIS	Nível 1 RP (IC95%)	P valor	Nível 2 *RP (IC95%)	P valor	Nível 3 *RP (IC95%)	P valor	Nível 4 RP (IC95%)	P valor
<b>Nível 1</b>								
Faixa etária: 30,1 a 40	3,95 (2,46-6,34)	<0,001	3,95 (2,46-6,34)	<0,001	3,54 (2,20-5,69)	<0,01	3,36 (2,10-5,36)	<0,01
Faixa etária: 40,1 a 50	8,06 (5,16-12,60)	<0,001	8,06 (5,16-12,60)	<0,001	7,33 (4,69-11,48)	<0,01	6,78 (4,35-10,59)	<0,01
Inserção no mercado formal de trabalho.	1,18 (0,99-1,41)	0,050	1,18 (0,99-1,41)	0,051	1,17 (0,99-1,40)	0,06	*	*
Escolaridade: ≤ 4 anos	1,21 (0,99-1,48)	0,060	1,21 (0,99-1,48)	0,056	*	*	*	*
Programa Bolsa Família: sim	1,20 (1,01-1,41)	0,037	1,20 (1,01-1,41)	0,037	1,15 (0,98-1,36)	0,094	1,12 (0,96-1,31)	0,156
Cadastro único em programas sociais: sim	1,06 (0,78-1,44)	0,680	*	*	*	*	*	*
<b>Nível 2</b>								
<i>Tabagismo</i>	-	-	0,99 (0,77-1,13)	0,48	*	*	*	*
<b>Nível 3</b>								
<i>IMC Sobrepeso (≥25 a &lt;30)</i>	-	-	-	-	1,26 (0,98-1,61)	0,067	1,29 (1,02-1,64)	0,033
<i>IMC Obesidade (≥30)</i>	-	-	-	-	1,63 (1,29-2,06)	<0,001	1,63 (1,29-2,06)	<0,001
Circunferência da cintura ≥80cm	-	-	-	-	1,02 (0,72-1,43)	0,091	*	*
Triglicerídeos ≥175 mg/dL	-	-	-	-	1,05 (0,88-1,26)	0,551	*	*
Colesterol total ≥ 190 mg/dL	-	-	-	-	1,20 (0,96-1,49)	0,101	*	*
*LDL-c (mg/dL) ≥160 mg/dL	-	-	-	-	0,90 (0,73-1,12)	0,384	*	*
*HDL-c (mg/dL) >50 mg/dL	-	-	-	-	1,27 (1,08-1,50)	0,003	1,24 (1,06-1,45)	0,007
Diabetes mellitus	-	-	-	-	1,28 (1,09-1,51)	0,003	1,16 (0,99-1,37)	0,060
<b>Nível 4</b>								
<b>TCF7L2</b>								
CC	-	-	-	-	-	-	1	-
CT	-	-	-	-	-	-	1,04 (0,78-1,19)	0,623
TT	-	-	-	-	-	-	0,86 (0,69-1,06)	0,166
<b>NOS3</b>								
GG	-	-	-	-	-	-	1	-
GT	-	-	-	-	-	-	0,95 (0,74-1,23)	0,755
TT	-	-	-	-	-	-	1,54 (1,27-1,86)	<0,001
<b>IGFBP3</b>								
GG	-	-	-	-	-	-	1	-
AG	-	-	-	-	-	-	0,96 (0,78-1,19)	0,751
AA	-	-	-	-	-	-	1,59 (1,27-1,98)	<0,001

LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; Razões de prevalências e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%)

**Tabela 4** - Modelos dominante e recessivo de determinação da hipertensão arterial (HAS) em mulheres brasileiras Afrodescendentes.

<b>Modelos</b>	<b>HAS (%)</b>	<b>* RP (IC95%)</b>	<b>P valor</b>
<b><i>Dominante</i></b>			
<i>(NOS3 GG) + (IGFBP3 GG)</i>	21,3	1	-
<i>(NOS3 TT+GT) + (IGFBP3 AG+ AA)</i>	34,7	1,42 (1,12 – 1,79)	0,003
<b><i>Recessivo</i></b>			
<i>(NOS3 GG +GT) +( IGFBP3 GG+ AG)</i>	26,5	1	-
<i>(NOS3 TT) + (IGFBP3 AA)</i>	77,0	2,07 (1,78 – 2,42)	<0,001

\*Razões de prevalências (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) ajustadas por regressão de Poisson utilizando os fatores de risco: faixa etária (30,1 a 40,0), faixa etária (40,1 a 59,0), programa de complementação de renda, sobrepeso (IMC  $\geq 25$  a  $< 30$ ), obesidade (IMC  $\geq 30$ ), HDL-c e diabetes mellitus; \*HAS: hipertensão arterial sistêmica

**4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

#### 4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Polimorfismos em um único nucleotídeo são pequenas mutações que ocorrem ao longo da cadeia dos genes, essas alterações geralmente estão associadas a doenças, contudo os fatores fenotípicos (ambientais) estão correlacionados. A hipertensão arterial está intimamente correlacionada a excesso de peso, idade e obesidade, essas comorbidades associadas a alterações genotípicas contribuem para o aumento da prevalência para hipertensão arterial. A hipótese de estudo testada neste trabalho foi de que alterações genotípicas dos polimorfismos nos genes *NOS3* rs1799983, *IGFBP3*, rs11977526 e *TCF7L2*, rs7903146 estão associadas a maiores prevalências para hipertensão arterial. Para isso partiu-se do pressuposto que as mulheres portadoras dos genótipos TT; gene *NOS3* rs1799983, AA; gene *IGFBP3*, rs11977526 e TT; gene *TCF7L2*, rs7903146 possuem maiores níveis pressóricos quando comparadas aos genótipos ancestrais e heterozigóticos.

O objetivo principal da pesquisa foi disponibilizar para comunidade científica novos possíveis alvos terapêuticos para hipertensão arterial envolvendo a síntese de óxido nítrico e estresse oxidativo, utilizando os genes *NOS3*, *IGFBP3* e *TC7L2*. Foi demonstrada uma forte associação entre os genes *NOS3* e *IGFBP3* com a hipertensão arterial sistêmica, contudo não foram observadas diferenças significativas entre a hipertensão arterial e o gene *TC7L2*.

Estudos moleculares futuros são necessários para revelar papéis importantes da *eNOS* e *IGFBP3* quando relacionadas à HAS. Estudos de associação tais como o que ora se apresenta são de grande relevância por motivar a realização de investigações que busquem elucidar as vias moleculares envolvidas na etiologia da hipertensão arterial e, conseqüentemente, no desenvolvimento de novos fármacos relacionados a essas vias.



## 5.0 REFERÊNCIAS

ABRAO, M.; BILLERBECK, A.; NISHI, M.; MARUI, S.; MENDONCA, B. Standardization of DNA extraction with NaCl from oral mucosa cells: application in PROP1 gene study. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 49, n. 6, p. 978-982, 2005.

AHARINEJAD, S.; SALAMA, M.; RÖDLER, S.; EHRlich, M.; ZUCKERMANN, A.; LAUFER, G. Low serum IGF-1 is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. **Transplantation**, v. 93, n. 3, p. 309-313, 2012.

AL-ZAHRANI, A.; SANDHU, M. S.; LUBEN, R. N.; THOMPSON, D.; BAYNES, C.; POOLEY, K. A.; LUCCARINI, C.; MUNDAY, H.; PERKINS, B.; SMITH, P. IGF1 and IGF1BP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGF1BP3 and risk of breast cancer. **Human molecular genetics**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2006.

ALAGOAS. SECRETARIA DE ESTADO DO PLANEJAMENTO, G. E. P. **Estudo sobre as comunidades Quilombolas de Alagoas**. Maceió: SEPLAG, 2015

ALREFAI, A. A.; HABIB, M. S. E.-D.; YASEEN, R. I.; GABR, M. K.; HABEEB, R. M. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 421, n. 1-2, p. 103-110, 2016.

APPEL, L. J.; MOORE, T. J.; OBARZANEK, E.; VOLLMER, W. M.; SVETKEY, L. P.; SACKS, F. M.; BRAY, G. A.; VOGT, T. M.; CUTLER, J. A.; WINDHAUSER, M. M. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. **New England journal of medicine**, v. 336, n. 16, p. 1117-1124, 1997.

ARRUTI, J. M. A. A emergência dos "remanescentes": notas para o diálogo entre indígenas e quilombolas. **Mana**, v. 3, n. 2, p. 7-38, 1997.

AZAM, A. B.; AZIZAN, E. A. B. Brief overview of a decade of genome-wide association studies on primary hypertension. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, n., p., 2018.

BAHR, T. M.; HUGHES, G. J.; ARMSTRONG, M.; REISDORPH, R.; COLDREN, C. D.; EDWARDS, M. G.; SCHNELL, C.; KEDL, R.; LAFLAMME, D. J.; REISDORPH, N. Peripheral blood mononuclear cell gene expression in chronic obstructive pulmonary disease. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 49, n. 2, p. 316-323, 2013.

BALARAM, S. K.; AGRAWAL, D. K.; ALLEN, R. T.; KUSZYNSKI, C. A.; EDWARDS, J. D. Cell adhesion molecules and insulin-like growth factor-1 in vascular disease. **Journal of vascular surgery**, v. 25, n. 5, p. 866-876, 1997.

BARNARD, S. A.; SMITH, W.; MELS, C. M.; BOTHA, S.; SCHUTTE, A. E. Bioavailable IGF-1 is beneficially associated with biomarkers of endothelial function in young healthy adults: The African-PREDICT study. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 41, n., p. 28-33, 2018.

BEYFUSS, K.; HOOD, D. A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle. **Redox report**, v. 23, n. 1, p. 100-117, 2018.

BONNARDEAUX, A.; NADAUD, S.; CHARRU, A.; JEUNEMAITRE, X.; CORVOL, P.; SOUBRIER, F. Lack of evidence for linkage of the endothelial cell nitric oxide synthase gene to essential hypertension. **Circulation**, v. 91, n. 1, p. 96-102, 1995.

BOOTH III, J. N.; DIAZ, K. M.; SEALS, S. R.; SIMS, M.; RAVENELL, J.; MUNTNER, P.; SHIMBO, D. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks: the Jackson Heart Study. **Hypertension**, v. 68, n. 2, p. 501-510, 2016.

BRANDÃO, A.; POZZAN, R.; FREITAS, E.; MAGALHÃES, M.; BRANDAO, A. P. BLOOD PRESSURE AND OVERWEIGHT IN ADOLESCENCE AND THEIR ASSOCIATION WITH INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME AFTER A 10 YEARS-PERIOD IN A BRAZILIAN YOUNG POPULATION. THE RIO DE JANEIRO STUDY: OP 099. **Journal of Hypertension**, v. 22, n., p. S111, 2004.

BRASIL. Constituição da república federativa do Brasil. **Brasília: Senado Federal, Centro Gráfico**, v., n., p., 1988.

BRASIL. **Políticas Sociais e Chamada Nutricional Quilombola: estudos sobre condições de vida nas comunidades e situação nutricional das crianças**: secondary title: Cadernos de Estudos Desenvolvimento Social em DebateMDS Brasília, 2008.

BRASIL. **Decreto nº 4887, de 20 de novembro de 2003. Regulamenta o procedimento para identificação, reconhecimento, delimitação, demarcação e titulação das terras ocupadas por remanescentes das comunidades dos quilombos de que trata o art. 68 do Ato das Disposições Constitucionais Transitórias**: secondary title, 2003.

BRASIL. **Políticas Sociais e Chamada Nutricional Quilombola: estudos sobre condições de vida nas comunidades e situação nutricional das crianças**: secondary title: Cadernos de Estudos Desenvolvimento Social em DebateMDS Brasília, 2008.

BRASIL. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher-PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**: secondary title: Ministério da Saúde Brasília, 2009.

BRIONES, A. M.; TOUYZ, R. M. Oxidative stress and hypertension: current concepts. **Current hypertension reports**, v. 12, n. 2, p. 135-142, 2010.

BUSH, W. S.; MOORE, J. H. Genome-wide association studies. **PLoS computational biology**, v. 8, n. 12, p., 2012.

CAMINHA, T. C.; FERREIRA, H. S.; COSTA, N. S.; NAKANO, R. P.; CARVALHO, R. E. S.; XAVIER JR, A. F.; ASSUNÇÃO, M. L. Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil. **Medicine**, v. 96, n. 2, p., 2017.

CAPPUCCIO, F. P.; MILLER, M. A. Cardiovascular disease and hypertension in sub-Saharan Africa: burden, risk and interventions. **Internal and emergency medicine**, v. 11, n. 3, p. 299-305, 2016.

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. Essential hypertension: part I: definition and etiology. **Circulation**, v. 101, n. 3, p. 329-335, 2000.

CAUCHI, S.; EL ACHHAB, Y.; CHOQUET, H.; DINA, C.; KREMLER, F.; WEITGASSER, R.; NEJJARI, C.; PATSCH, W.; CHIKRI, M.; MEYRE, D. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. **Journal of molecular medicine**, v. 85, n. 7, p. 777-782, 2007.

CESARINO, C. B.; CIPULLO, J. P.; MARTIN, J. F. V.; CIORLIA, L. A.; GODOY, M.; CORDEIRO, J. A. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. v., n., p., 2008.

CHAPUIS, M.-P.; ESTOUP, A. Microsatellite null alleles and estimation of population differentiation. **Molecular biology and evolution**, v. 24, n. 3, p. 621-631, 2007.

CHEN, G. K.; WITTE, J. S. Enriching the analysis of genomewide association studies with hierarchical modeling. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 2, p. 397-404, 2007.

CHEN, W.; SRINIVASAN, S. R.; BOND, M. G.; TANG, R.; URBINA, E. M.; LI, S.; BOERWINKLE, E.; BERENSON, G. S. Nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) influences arterial stiffness in adults: the Bogalusa Heart Study. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 7, p. 553-559, 2004.

CHENG, I.; DELELLIS HENDERSON, K.; HAIMAN, C. A.; KOLONEL, L. N.; HENDERSON, B. E.; FREEDMAN, M. L.; LE MARCHAND, L. C. Genetic determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (BP)-1, and IGFBP-3 levels in a multiethnic population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3660-3666, 2007.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO JR, J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J. T. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. **Jama**, v. 289, n. 19, p. 2560-2571, 2003a.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO JR, J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J. T. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003b.

CHRISTIANSEN, J.; BENGTSOON, B.; THORNER, M.; HINTZ, R.; SONKSEN, P.; COHEN, P.; CLEMMONS, D.; STRASBURGER, C.; CARLSSON, L.; TANAKA, T. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. **Journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 86, n. 5, p. 1868-1870, 2001.

CITTERIO, L.; LANZANI, C.; MANUNTA, P.; BIANCHI, G. Genetics of primary hypertension: The clinical impact of adducin polymorphisms. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1802, n. 12, p. 1285-1298, 2010.

CONEN, D.; GLYNN, R. J.; RIDKER, P. M.; BURING, J. E.; ALBERT, M. A. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. **European heart journal**, v. 30, n. 11, p. 1378-1384, 2009.

CONSORTIUM, I. H. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. **Nature**, v. 449, n. 7164, p. 851, 2007.

COOPER, R.; ROTIMI, C.; ATAMAN, S.; MCGEE, D.; OSOTIMEHIN, B.; KADIRI, S.; MUNA, W.; KINGUE, S.; FRASER, H.; FORRESTER, T. The prevalence of hypertension in seven populations of west African origin. **American journal of public health**, v. 87, n. 2, p. 160-168, 1997.

COOPER, R.; ROTIMI, C. **Hypertension in blacks**: secondary title: Oxford University Press, 1997.

DA SILVA, G. S.; DA SILVA, V. J. Quilombos Brasileiros: alguns aspectos da trajetória do negro no Brasil. **Revista Mosaico-Revista de História**, v. 7, n. 2, p. 191-200, 2015.

DANQUAH, I.; OTHMER, T.; FRANK, L. K.; BEDU-ADDO, G.; SCHULZE, M. B.; MOCKENHAUPT, F. P. The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study. **BMC medical genetics**, v. 14, n. 1, p. 96, 2013.

DE BAKKER, P. I.; YELENSKY, R.; PE'ER, I.; GABRIEL, S. B.; DALY, M. J.; ALTSHULER, D. Efficiency and power in genetic association studies. **Nature genetics**, v. 37, n. 11, p. 1217-1223, 2005.

DE FREITAS, D. B.; DE MIRANDA SILVA, J.; GALVÃO, E. F. C. A relação do lazer com a saúde nas comunidades quilombolas de Santarém. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 30, n. 2, p., 2009.

DE OLIVEIRA, C. M.; PEREIRA, A. C.; DE ANDRADE, M.; SOLER, J. M.; KRIEGER, J. E. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. **BMC medical genetics**, v. 9, n. 1, p. 32, 2008.

DE OLIVEIRA GASPAR, L. M. C.; PORDEUS, R. B.; DA SILVA, R. C. **O negro no Brasil: uma contribuição bibliográfica: acervo da Biblioteca da Fundação Joaquim Nabuco**: Fundação Joaquim Nabuco, Editora Massangana, 1994, v.22

DEAN, R. G.; BACH, L. A.; BURRELL, L. M. Upregulation of cardiac insulin-like growth factor-I receptor by ACE inhibition after myocardial infarction: potential role in remodeling. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 51, n. 6, p. 831-839, 2003.

DIMMELER, S.; FLEMING, I.; FISSLTHALER, B.; HERMANN, C.; BUSSE, R.; ZEIHNER, A. M. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. **Nature**, v. 399, n. 6736, p. 601-605, 1999.

DORIS, P. A. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. **Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 323-331, 2002.

EHRET, G. B. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. **Current hypertension reports**, v. 12, n. 1, p. 17-25, 2010.

EHRET, G. B.; FERREIRA, T.; CHASMAN, D. I.; JACKSON, A. U.; SCHMIDT, E. M.; JOHNSON, T.; THORLEIFSSON, G.; DONNELLY, L. A.; KANONI, S.; PETERSEN, A.-K. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. **Nature genetics**, v. 48, n. 10, p. 1171-1184, 2016.

EKPO, E.; UDOFIA, O.; ESHIET, N.; ANDY, J. Demographic, life style and anthropometric correlates of blood pressure of Nigerian urban civil servants, factory and plantation workers. **Journal of human hypertension**, v. 6, n. 4, p. 275-280, 1992.

ETHERIDGE, S. L.; SPENCER, G. J.; HEATH, D. J.; GENEVER, P. G. Expression profiling and functional analysis of wnt signaling mechanisms in mesenchymal stem cells. **Stem cells**, v. 22, n. 5, p. 849-860, 2004.

EZZATI, M.; OBERMEYER, Z.; TZOULAKI, I.; MAYOSI, B. M.; ELLIOTT, P.; LEON, D. A. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 9, p. 508, 2015.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A. C.; LOTTENBERG, A. M.; SPOSITO, A. C. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FANG, Z.; YANG, S.; ZHU, L.; LI, Y.; CHEN, Y.; JIN, Y.; ZHAO, X.; ZHAO, H.; CHEN, X.; ZHAO, Y. Association study of IGFBP1 and IGFBP3 polymorphisms with hypertension and cardio-cerebral vascular diseases in a Chinese Han population. **Oncotarget**, v. 8, n. 44, p. 77836, 2017.

FERREIRA, H. D. S.; SILVA, W. O.; SANTOS, E. A. D.; BEZERRA, M. K. D. A.; SILVA, B. C. V. D.; HORTA, B. L. Body composition and hypertension: a comparative study involving women from maroon communities and from the general population of Alagoas State, Brazil. **Revista de Nutrição**, v. 26, n. 5, p. 539-549, 2013.

FERRONI, P.; BASILI, S.; PAOLETTI, V.; DAVI, G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. **Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases**, v. 16, n. 3, p. 222-233, 2006.

FRANCESCHINI, N.; LE, T. H. Genetics of hypertension: discoveries from the bench to human populations. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 306, n. 1, p. F1-F11, 2014.

FRASER, H. M.; LUNN, S. F.; KIM, H.; DUNCAN, W. C.; RODGER, F. E.; ILLINGWORTH, P. J.; ERICKSON, G. F. Changes in insulin-like growth factor-binding protein-3 messenger ribonucleic acid in endothelial cells of the human corpus luteum: a possible role in luteal development and rescue. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 4, p. 1672-1677, 2000.

FULTON, D.; GRATTON, J.-P.; MCCABE, T. J.; FONTANA, J.; FUJIO, Y.; WALSH, K.; FRANKE, T. F.; PAPAPETROPOULOS, A.; SESSA, W. C. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. **Nature**, v. 399, n. 6736, p. 597-601, 1999.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 1980.

GAD, M. Z.; ABDEL RAHMAN, M. F.; HASHAD, I. M.; ABDEL-MAKSOUUD, S. M.; FARAG, N. M.; ABOU-AISHA, K. Endothelial nitric oxide synthase (G894T) gene polymorphism in a random sample of the Egyptian population: comparison with myocardial infarction patients. **Genetic testing and molecular biomarkers**, v. 16, n. 7, p. 695-700, 2012.

GELDSETZER, P.; MANNE-GOEHLER, J.; MARCUS, M.-E.; EBERT, C.; ZHUMADILOV, Z.; WESSEH, C. S.; TSABEDZE, L.; SUPIYEV, A.; STURUA, L.; BAHENDEKA, S. K. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1·1 million adults. **The Lancet**, v. 394, n. 10199, p. 652-662, 2019.

GONI, L.; CUERVO, M.; MILAGRO, F. I.; MARTÍNEZ, J. A. Influence of fat intake and BMI on the association of rs1799983 NOS3 polymorphism with blood pressure levels in an Iberian population. **European journal of nutrition**, v. 56, n. 4, p. 1589-1596, 2017.

GORCHAKOVA, O.; KOCH, W.; VON BECKERATH, N.; MEHILLI, J.; SCHÖMIG, A.; KASTRATI, A. Association of a genetic variant of endothelial nitric oxide synthase with the 1 year clinical outcome after coronary stent placement. **European heart journal**, v. 24, n. 9, p. 820-827, 2003.

GRAMS, M. E.; LI, L.; GREENE, T. H.; TIN, A.; SANG, Y.; KAO, W. L.; LIPKOWITZ, M. S.; WRIGHT, J. T.; CHANG, A. R.; ASTOR, B. C. Estimating time to ESRD using kidney failure risk equations: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 3, p. 394-402, 2015.

GRANT, S. F.; THORLEIFSSON, G.; REYNISDOTTIR, I.; BENEDIKTSSON, R.; MANOLESCU, A.; SAINZ, J.; HELGASON, A.; STEFANSSON, H.; EMILSSON, V.; HELGADOTTIR, A. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. **Nature genetics**, v. 38, n. 3, p. 320-323, 2006.

HAN, V. K.; MATSELL, D. G.; DELHANTY, P. J.; HILL, D. J.; SHIMASAKI, S.; NYGARD, K. IGF-binding protein mRNAs in the human fetus: tissue and cellular distribution of developmental expression. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 45, n. 3-5, p. 160-166, 1996.

HE, F. J.; MACGREGOR, G. A. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. **Journal of human hypertension**, v. 23, n. 6, p. 363, 2009.

HELGASON, A.; PÁLSSON, S.; THORLEIFSSON, G.; GRANT, S. F.; EMILSSON, V.; GUNNARSDOTTIR, S.; ADEYEMO, A.; CHEN, Y.; CHEN, G.; REYNISDOTTIR, I. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. **Nature genetics**, v. 39, n. 2, p. 218-225, 2007.

HINGORANI, A. D.; LIANG, C. F.; FATIBENE, J.; LYON, A.; MONTEITH, S.; PARSONS, A.; HAYDOCK, S.; HOPPER, R. V.; STEPHENS, N. G.; O'SHAUGHNESSY, K. M. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298→Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. **Circulation**, v. 100, n. 14, p. 1515-1520, 1999.

HIRSCHHORN, J. N.; DALY, M. J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. **Nature reviews genetics**, v. 6, n. 2, p. 95-108, 2005.

HORNE, B.; ANDERSON, J.; CARLQUIST, J.; MUHLESTEIN, J.; RENLUND, D.; BAIR, T.; PEARSON, R.; CAMP, N. Generating genetic risk scores from intermediate phenotypes for use in association studies of clinically significant endpoints. **Annals of human genetics**, v. 69, n. 2, p. 176-186, 2005.

JANSSENS, S. P.; SHIMOUCI, A.; QUERTERMOUS, T.; BLOCH, D.; BLOCH, K. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 21, p. 14519-14522, 1992.

JARAJAPU, Y. P.; CAI, J.; YAN, Y.; CALZI, S. L.; KIELCZEWSKI, J. L.; HU, P.; SHAW, L. C.; FIRTH, S. M.; CHAN-LING, T.; BOULTON, M. E. Protection of blood retinal barrier and systemic vasculature by insulin-like growth factor binding protein-3. **PLoS one**, v. 7, n. 7, p., 2012.

KÄLLBERG, M.; WANG, H.; WANG, S.; PENG, J.; WANG, Z.; LU, H.; XU, J. Template-based protein structure modeling using the RaptorX web server. **Nature protocols**, v. 7, n. 8, p. 1511-1522, 2012.

KAPLAN, R. C.; PETERSEN, A.-K.; CHEN, M.-H.; TEUMER, A.; GLAZER, N. L.; DÖRING, A.; LAM, C. S.; FRIEDRICH, N.; NEWMAN, A.; MÜLLER, M. A genome-wide association study identifies novel loci associated with circulating IGF-I and IGFBP-3. **Human molecular genetics**, v. 20, n. 6, p. 1241-1251, 2011.

KAYIMA, J.; LIANG, J.; NATANZON, Y.; NANKABIRWA, J.; SSINABULYA, I.; NAKIBUUKA, J.; KATAMBA, A.; MAYANJA-KIZZA, H.; MIRON, A.; LI, C. Association of genetic variation with blood pressure traits among East Africans. **Clinical genetics**, v. 92, n. 5, p. 487-494, 2017.

KEPPLE, A. W.; SEGALL-CORRÊA, A. M. Conceituando e medindo segurança alimentar e nutricional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n., p. 187-199, 2011.

KHOSLA, N.; HOGAN, D. Mineralocorticoid hypertension and hypokalemia. In: *Seminars in nephrology*, 2006Elsevier, p. 434-440.

KINGUE, S.; NGOE, C. N.; MENANGA, A. P.; JINGI, A. M.; NOUBIAP, J. J. N.; FESUH, B.; NOUEDOUI, C.; ANDZE, G.; MUNA, W. F. Prevalence and risk factors of hypertension in urban areas of Cameroon: a nationwide population-based cross-sectional study. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 17, n. 10, p. 819-824, 2015.

LARSON, N.; HUTCHINSON, R.; BOERWINKLE, E. Lack of association of 3 functional gene variants with hypertension in African Americans. **Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1297-1300, 2000.

LAWES, C. M.; VANDER HOORN, S.; RODGERS, A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **The Lancet**, v. 371, n. 9623, p. 1513-1518, 2008.

LEITE, I. B. O projeto político quilombola: desafios, conquistas e impasses atuais. **Estudos feministas**, v., n., p. 965-977, 2008.

LESSA, I. Epidemiologia insuficiência cardíaca e da hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Rev Bras de Hipertensão**, v. 8, n., p. 383-392, 2001.

LI, R.; LYN, D.; LAPU-BULA, R.; ODUWOLE, A.; IGHO-PEMU, P.; LANKFORD, B.; MORGAN, J.; NKEMDECHI, S.; LIU, G.; PACK, C. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans. **American journal of hypertension**, v. 17, n. 7, p. 560-567, 2004.

LIANG, J.; LE, T. H.; EDWARDS, D. R. V.; TAYO, B. O.; GAULTON, K. J.; SMITH, J. A.; LU, Y.; JENSEN, R. A.; CHEN, G.; YANEK, L. R. Single-trait and multi-trait genome-wide association analyses identify novel loci for blood pressure in African-ancestry populations. **PLoS genetics**, v. 13, n. 5, p. e1006728, 2017.

LIMA E COSTA, M. F. F.; GUERRA, H. L.; BARRETO, S. M.; GUIMARÃES, R. M. Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. **Informe epidemiológico do SUS**, v. 9, n. 1, p. 43-50, 2000.

LUO, T.; SHU, J.; LU, Z.; HAN, T.; FANG, G.; XUE, X. Potential role of caveolin-1 in regulating the function of endothelial progenitor cells from experimental MODS model. **Mediators of inflammation**, v. 2019, n., p., 2019.

MA, Q.; HUANG, K.; GUO, H.; YANG, W.; LUO, W.; QIU, J.; YANG, L. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and risk assessment for pregnancy-induced hypertension: evidence from 11 700 subjects. **Hypertension Research**, v. 39, n. 12, p. 899-906, 2016.

MARQUES, T. P. A questão do negro e a cultura organizacional: estudo de caso da Fundação Cultural Palmares. v., n., p., 2017.

MARSDEN, P. A.; SCHAPPERT, K. T.; CHEN, H. S.; FLOWERS, M.; SUNDELL, C. L.; WILCOX, J. N.; LAMAS, S.; MICHEL, T. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. **FEBS letters**, v. 307, n. 3, p. 287-293, 1992.

MARSDEN, P. A.; HENG, H.; SCHERER, S.; STEWART, R.; HALL, A.; SHI, X.; TSUI, L.; SCHAPPERT, K. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 23, p. 17478-17488, 1993.

MARTHA, P. M.; ROGOL JR, A. D.; VELDHUIS, J. D.; KERRIGAN, J. R.; GOODMAN, D. W.; BLIZZARD, R. M. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 69, n. 3, p. 563-570, 1989.

MARTINEZ, M. C.; LATORRE, M. D. R. D. D. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. **Arq. Bras. Cardiol**, v., n., p. 471-479, 2006.

MATHERS, C.; STEVENS, G.; MASCARENHAS, M. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**: World Health Organization, 2009

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L. C.; BRAGGION, G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estupo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MATSUMOTO, M.; HATAKEYAMA, S.; OYAMADA, K.; ODA, Y.; NISHIMURA, T.; NAKAYAMA, K. I. Large-scale analysis of the human ubiquitin-related proteome. **Proteomics**, v. 5, n. 16, p. 4145-4151, 2005.

MINTZ, S. W.; PRICE, R. The birth of African-American culture. In: (Ed.). **African-American Religion**: Routledge, 2013, p.46-62.

MOBLEY, L. R.; ROOT, E. D.; FINKELSTEIN, E. A.; KHAVJOU, O.; FARRIS, R. P.; WILL, J. C. Environment, obesity, and cardiovascular disease risk in low-income women. **American journal of preventive medicine**, v. 30, n. 4, p. 327-332. e321, 2006.

MUNROE, P. B.; BARNES, M. R.; CAULFIELD, M. J. Advances in blood pressure genomics. **Circulation research**, v. 112, n. 10, p. 1365-1379, 2013.

NACHMAN, M. W.; CROWELL, S. L. Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. **Genetics**, v. 156, n. 1, p. 297-304, 2000.

NAPOLITANO, M.; MICELI, F.; CALCE, A.; VACCA, A.; GULINO, A.; APA, R.; LANZONE, A. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 6, p. 2318-2323, 2000.

NETO, A. B. L.; FARIAS, M. C.; VASCONCELOS, N. B.; XAVIER, J. A.; ASSUNÇÃO, M. L.; FERREIRA, H. S. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women. **Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases**, v. 4, n., p. e63-e73, 2019.

NISOLI, E.; TONELLO, C.; CARDILE, A.; COZZI, V.; BRACALE, R.; TEDESCO, L.; FALCONE, S.; VALERIO, A.; CANTONI, O.; CLEMENTI, E. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. **Science**, v. 310, n. 5746, p. 314-317, 2005.

OLADAPO, O.; FALASE, A.; SALAKO, L.; SODIQ, O.; SHOYINKA, K.; ADEAPO, K. A prevalence of cardiometabolic risk factors among a rural Yoruba south-western Nigerian population: a population-based survey. **Cardiovascular journal of Africa**, v. 21, n. 1, p. 26, 2010.

OLIVEIRA-PAULA, G. H.; LACCHINI, R.; TANUS-SANTOS, J. E. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. **Gene**, v. 575, n. 2, p. 584-599, 2016.

ONDER, G.; LIPEROTI, R.; RUSSO, A.; CAPOLUONGO, E.; MINUCCI, A.; LULLI, P.; CESARI, M.; MAGGIO, M.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Use of ACE inhibitors is associated with elevated levels of IGFBP-3 among hypertensive older adults: results from the IISIRENTE study. **European journal of clinical pharmacology**, v. 63, n. 4, p. 389-395, 2007.

PADILHA, B. M.; DA SILVA DINIZ, A.; DA SILVA FERREIRA, H.; TOMIYA, M. T. O.; CABRAL, P. C. Anthropometric predictors of hypertension in afro-descendant women. **Scientia Medica**, v. 27, n. 3, p. 275-277, 2017.

PADMANABHAN, S.; MELANDER, O.; JOHNSON, T.; DI BLASIO, A. M.; LEE, W. K.; GENTILINI, D.; HASTIE, C. E.; MENNI, C.; MONTI, M. C.; DELLES, C. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. **PLoS Genet**, v. 6, n. 10, p. e1001177, 2010.

PAPADOPOULOU, S.; EDLUND, H. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. **diabetes**, v. 54, n. 10, p. 2844-2851, 2005.

PARÉ, M. L.; OLIVEIRA, L. D.; VELLOSO, A. D. A educação para quilombolas: experiências de São Miguel dos Pretos em Restinga Seca (RS) e da comunidade Kalunga do Engenho II (GO). **Cad. Cedus, Campinas**, v. 27, n. 72, p. 215-232, 2007.

PARRA, E. J.; MARCINI, A.; AKEY, J.; MARTINSON, J.; BATZER, M. A.; COOPER, R.; FORRESTER, T.; ALLISON, D. B.; DEKA, R.; FERRELL, R. E. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. **The American Journal of Human Genetics**, v. 63, n. 6, p. 1839-1851, 1998.

PERSU, A.; STOENOIU, M. S.; MESSIAEN, T.; DAVILA, S.; ROBINO, C.; EL-KHATTABI, O.; MOURAD, M.; HORIE, S.; FERON, O.; BALLIGAND, J.-L. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Human molecular genetics**, v. 11, n. 3, p. 229-241, 2002.

PETSCHNIGG, J.; GROISMAN, B.; KOTLYAR, M.; TAIPALE, M.; ZHENG, Y.; KURAT, C. F.; SAYAD, A.; SIERRA, J. R.; USAJ, M. M.; SNIDER, J. The mammalian-membrane two-hybrid assay (MaMTH) for probing membrane-protein interactions in human cells. **Nature methods**, v. 11, n. 5, p. 585, 2014.

PHILIP, I.; PLANTEFEVE, G.; VUILLAUMIER-BARROT, S.; VICAUT, E.; LEMARIE, C.; HENRION, D.; POIRIER, O.; LEVY, B. I.; DESMONTS, J. M.; DURAND, G. V. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. **Circulation**, v. 99, n. 24, p. 3096-3098, 1999.

PHILLIPS, C. Online resources for SNP analysis. **Molecular biotechnology**, v. 35, n. 1, p. 65-97, 2007.

POPEJOY, A. B.; FULLERTON, S. M. Genomics is failing on diversity. **Nature News**, v. 538, n. 7624, p. 161, 2016.

PROVINCE, M. A.; KARDIA, S. L.; RANADE, K.; RAO, D. C.; THIEL, B. A.; COOPER, R. S.; RISCH, N.; TURNER, S. T.; COX, D. R.; HUNT, S. C. A meta-analysis of genome-wide linkage scans for hypertension: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Blood Pressure Program. **American journal of hypertension**, v. 16, n. 2, p. 144-147, 2003.

RAFIQ, S.; ANAND, S.; ROBERTS, R. Genome-wide association studies of hypertension: have they been fruitful? **Journal of cardiovascular translational research**, v. 3, n. 3, p. 189-196, 2010.

RAPOPORT, R. M.; MURAD, F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. **Circulation research**, v. 52, n. 3, p. 352-357, 1983.

RISCH, N.; MERIKANGAS, K. The future of genetic studies of complex human diseases. **Science**, v. 273, n. 5281, p. 1516-1517, 1996.

RIZZONI, D. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy? **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 8, p. 1479-1481, 2002.

ROBINSON, L. J.; WEREMOWICZ, S.; MORTON, C. C.; MICHEL, T. Isolation and chromosomal localization of the human endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene. **Genomics**, v. 19, n. 2, p. 350-357, 1994.

ROSS, S. E.; HEMATI, N.; LONGO, K. A.; BENNETT, C. N.; LUCAS, P. C.; ERICKSON, R. L.; MACDOUGALD, O. A. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. **Science**, v. 289, n. 5481, p. 950-953, 2000.

RYAN, M.; DIEKHANS, M.; LIEN, S.; LIU, Y.; KARCHIN, R. LS-SNP/PDB: annotated non-synonymous SNPs mapped to Protein Data Bank structures. **Bioinformatics**, v. 25, n. 11, p. 1431-1432, 2009.

SAKAR, M. N.; ATAY, A. E.; DEMIR, S.; BAKIR, V. L.; DEMIR, B.; BALSACK, D.; AKAY, E.; ULUSOY, A. I.; VERIT, F. F. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 16, p. 1907-1911, 2015.

SALMON, W. D.; DAUGHADAY, W. H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 49, n. 6, p. 825-836, 1957.

SAUNDERS, C. L.; CHIODINI, B. D.; SHAM, P.; LEWIS, C. M.; ABKEVICH, V.; ADEYEMO, A. A.; DE ANDRADE, M.; ARYA, R.; BERENSON, G. S.; BLANGERO, J. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. **Obesity**, v. 15, n. 9, p. 2263-2275, 2007.

SCARTEZINI, M.; FERREIRA, C. E. S.; IZAR, M. C. O.; BERTOLUCI, M.; VENCIO, S.; CAMPANA, G. A.; SUMITA, N. M.; BARCELOS, L. F.; FALUDI, A. A.; SANTOS, R. D.; MALACHIAS, M. V. B.; AQUINO, J. L.; GALORO, C. A. O.; SABINO, C.; GURGEL, M. H. C.; TURATTI, L. A. A.; HOHL, A.; MARTINEZ, T. L. R. Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 108, n., p. 195-197, 2017.

SCHERR, C.; RIBEIRO, J. P. Gender, age, social level and cardiovascular risk factors: considerations on the Brazilian reality. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 93, n. 3, p. e54-e56, 2009.

SCHMITT, A.; TURATTI, M. C. M.; DE CARVALHO, M. C. P. A atualização do conceito de quilombo: identidade e território nas definições teóricas. **Ambiente & Sociedade**, v., n. 10, p. 1-8, 2002.

SCHORK, N. J.; FALLIN, D.; LANCHBURY, J. S. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. **Clinical genetics**, v. 58, n. 4, p. 250-264, 2000.

SCHUTTE, A. E.; VOLPE, M.; TOCCI, G.; CONTI, E. Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1. **Hypertension**, v. 63, n. 5, p. 1070-1077, 2014.

SCOTT, L. J.; BONNYCASTLE, L. L.; WILLER, C. J.; SPRAU, A. G.; JACKSON, A. U.; NARISU, N.; DUREN, W. L.; CHINES, P. S.; STRINGHAM, H. M.; ERDOS, M. R. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. **diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2649-2653, 2006.

SEGALL-CORRÊA, A. M.; MARIN-LEÓN, L.; MELGAR-QUIÑONEZ, H.; PÉREZ-ESCAMILLA, R. Refinement of the Brazilian household food insecurity measurement scale: Recommendation for a 14-item EBIA. **Revista de Nutrição**, v. 27, n. 2, p. 241-251, 2014.

SENTHIL, D.; RAVEENDRAN, M.; SHEN, Y. H.; UTAMA, B.; DUDLEY, D.; WANG, J.; WANG, X. L. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells. **DNA and cell biology**, v. 24, n. 4, p. 218-224, 2005.

SHYU, H.-Y.; CHEN, M.-H.; HSIEH, Y.-H.; SHIEH, J.-C.; YEN, L.-R.; WANG, H.-W.; CHENG, C.-W. Association of eNOS and Cav-1 gene polymorphisms with susceptibility risk of large artery atherosclerotic stroke. **PloS one**, v. 12, n. 3, p., 2017.

SILVA, J. A. N. D. Condições sanitárias e de saúde em Caiana dos Crioulos, uma comunidade Quilombola do Estado da Paraíba. **Saúde e Sociedade**, v. 16, n., p. 111-124, 2007.

SINGH, G.; KUCUKURAL, A.; CENIK, C.; LESZYK, J. D.; SHAFFER, S. A.; WENG, Z.; MOORE, M. J. The cellular EJC interactome reveals higher-order mRNP structure and an EJC-SR protein nexus. **Cell**, v. 151, n. 4, p. 750-764, 2012.

SMITH, U. TCF7L2 and type 2 diabetes—we WNT to know. **Diabetologia**, v. 50, n. 1, p. 5-7, 2007.

SOUSA, A. G. P.; MARQUEZINE, G. F.; LEMOS, P. A.; MARTINEZ, E.; LOPES, N.; HUEB, W. A.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C. TCF7L2 polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality. **PloS one**, v. 4, n. 11, p., 2009.

SOWERS, J. R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. **Hypertension**, v. 29, n. 3, p. 691-699, 1997.

SPOERRI, P. E.; CABALLERO, S.; WILSON, S. H.; SHAW, L. C.; GRANT, M. B. Expression of IGFBP-3 by human retinal endothelial cell cultures: IGFBP-3 involvement in growth inhibition and apoptosis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 44, n. 1, p. 365-369, 2003.

TANUS-SANTOS, J. E.; DESAI, M.; FLOCKHART, D. A. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 11, n. 8, p. 719-725, 2001.

TESAURO, M.; THOMPSON, W.; ROGLIANI, P.; QI, L.; CHAUDHARY, P.; MOSS, J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 6, p. 2832-2835, 2000.

THIBONNIER, M.; SCHORK, N. J. The genetics of hypertension. **Current opinion in genetics & development**, v. 5, n. 3, p. 362-370, 1995.

THISSEN, J.-P.; KETELSLEGERS, J.-M.; UNDERWOOD, L. E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. **Endocrine reviews**, v. 15, n. 1, p. 80-101, 1994.

THOROGOOD, M.; CONNOR, M.; TOLLMAN, S.; HUNDT, G. L.; FOWKES, G.; MARSH, J. A cross-sectional study of vascular risk factors in a rural South African population: data from the Southern African Stroke Prevention Initiative (SASPI). **BMC public health**, v. 7, n. 1, p. 326, 2007.

TOBIN, M. D.; TOMASZEWSKI, M.; BRAUND, P. S.; HAJAT, C.; RALEIGH, S. M.; PALMER, T. M.; CAULFIELD, M.; BURTON, P. R.; SAMANI, N. J. Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. **Hypertension**, v. 51, n. 6, p. 1658-1664, 2008.

TUZUN, E.; SHARP, A. J.; BAILEY, J. A.; KAUL, R.; MORRISON, V. A.; PERTZ, L. M.; HAUGEN, E.; HAYDEN, H.; ALBERTSON, D.; PINKEL, D. Fine-scale structural variation of the human genome. **Nature genetics**, v. 37, n. 7, p. 727-732, 2005.

VALLEE, A.; LEVY, B. L.; BLACHER, J. Interplay between the renin-angiotensin system, the canonical WNT/ $\beta$ -catenin pathway and PPAR $\gamma$  in hypertension. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 7, p. 62, 2018.

VAN DER NET, J. B.; VAN ETTEN, J.; YAZDANPANA, M.; DALLINGA-THIE, G. M.; KASTELEIN, J. J.; DEFESCHE, J. C.; KOOPMANS, R. P.; STEYERBERG, E. W.; SIJBRANDS, E. J. Gene-load score of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. **European heart journal**, v. 29, n. 11, p. 1370-1376, 2008.

VAN EICKELS, M.; VETTER, H.; GROHÉ, C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition attenuates insulin-like growth factor-I (IGF-I) induced cardiac fibroblast proliferation. **British journal of pharmacology**, v. 131, n. 8, p. 1592-1596, 2000.

VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; SILVA, M.; GOMES, A. C. M. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirevisão. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 269-274, 2007.

VINK, J. Gene Control [Book Review]. **Twin Research and Human Genetics**, v. 13, n. 4, p. 404, 2010.

WEBER, M. A.; SCHIFFRIN, E. L.; WHITE, W. B.; MANN, S.; LINDHOLM, L. H.; KENERSON, J. G.; FLACK, J. M.; CARTER, B. L.; MATERSON, B. J.; RAM, C. V. S. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 14-26, 2014.

WIGGINTON, J. E.; CUTLER, D. J.; ABECASIS, G. R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. **The American Journal of Human Genetics**, v. 76, n. 5, p. 887-893, 2005.

XU, Z.; TAYLOR, J. A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. **Nucleic acids research**, v. 37, n. suppl\_2, p. W600-W605, 2009.

YAMAGUCHI, Y.; YASUOKA, H.; STOLZ, D. B.; FEGHALI-BOSTWICK, C. A. Decreased caveolin-1 levels contribute to fibrosis and deposition of extracellular IGFBP-5. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 15, n. 4, p. 957-969, 2011.

YAN, Y.; KLEIN, R.; HEISS, G.; GIRMAN, C. J.; LANGE, E. M.; KLEIN, B. E.; ROSE, K. M.; BOERWINKLE, E.; PANKOW, J. S.; BRANCATI, F. L. The transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism may be associated with focal arteriolar narrowing in Caucasians with hypertension or without diabetes: the ARIC Study. **BMC endocrine disorders**, v. 10, n. 1, p. 9, 2010.

YASUE, H.; KUGIYAMA, K. Coronary artery spasm: Japanese view. **Coronary artery disease**, v. 1, n. 6, p. 668-674, 1990.

YOSHIMURA, M.; YASUE, H.; NAKAYAMA, M.; SHIMASAKI, Y.; SUMIDA, H.; SUGIYAMA, S.; KUGIYAMA, K.; OGAWA, H.; OGAWA, Y.; SAITO, Y. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. **Human genetics**, v. 103, n. 1, p. 65-69, 1998.

ZHANG, L.; CURHAN, G. C.; FORMAN, J. P. Plasma insulin-like growth factor-1 level and risk of incident hypertension in non-diabetic women. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 2, p. 229, 2011.

ZHAO, Y.; WANG, C.; WANG, C.; HONG, X.; MIAO, J.; LIAO, Y.; ZHOU, L.; LIU, Y. An essential role for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in mediating hypertensive heart disease. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2018.

ZHAO, Z.; GONG, C.; GAO, Y.; LIU, X.; WU, S.; ZHAO, H.; WANG, X.; LIU, H.; XIAO, C.; LIU, J. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis. **International Journal of Hypertension**, v. 2020, n., p., 2020.





**APÊNDICE A – RELAÇÃO DAS COMUNIDADES QUILOMBOLAS, COM CERTIFICAÇÃO OFICIAL DA FUNDAÇÃO CULTURAL PALMARES, SELECIONADAS PARA ESTE ESTUDO.**

<b>Nº</b>	<b>Município</b>	<b>Comunidade</b>
1	Água Branca	Lagoa das Pedras
2	Água Branca	Serra das Viúvas
3	Anadia	Jaqueira
4	Arapiraca	Carrasco
5	Batalha	Cajá dos Negros
6	Cacimbinhas	Guaxinim
7	Canapi	Sítio Alto de Negras
8	Carneiros	Sítio Lagoa do Algodão
9	Igaci	Sítio Serra Verde
10	Igreja Nova	Sapé
11	Jacaré dos Homens	Povoado Ribeiras
12	Major Isidoro	Puxinanã
13	Monteirópolis	Paus Preto
14	Olho d'Água das Flores	Aguazinha
15	Olho d'Água das Flores	Gameleiro
16	Palestina	Vila Santo Antônio
17	Pão de Açúcar	Poço do Sal
18	Pariconha	Bumio
19	Pariconha	Malhada Vermelha
20	Passo de Camaragibe	Perpétua
21	Penedo	Tabuleiro dos Negros
22	Piaçabuçu	Pixaim
23	Poço das Trincheiras	Jacu
24	Poço das Trincheiras	Mocó
25	Santana do Mundaú	Filús
26	Santana do Mundaú	Mariana
27	São José da Tapera	Cacimba do Barro
28	Taquarana	Mameluco
29	Taquarana	Poços do Lunga
30	Teotônio Vilela	Abobreiras
31	Traipu	Uruçu
32	Traipu	Lagoa do Tabuleiro
33	União dos Palmares	Muquém
34	Viçosa	Sabalangá

**Fonte:** Fundação Cultural Palmares. 2018

**APÊNDICE B – CONJUNTO DE FORMULÁRIOS UTILIZADOS NA COLETA DE DADOS.**

**DIAGNÓSTICO DE SAÚDE E SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL  
DAS FAMÍLIAS DAS COMUNIDADES REMANESCENTES DOS QUILOMBOS  
DO ESTADO DE ALAGOAS**

**FORMULÁRIO Nº 1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

<p><b>MUNICÍPIO:</b> _____</p> <p><b>COMUNIDADE:</b> _____ [   ] [   ]</p>	<p><b>cad_quest:</b> [   ] [   ] - [   ] [   ] [   ]</p> <p><b>(Comunidade – número de ordem dos domicílios em cada uma das comunidades)</b></p>
<p>1. <b>Data da entrevista</b> data entrevista   ____   ____   /   ____   ____   /   ____   ____   ____   ____  </p>	
<p>2. <b>Quantas pessoas residem nesta casa?</b> <span style="float: right;"><b>npessoascasa</b></span>   ____   ____  </p>	
<p>3. Dessas N pessoas, tem alguma que por questão de trabalho, estudo, tratamento de saúde ou qualquer outro motivo, fica muitas vezes por mais de 5 dias da semana fora de casa? Sim (1) Não (0) <b>foracasa</b>   ____  </p> <p><b><u>SE SIM</u></b>, como é nome dessa pessoa (ou pessoas se mais de uma) _____, _____, _____, _____</p>	
<p>4. Algum morador tem telefone celular? Qual o número para contato? _____</p>	
<p>5. <b>Entrevistador:</b></p>	<p>6. <b>Supervisor de campo:</b></p>

<b>PONTO DE REFERÊNCIA / OBSERVAÇÕES</b>

**RECIBO DO TCLE**

Tendo eu, entendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação e a das pessoas sob minha responsabilidade nesse trabalho e sabendo dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, conforme consta no TCLE que me foi fornecido e encontra-se sob meu poder, concordo em dele participar e DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura ou digitais do voluntário



09																			
☞ Se mais de 9 moradores, usar formulário adicional																			

Considerando todas essas pessoas que moram nesta casa, poderia me informar se existe:

☞ **4. Alguma gestante?** (1) Sim (0) Não Se **SIM**, quem é a pessoa (marque **1** em Elegível)

☞ **5. Tem algum morador que apresente deficiência física, visual, auditiva, mental ou de qualquer outro tipo?** (1) Sim (0) Não Se **SIM** quem é a pessoa (marque **8** em Elegível).

☞ **6. No domicílio mora alguém que tenha albinismo, anemia falciforme ou qualquer outro tipo de alteração genética?** (1) Sim (0) Não Se **SIM**, quem é a pessoa? (marque **9** em Elegível)

**12. ESTIMATIVA DA RENDA (salário mínimo; R\$):** ≤ ½: 468,50 [1] > ½ a 1: 468,51 a 937,00 [2] > 1 a 2: 937,01 a 1.874,00 [3] > 2: 1.874,01 OU MAIOR [4] → incluir todas e quaisquer fontes de renda.

2. RELAÇÃO COM O CHEFE	8. ELEGÍVEL	9. COR DA PELE	10. CONDIÇÃO DO TRABALHO (> 18 anos)		13 a 19. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
1. Pessoa referida como chefe 2. Cônjuge 3. Filho(a) 4. Filho Adotivo	(1) = Gestante; (2) = Criança < 2 anos. (3) = Criança 2-5 anos (4) = Escolar (5,1 a 10 anos)	1- Branca 2- Preta 3- Parda (morena)	0- Não trabalha 1- Empregado com carteira 2- Funcionário público 3- Empregado sem carteira	6- Autônomo 7- Aposentado/pensionista 8- Criança/estudante	☞ Peso e altura: <b>Todos os indivíduos;</b> ☞ BIA: <b>Mulher índice (6), Adolescentes (5) e Homens (10)</b> ☞ Os 3 perímetros: <b>Mulher índice (6);</b>

<p>5. Outro Parente: _____ _____/_____ /_____</p> <p>6. Agregado/Pensionista</p> <p>7. Empregado Doméstico</p>	<p>(5) = Adolescente (&gt;10 a 19 a)</p> <p>(6) = Mulheres (&gt;19 a &lt; 60)</p> <p>(7) = Idoso (<math>\geq</math> 60 anos)</p> <p>(8) = Pessoa com deficiência</p> <p>(9) = Pessoa com alteração genética</p> <p>(10) = Homem (&gt;19 a &lt;60 anos)</p>	<p>4- Amarela</p> <p>5- Indígena</p>	<p>4- Desempregado</p> <p>5-Biscateiro</p>	<p>9-Agricultor familiar</p> <p>10- Pescador/Catador</p>	<p>☞ Perímetro cefálico: <b>Criança índice &lt; 2 anos (2) e/ou de 2 a 5 anos (3);</b></p> <p>☞ Hemoglobina: <b>Gestantes (1), Criança índice &lt; 2 anos* (2) e/ou Criança índice de 2 a 5 anos (3)</b></p> <p><b>* Não fazer Hb em menores de 6 meses.</b></p>
--	--	--------------------------------------	--	--	--

**FORMULÁRIO Nº 3 – CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA,  
SOCIOECONÔMICA E AMBIENTAL**

1. **Tipo de moradia (material predominante):** (1) Alvenaria (2) Taipa (3) Madeira (4) Palha/Papelão/Lona/ Plástico casa |\_\_|
2. **Regime de ocupação:** (1) Própria (2) Financiada (3) Cedida (4) Alugada (5) Ocupada/Invasão ocup|\_\_|
3. **Número TOTAL de cômodos na casa?** \_\_\_\_\_ cmdtotal|\_\_||\_\_|  
cômodos
4. **De onde vem a ÁGUA usada para BEBER, HOJE, em sua casa?** (1) Rede geral de distribuição (2) Cisterna (3) Poço, cacimba ou nascente (4) Água Mineral (5) Carro/caminhão pipa (6) Outro. Qual? \_\_\_\_\_ aguabebe |\_\_|
5. **Onde é colocado o lixo de sua casa?** (1) Coleta pública (2) Queima (3) Terreno baldio (4) Enterrado (5) Outro meio: \_\_\_\_\_ lixo|\_\_|
6. **Alguém da família é beneficiário de algum programa do governo** (Bolsa Família, BPC/LOAS, ProJovem, PETI, PRONATEC, Programa do leite, etc)? (1) Sim, (2) Não complem |\_\_|
7. **SE SIM, qual/quais** (só considerar aqueles que geram renda regular mensalmente)?
- (1) Bolsa Família (2) BPC/LOAS (3) Projovem nomeproggov1 |\_\_|
- (4) PETI (5) PRONATEC (6) Programa do leite nomeproggov2 |\_\_|
- (8) Não é beneficiário nomeproggov3 |\_\_|
- (7) Outros: \_\_\_\_\_ nomeproggov4 |\_\_|
- 
8. **No total, quanto a família recebe de recursos/benefícios do governo?** (em R\$/mês) rendasocial|\_\_|.|\_\_||\_\_||\_\_|,|\_\_||\_\_|  
Preencha 8.888,88 se **NÃO** na questão 6.
9. **Alguém da família tem cadastro da Assistência Social** (CRAS/ Cadastro Unico)? (1) Sim, (2) Não cadunico|\_\_|

10. Nesta casa é possível ter acesso à internet (considerar sim ainda que por celular)? (1) Sim (2) Não

netcasa|\_\_|

11. Em algum lugar desta comunidade é possível ter acesso à internet (mesmo que por celular)? (1) Sim (2) Não

netarea|\_\_|

Códigos		Até que série <NOME da pessoa referida como CHEFE – linha 1 do form 2> completou os estudos? (anos completos)*										*escolachefe  __ __				
		Uma	Ensino fundamental [(primário + ginásio) ou 1º grau]								Ensino médio (científico/ pedagógico/ 2º grau...)			Ensino superior		IGN
		0	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	1ª	2ª	3ª	Incompleto	Completo	IGN
*	00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	09	10	1	12	13	99
		1	2	3	4	5	6	7	8			1				

☞ Agora, irei fazer perguntas sobre o que tem em sua casa e a quantidade...

**PERGUNTA:** A senhora tem <item listado abaixo> aqui, em sua casa? (Se SIM, quantos?)

BENS DE CONSUMO	Quantidade que possui (circule)				Códigos de pontuação	
	0	1	2	3		4
13. Quantidade de <b>AUTOMÓVEIS</b> de passeio, <b>exclusivamente</b> , para uso particular	0	3	5	8	1	carro  __
14. Quantidade de <b>EMPREGADOS mensalistas</b> (trabalham, pelo menos, 5 dias/semana)	0	3	7	0	1 1	empregad  __
15. Quantidade de <b>MÁQUINAS DE LAVAR ROUPA</b> , <b>excluindo</b> tanquinho	0	2	4	6	6	maqlav  __
16. Quantidade de <b>BANHEIROS</b>	0	3	7	0	1 1	banheiro  __

17. **DVD**, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e **desconsiderando** DVD de carro 0 1 3 4 6 dvd |\_\_|
18. Quantidade de **GELADEIRAS** 0 2 3 5 5 gelad |\_\_|
19. Quantidade de **FREEZERS**, independentes ou parte da geladeira duplex 0 2 4 6 6 freezer |\_\_|
20. Quantidade de **MICROCOMPUTADORES**, **considerando** PC de mesa, *laptops*, *not/netbooks* e **DESCONSIDERANDO** tablets, palms ou *smartphones* 0 3 6 8 1 microcmp |\_\_|
21. Quantidade de **LAVADORA DE LOUÇAS** 0 3 6 6 6 lavalou |\_\_|
22. Quantidade de **FORNOS DE MICRO-ONDAS** 0 2 4 4 4 microon|\_\_|
23. Quantidade de **MOTOCICLETAS**, **desconsiderando** as usadas, exclusivamente, para uso profissional 0 1 3 3 3 motoc|\_\_|
24. Quantidade de **MÁQUINAS SECADORA DE ROUPAS**, **considerando** lava e seca 0 2 2 2 2 secroupa|\_\_|
25. A água utilizada nesta casa é proveniente da: (4) Rede geral de distribuição (0) Poço, cisterna ou qualquer outro meio aguacasa|\_\_|
26. O trecho da rua onde fica o domicílio é: (2) Asfaltado/Pavimentado (0) Terra/Cascalho rua|\_\_|
27. Dentre os moradores dessa casa, qual o que mais recebe dinheiro por mês? Nome: # \_\_\_\_\_ chefe\_renda|\_\_|\_\_|
- O código ao lado corresponderá ao número de ordem no cadastro da família** (conferir no form 2). **NÃO SOMAR**

☞ *Caso a pessoa detentora da maior renda na família (chefe pelo critério renda) seja a mesma referida pelo entrevistado como chefe da família (linha 1 do form 2), não aplicar as questões 28 e 29. Codifique com base na resposta 12 deste formulário. Adicionalmente use os códigos ABEP (\*\*) para a questão 29.*

<b>Códigos</b>	<b>Até que série &lt; # nome do chefe_renda &gt; completou os estudos?</b> <i>o código será o número de anos de estudo, conforme constar na linha *</i>									<b>*escolacheferenda ____ ____ NÃO SOMAR</b>					
	<b>Codifique a escolaridade do chefe anotando a respectiva pontuação indicada na linha **</b>									<b>**escolachefeabep ____ </b>					
	Nenhuma	Ensino fundamental [(primário + ginásio) ou 1º grau]								Ensino médio (científico/ pedagógico/ 2º grau...)			Ensino superior		IGN
	<b>0</b>	<b>1<sup>a</sup></b>	<b>2<sup>a</sup></b>	<b>3<sup>a</sup></b>	<b>4<sup>a</sup></b>	<b>5<sup>a</sup></b>	<b>6<sup>a</sup></b>	<b>7<sup>a</sup></b>	<b>8<sup>a</sup></b>	<b>1<sup>a</sup></b>	<b>2<sup>a</sup></b>	<b>3<sup>a</sup></b>	<b>Incompleto</b>	<b>Completo</b>	<b>IGN</b>
<b>*</b>	<b>00</b>	<b>01</b>	<b>02</b>	<b>03</b>	<b>04</b>	<b>05</b>	<b>06</b>	<b>07</b>	<b>08</b>	<b>09</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>99</b>
<b>**</b>	<b>0</b>		<b>1</b>			<b>2</b>			<b>4</b>		<b>7</b>		<b>0</b>		

30. **PONTUAÇÃO ABEP** (utilizando a calculadora, qual o somatório das abep|\_\_\_\_|\_\_\_\_| questões 13 a 26 mais a 29)

### FORMULÁRIO Nº 5 – SAÚDE DA MULHER

**INFORMAÇÃO:** Aplicar à mulher sorteada entre todas do domicílio com idade entre > 19 a < 60 anos

**Comunidade:** \_\_\_\_\_  
cad\_quest: [    ] - [    ]  
[    ] - [    ] [    ] [    ]  
\_\_\_\_\_ ]

**1. Nome da mulher:** \_\_\_\_\_  
Nomemlhr

**2. Número de ordem no cadastro da família** (conferir no formulário 2) \_\_\_\_\_  
ncadpess |\_\_\_\_|\_\_\_\_|

**ATENÇÃO: CASO ESTA MULHER SEJA A CHEFE, NÃO PERGUNTAR:**

**REPRODUZA DA QUESTÃO 12, DO FORM 3**

<b>Có dig</b>	<b>3. Até que série a senhora completou os estudos? (anos completos)*</b>	<b>*escolam ____ ____ </b>
---------------	---	----------------------------

	Nenhuma	Ensino fundamental [(primário + ginásio) ou 1º grau]	Ensino médio (científico/pedagógico)	Ensino superior	IGN									
4. Qual destas condições corresponde ao seu estado civil: (1) Solteira (2) Casada/Vive com companheiro (3) Viúva (4) Separada (5) Outro: _____														
_____ com _____					IGN									
5. A senhora já ficou grávida alguma vez ou está grávida agora? (1) Sim (2) Está grávida atualmente (0) Não														
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	12	13	99
AVISO: Se 2 (gestante), pare este e aplique o Form 8; Se 0 (NÃO), pule para a questão 13 (preencha de 6 a 12 com 88).														

6. Quantos filhos a senhora já teve? \_\_\_\_\_ filhos (88) NSA npartos|\_\_||\_\_|
- 
7. Com que idade ficou grávida pela primeira vez? \_\_\_\_\_ anos (88) NSA idigrav1|\_\_||\_\_|
8. A senhora já perdeu algum filho por aborto? (1) Sim (0) Não (88) NSA aborto|\_\_||\_\_|
9. Se sim, teve quantos abortos? \_\_\_\_\_ abortos (88) NSA nabortos|\_\_||\_\_|
- 
10. A senhora já perdeu algum filho por falecimento? (1) Sim (0) Não (88) NSA mortefilho|\_\_||\_\_|
11. Se sim, quantos foram? \_\_\_\_\_ filhos (88) NSA nmortefilho|\_\_||\_\_|
12. A senhora tem algum filho com menos de 5 anos? (1) Sim (0) Não (88) NSA temfilho5a|\_\_||\_\_|

Se esta mulher foi incluída por sorteio e tem filho < 5 anos, este fica, automaticamente, sorteado. Se tem 2 ou mais, sortear um deles.

13. Com que idade a senhora teve a sua primeira menstruação? \_\_\_\_\_ anos (99) IGN menarcac|\_\_||\_\_|

14. A senhora teve algum problema de saúde, nos últimos 15 dias? (1) Sim (0) Não prob15sa|\_\_|

**AVISO: Se NÃO, pule para a questão 16**

15. Qual foi o problema? (1) Gripe / resfriado / Virose / Infecção respiratória (2) Diarreia (3) Infecção do Trato Urinário (4) D.S.T. (5) Outra: \_\_\_\_\_ (8) NSA qualprob|\_\_|

16. Quando a senhora está doente e precisa muito de atendimento de saúde, para onde vai? (1) Serviço público (2) Serviço particular (3) Rezadeira (4) Trata em casa (5) Nunca precisou (6) Vai na farmácia (7) Outro: \_\_\_\_\_ (9) IGN servuso|\_\_|

17. De ontem para cá, a senhora tomou alguma bebida alcoólica? (1) Sim (0) Não bebeuhj|\_\_|

18. Atualmente, a senhora está tomando algum tipo de medicamento? (1) Sim (0) Não remeuso|\_\_|

19. Se SIM, Qual(is) o(s) medicamento(s)? (solicitar vê-los para anotar o nome da medicação abaixo). (88)NSA

remeuso 1 | \_\_\_\_\_ | remeuso 4

| \_\_\_\_\_ |

remeuso 2 | \_\_\_\_\_ | remeuso 5

| \_\_\_\_\_ |

remeuso 3 | \_\_\_\_\_ | remeuso 6

| \_\_\_\_\_ |

1 <sup>a</sup>	<b>pas1</b>	_ _ _      _ _ _ _	<b>pad1</b>	_ _ _      _ _ _ _
MEDIDA				
2 <sup>a</sup>	<b>pas2</b>	_ _ _      _ _ _ _	<b>pad2</b>	_ _ _      _ _ _ _
MEDIDA				
3 <sup>a</sup>	<b>pas3</b>	_ _ _      _ _ _ _	<b>pad3</b>	_ _ _      _ _ _ _
MEDIDA				

**FORM. N° 17 – TESTE DE TRIAGEM DO ENVOLVIMENTO COM ÁLCOOL, CIGARRO E  
OUTRAS SUBSTÂNCIAS (ASSIST 3.1)**

**INFORMAÇÃO 1:** Esse formulário deve ser aplicado a MULHERES > 19 anos e < 60 anos

1.	Nome	<b>cad_quest:</b> [ ] - [ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] [ ]
nompas		
2. Número de ordem no cadastro da família (conferir no formulário 2)		<b>ncadassist</b> /___/___

Prezado, <entrevistado>, na sua vida, quais destas substâncias você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)		Nã o	Sim
<b>assist1</b>	<b>Derivados do tabaco</b> (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist2</b>	<b>Bebidas alcoólicas</b> (cerveja, vinho, champanhe, licor, pinga, uísque, vodca, caninha, rum, tequila, gim)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist3</b>	<b>Maconha</b> (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank etc.)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist4</b>	<b>Cocaína, crack</b> (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, Cachimbo, brilho)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist5</b>	<b>Estimulantes, como anfetaminas</b> (bolinhas, rebites, bifetamina, Moderine, mdma)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist6</b>	<b>Inalantes</b> (solventes, cola de sapateiro, corretivo, verniz, Tíner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança-perfume, cheirinho da Loló)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist7</b>	<b>Hipnóticos/sedativos</b> (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist8</b>	<b>Alucinógenos</b> (LSD, chá de lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, Cacto)	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>assist9</b>	<b>Opiáceos</b> (morfina, codeína, ópio, heroína, elixir, metadona)	<b>0</b>	<b>3</b>

<b>assist1</b> <b>0</b>	<b>Outras(especificar):</b> _____ _____	<b>0</b>	<b>3</b>
Se "NÃO" em todos os itens, investigue: <u>"Nem mesmo quando estava na escola?"</u> .		Se <b>NÃO</b> em todos os itens ( ) (assist11) Pare a entrevista; Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões	

<b>12. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância (s) que mencionou?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensal</b>	<b>Semanal</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>assist12a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>assist12b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>assist12c</b>

**AVISO:** Se "NUNCA" em todos os itens da **questão 12**, pule para a **questão 16**.

<b>13. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensal</b>	<b>Semanal</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>assist13a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>assist13b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>assist13c</b>

<b>14. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de &lt;substância&gt; resultou em problema de saúde,</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensal</b>	<b>Semanal</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
---	--------------	---------------------	---------------	----------------	--------------------------------------	-----------------------

<b><u>social, legal ou financeiro?</u></b>						
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>assist14a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>assist14b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>assist14c</b>

<b>15. Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do seu uso &lt;substância&gt; <u>you</u> deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensal</b>	<b>Semanal</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>assist15a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>assist15b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>assist15c</b>

<b>16. Há <u>amigos, parentes ou outra pessoa</u> que tenha demonstrado preocupação com seu uso de &lt;substância&gt;?</b>	<b>Não, nunca!</b>	<b>Sim, nos últimos 3 meses</b>	<b>Sim, mas não nos últimos 3 meses</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist16a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist16b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist16c</b>

<b>17. Alguma vez você já tentou <u>controlar, diminuir ou parar o</u> uso de &lt;substância&gt;?</b>	<b>Não, nunca!</b>	<b>Sim, nos últimos 3 meses</b>	<b>Sim, mas não nos últimos 3 meses</b>	<b>CÓD (resposta)</b>
a. Derivados do Tabaco	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist17a</b>
b. Bebida alcoólica	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist17b</b>
c. <substância>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist17c</b>

<b>18. Alguma vez você já usou drogas por injeção? uso não-médico</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>assist18</b>	
---	----------	----------	----------	-----------------	--

<b>SOMATÓRIOS apenas das questões 12, 13, 14, 15, 16 e 17</b>		<b>Somatório</b>
<b>Derivados do Tabaco</b>	<b>assisttab</b>	
<b>Bebida alcoólica</b>	<b>assistalc</b>	
<b>&lt;substância&gt;</b>	<b>assistsub</b>	

**NÃO** pontuar a **questão 15** para derivados do tabaco

<b>19. Caso tenha consumido droga injetável nos últimos três meses, perguntar a frequência:</b>			
<b>(0)</b> 1x/sem ou < 3 dias seguidos	<b>(1)</b> > 1x/sem ou > 3 dias seguidos	<b>assist19</b>	

**FORMULÁRIO Nº 20 – POLIMORFISMOS GENÉTICOS – DADOS  
BIOQUÍMICOS – PESSOA COM DEFICIÊNCIA FÍSICA E/OU MENTAL –  
PESSOA COM ALTERAÇÃO GENÉTICA**

**BLOCO 1: ESSE FORMULÁRIO DEVE SER APLICADO ÀS MULHERES (> 19  
A <60 ANOS)**

☞ ou menor de 19 anos se mulher for mãe ☜

<b>1. Nome</b> _____ <b>nomemlhr</b>	<b>cad_quest:</b> [    ] - [    ] [    ] - [    ] ] [    ] [    ]
<b>2. Número de ordem no cadastro da família</b> (conferir no formulário 2)	<b>ncadpplm</b> /___/___

1. Foi obtido esfregaço da mucosa da bochecha Sim ( ) Não ( )

**EXAMES LABORATORIAIS**

<b>4.</b> Colesterol Total	ctotal[_____]	<b>7.</b> LDL	ldl[_____]
<b>5.</b> HDL	hdl[_____]	<b>8.</b> Não-HDL	nhdl[_____]
<b>6.</b> Triglicerídeos	trig[_____]	<b>9.</b> /	ldlhdl[_____]
<b>10.</b> Hemoglobina glicada	hbglic[_____]	LDL HDL	

**BLOCO 2: DEVE SER APLICADO AS PESSOAS COM DEFICIÊNCIA (se mais de um, usar formulários adicionais)**

<b>1.</b> _____ _____	<b>Nome</b>
-----------------------------	-------------

<b>2. Número de ordem no cadastro da família</b> (conferir no formulário 2)	<b>ncaddef</b>  _ _ / _ _
---	------------------------------

<b>3. Qual o tipo de deficiência apresentada?</b>	<b>tipo_defic</b> [_____ _____ _____ _____]
<b>2. Por causa dessa deficiência, essa pessoa necessita de algum tipo de assistência especial por parte do governo do estado, prefeitura, etc?</b> (1) Sim (0) Não	<b>assist_def</b>  ____
<b>3. Se sim, que tipo de assistência?</b>	<b>tipo_assist_def</b> [_____ _____ _____ _____]
<b>4. Essa assistência tem sido prestada?</b> (1) Sim (0) Não	<b>assist_def_prest</b>  ____

**BLOCO 3: DEVE SER APLICADO AS PESSOAS COM ALTERAÇÃO GENÉTICA (se mais de um, usar formulários adicionais)**

<b>1.</b>	<b>Nome</b> _____ _____
<b>2. Número de ordem no cadastro da família</b> (conferir no formulário 2)	<b>ncaddefg</b> /____ /____
<b>1. Qual o tipo de alteração genética?</b> (1) anemia falciforme (2) albinismo (3) _____ outro: _____ ____ (9)IGN	<b>def_genetico</b> /____ _

**APÊNDICE C – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Maceió-AL, 11/09/2014

Senhor(a) Pesquisador(a), Haroldo da Silva Ferreira  
Bernardo Lessa Horta  
Leonor Maria Pacheco Santos  
Mônica Lopes de Assunção  
Telma Maria de Menezes Toledo Florêncio

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em Reunião Plenária de 04/09/2014 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 33527214.9.0000.5013, sob o título **NUTRIÇÃO E SAÚDE DA POPULAÇÃO MATERNO-INFANTIL DAS COMUNIDADES REMANESCENTES DOS QUILOMBOS DO ESTADO DE ALAGOAS**, comunicar a **APROVAÇÃO** do processo acima citado, com base no artigo X, parágrafo X.2, alínea 5.a, da Resolução CNS nº 466/12.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12, item V.3).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o (a) pesquisador (a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

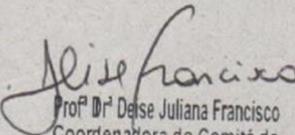
Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Resolução CNS 466/12.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra-referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(\*) Áreas temáticas especiais

**Válido até: AGOSTO de 2015.**

  
Prof.ª Dr.ª Deise Juliana Francisco  
Coordenadora do Comitê de  
Ética em Pesquisa -UFAL

## APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

*O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa (Resolução CNS nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde).*

Eu, \_\_\_\_\_, assim como os menores de idade sob minha responsabilidade, \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_ tendo sido convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa II DIAGNÓSTICO DE SAÚDE E SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL DAS FAMÍLIAS DAS COMUNIDADES REMANESCENTES DOS QUILOMBOS DO ESTADO DE ALAGOAS, recebi do Prof. HAROLDO DA SILVA FERREIRA, da Faculdade de Nutrição da UFAL, responsável por sua execução, ou por alguém de sua equipe, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo, a ser realizado durante o ano de 2017, se destina a avaliar a disponibilidade e utilização de serviços de saúde, bem como as condições de saúde e a qualidade de vida de mulheres, crianças, adolescentes e de idosos de comunidades quilombolas em diferentes regiões do Brasil;
- Que os principais resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Conhecer o estado nutricional da população; Saber quais as principais doenças que acometem essas pessoas; Investigar se as mães sofrem de pressão alta; Caracterizar a população em relação às condições socioeconômicas, educacionais, de habitação, se tem água tratada em casa e qual o destino do lixo e dejetos; Conhecer a população quanto à utilização de serviços de saúde (atenção pré e perinatal, posse e utilização do cartão da criança, atualização do calendário de vacinas, assistência médica), se estão recebendo remédio para tratar a anemia e a hipovitaminose A, bem como a participação em programas de segurança alimentar;
- Que para a realização deste estudo os pesquisadores visitarão minha residência para fazer perguntas sobre alimentação, condições socioeconômicas e de saúde, além de pesar, medir, verificar a pressão arterial e tirar uma gota de sangue da ponta do dedo das crianças e gestantes para exame de anemia; adicionalmente, as mulheres serão pesquisadas em relação à quantidade de gordura que tem no corpo. Isto será feito utilizando-se um equipamento chamado de bioimpedância. Para isso, basta que a pessoa examinada o segure o equipamento com as duas mãos que, em 5 segundos, se saberá o resultado.
- Que responder essas perguntas, furar o dedo para tirar sangue e se submeter aos demais exames informados acima serão os incômodos que poderei sentir com a

minha participação/autorização; portanto, existe o risco de que eu venha a sentir medo da furada e de me sentir envergonhada por estar sendo examinada por pessoas estranhas;

- Que a pesquisa será acompanhada por membros da equipe do PSF. Os casos de hipertensão, desnutrição (déficit ponderal e/ou estatural), obesidade, distúrbios psicológicos e anemia serão cadastrados para acompanhamento pela referida equipe. Os casos mais graves serão comunicados ao gestor de saúde municipal para as providências necessárias.
- Que, sempre que eu quiser, serão fornecidas explicações sobre cada uma das partes do estudo.
- Que, a qualquer momento, poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer prejuízo ou problema;
- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão minha identificação, nem de qualquer membro da minha família, exceto aos responsáveis pelo estudo. Essas informações serão registradas em formulários de papel para posterior digitação em um computador de uso exclusivo da pesquisa. Todo esse material ficará arquivado durante 5 anos no Laboratório de Nutrição Básica e Aplicada da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, sob guarda e responsabilidade do Prof. Haroldo Ferreira. Caso esse compromisso não seja cumprido e, de alguma forma, eu me sinta prejudicado, terei a garantia de que, na forma da lei, receberei dos pesquisadores a devida indenização. Com exceção desta situação, não está prevista qualquer outra forma de indenização ou ressarcimento, haja vista que a pesquisa se refere a um estudo observacional, sem uso de métodos agressivos, experimentais ou que, de alguma forma, coloquem em risco a integridade física e mental dos participantes, nem tampouco causará a esses voluntários qualquer tipo de despesa;
- Que os benefícios da minha participação é propiciar a produção de informações que contribuirão para que as autoridades responsáveis pela implementação das políticas públicas possam ter um maior embasamento para planejar ações que promovam a saúde da população.
- Que toda participação tem caráter voluntário e que não haverá qualquer forma de pagamento aos indivíduos da pesquisa.
- Que o coordenador deste trabalho garante, nos termos da Lei, providenciar com recursos próprios (pessoais) a devida indenização aos voluntários que, porventura, vierem a sofrer quaisquer danos decorrentes da pesquisa.
- Que eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento, chamado de TCLE.

Finalmente, tendo eu entendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação e a das pessoas sob minha responsabilidade nesse trabalho e sabendo dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA.

Endereço \_\_\_\_\_ do(a) \_\_\_\_\_)voluntário(a):

Contato de urgência: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira. Telefone: 0(xx)82-98853-8243.

Endereço do responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira  
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas  
Br 101 Norte, S/nº, Tabuleiro dos Martins, 57072-970 - Maceió. Telefones: 3214-1160

**ATENÇÃO:** Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas: Prédio da Reitoria, sala do C.O.C., Campus A. C. Simões, Cidade Universitária. Telefone: 3214-1041.

Maceió, \_\_\_\_ de

\_\_\_\_\_ de 2017

	 <p>Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira Coordenador do LNBA / FAMUT / UFAL Bolsista de Produtividade em Pesquisa/CNPq SIAPE 1120877</p>





## Basic research

## Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women

Abel Barbosa Lira Neto<sup>1,2</sup>, Myrla C. O. Farias<sup>1,2</sup>, Nancy B. R. Vasconcelos<sup>1</sup>, Antonio F. Xavier Jr<sup>2</sup>, Monica L. Assunção<sup>1</sup>, Haroldo S. Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, AL, Brazil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Health Sciences of the Institute of Biological and Health Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, AL, Brazil

Submitted: 4 December 2018

Accepted: 18 March 2019

Arch Med Sci Atheroscler Dis 2019; 4: e63–e73  
DOI: <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.84539>  
Copyright © 2019 Termedia & Banach

Corresponding author:

Haroldo da Silva Ferreira  
Faculty of Nutrition  
Federal University  
of Alagoas  
Av. Pilar 550  
Cruz das Almas  
57038-430 Maceió  
Alagoas, Brazil  
Phone: +55 82 98853-8243  
E-mail:  
[haroldo.ufal@gmail.com](mailto:haroldo.ufal@gmail.com)

### Abstract

**Introduction:** Hypertension is one of the most prevalent diseases in the world, accounting for millions of deaths each year. The reduction in the concentration of nitric oxide (NO) produced by the catalysis of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is associated with higher blood pressure (BP) levels. This reduction might be because of genetic polymorphisms. This study investigated the prevalence of the eNOS gene G894T polymorphism in women from northeast Brazil and its association with hypertension.

**Material and methods:** This cross-sectional study included 810 women (aged 19–49 years). Sociodemographic, health, anthropometric, and BP data were collected. Hypertension was defined according to the following criteria: systolic BP  $\geq$  140 mm Hg, diastolic BP  $\geq$  90 mm Hg, the regular use of antihypertensive medication, or some combination thereof. Epithelial cells from the cheek mucosa were obtained for DNA extraction. Genotyping was performed via real-time PCR. The measure of association was the prevalence ratio (PR) and its 95% CI as calculated via Poisson regression.

**Results:** The frequencies of the GG, GT, and TT genotypes were 57.1%, 35.7%, and 7.2%, respectively. For each of these genotypes, the prevalence of hypertension in women was 17.9%, 23.6%, and 34.4%, respectively. Relative to the GG genotype, the PRs after adjusting for confounding factors were 1.24 (95% CI: 0.95–1.61,  $p = 0.11$ ) for GT and 1.76 (95% CI: 1.16–2.67,  $p < 0.01$ ) for TT.

**Conclusions:** The T allele of the G894T polymorphisms is associated with hypertension in women. This may have implications for prevention and treatment.

**Key words:** nitric oxide, nitric oxide synthase, hypertension.

### Introduction

Hypertension is one of the most prevalent diseases in the world, accounting for 9.4 million deaths each year [1]. This condition is often associated with metabolic disorders as well as functional and structural alterations of target organs. Furthermore, it is aggravated by the presence of other risk factors such as dyslipidemia, abdominal obesity, glucose intolerance, and diabetes [2].

# Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life

Haroldo da Silva Ferreira<sup>1</sup>  
 Antonio Fernando Silva  
 Xavier Junior<sup>2</sup>  
 Monica Lopes Assunção<sup>1</sup>  
 Tainá Cardoso Caminha  
 Uchôa<sup>2</sup>  
 Abel Barbosa Lira-Neto<sup>2</sup>  
 Ricardo Paulino Nakano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil; <sup>2</sup>Post-graduate Program in Health Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil; <sup>3</sup>Post-graduate Program in Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil

**Background:** Undernutrition in early life (UeLife) is a condition associated with greater occurrence of chronic diseases in adulthood. Some studies on this relationship have used short stature as indicator of UeLife. However, other non-nutritional factors can also determine short stature. Depending on the severity of UeLife, the human body reacts primarily compromising weight and length gain, but prioritizing brain growth, resulting in disproportionate individuals. Based on this premise, this study aimed to validate a new anthropometric indicator of UeLife. **Design:** Using stature and head circumference data from a probabilistic sample of 3,109 women, the Head-to-Height Index was calculated:  $HHI = (\text{head} \times 2.898) / \text{height}$ . A HHI >1.028 (75th percentile) was the best cutoff for predicting obesity (best balance between sensitivity/specificity, largest area under the receiver operating characteristic curve, and highest correlation coefficient) and was used to define the condition of body disproportionality. The strength of associations with several outcomes was tested for both disproportionality and short stature (height  $\leq$ 25th percentile: 153.1 cm).

**Results:** In adjusted analysis for confounding factors (age, smoking, and education level), the strength of the associations between body disproportionality and the analyzed outcomes was greater than that observed when short stature was used. Respectively, the observed prevalence ratios (95% CI) were ( $P < 0.05$  for all comparisons): obesity: 2.61 (2.17–3.15) vs 1.09 (0.92–1.28); abdominal obesity: 2.11 (1.86–2.40) vs 1.42 (1.27–1.59); high blood pressure: 1.24 (1.02–1.50) vs 0.90 (0.75–1.08); hypercholesterolemia: 2.98 (1.47–6.05) vs 1.65 (0.91–2.99); and hypertriglyceridemia: 1.47 (1.07–2.03) vs 0.91 (0.69–1.21).

**Conclusion:** Body disproportionality is a more accurate indicator of UeLife than short stature. While short stature may be genetically determined, a high HHI is due to metabolic adaptations to undernutrition in early life.

**Keywords:** anthropometric indices, metabolic risk factors, cardiovascular risk, obesity, dyslipidemia, epidemiological survey

## Introduction

Since David Barker and colleagues in the 1980s published their first work on the long-term consequences of undernutrition in early life, there has been increasing interest worldwide in studies on the concept now called Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). According to this concept, poor nutrition in utero or during early childhood is associated with an increased risk of chronic diseases later in life.<sup>1–4</sup>

The term undernutrition used in this study should be understood in a broader sense than merely a deficiency in energy and protein, given that in contexts of poverty and lack of access to adequate food, significant proportion of individuals are subjected to

Correspondence: Haroldo da Silva Ferreira  
 Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Av Pilar, 550, Cruz das Almas, CEP: 57038-430, Maceió, Alagoas, Brazil  
 Tel +55 8 298 853 8243  
 Email haroldo.ufal@gmail.com



## Association of polymorphisms in serotonin and nitric oxide genes with clinical outcome of dengue in Brazilian northeast population

Ana Caroline Melo dos Santos<sup>a</sup>, Edilson Leite de Moura<sup>a</sup>, Denise Macêdo da Silva<sup>b</sup>, Alexandre Wendell Araujo Moura<sup>b</sup>, Jean Moises Ferreira<sup>c</sup>, Abel Barbosa Lira Neto<sup>b</sup>, Aline Cristine Pereira e Silva<sup>d</sup>, Verônica de Medeiros Alves<sup>c</sup>, Tatiane Luciano Balliano<sup>f</sup>, Karol Fireman de Farias<sup>b</sup>, José Luiz de Lima Filho<sup>c</sup>, Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica (LABMREG), Universidade Federal de Alagoas, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins, CEP: 57072-900, Campus A.C. Simões, Maceió, AL, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica (LABMREG), Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Av. Manoel Severino Barbosa, Bom Sucesso, 57309-005, Arapiraca, AL, Brazil

<sup>c</sup> Laboratório de Imunogenética Keizo Asemi (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil

<sup>d</sup> Laboratório de Cronobiologia Molecular, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Av. Manoel Severino Barbosa, Bom Sucesso, 57309-005, Arapiraca, AL, Brazil

<sup>e</sup> Escola de Enfermagem e Farmácia – ESENFAR – Campus AC Simões, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins, CEP: 57072-900, Maceió, Alagoas, Brazil

<sup>f</sup> Instituto de Química e Biotecnologia, Laboratório de Cristalografia, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins, Maceió, AL, CEP: 57072-970, Brazil

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Polymorphism  
Serotonin  
Nitric oxide  
Interferon-gamma  
Susceptibility  
Protection

### ABSTRACT

Serotonin and nitric oxide seem to be involved in Dengue virus infection. The aim of this study was to investigate if SNPs in serotonin and nitric oxide are associated with dengue severity. A retrospective case-control study was conducted, with groups of dengue fever (DF; n = 78) and dengue hemorrhagic fever patients (DHF; n = 49). Genotyping was performed using qPCR and PCR. The power of the sample size was calculated by G\*power software. The heterozygous SL for 5-HTTLPR SNP was significantly correlated with protection against progression to DHF in the codominant SS/SL/LL (OR = 0.22, 95% CI = 0.06–0.81, p = 0.011) and overdominant models SL vs SS + LL (OR = 0.19, 95% CI = 0.06–0.65, p = 0.003). For the ENOS (rs1799983) SNP, the genotype GT was positively associated with protection for development of the clinical form in DHF compared to dengue fever (OR = 0.39, 95% CI = (0.13–1.14), p = 0.0058) in codominant GG/GT/TT and overdominant model GT vs GG + TT (OR = 0.35, 95% CI = (0.12–1.02), p = 0.04). To our knowledge, this is the first study to identify the association of the serotonin and nitric oxide SNPs with dengue severity.

### 1. Introduction

Dengue is one of the most important arboviruses in the world, resulting in problems in the areas of public health, environmental, economic and social. Prevalence / incidence rates in the last five decades have increased (WHO, 2012). Estimates indicate that 390 million dengue infections occur per year, and 96 million of them are asymptomatic for the infection, which is a determining factor for the transmission cycle (Bhatt et al., 2013; Duong et al., 2015).

In Latin America, the circulation of four dengue virus serotypes confers a hyperendemic pattern and increases the number of outbreaks, modifying the morbidity and mortality profile among populations

(Torres et al., 2017). In endemic countries, around 50–100 million new cases of infection are estimated (World Health Organization, 2012). Brazil is one of the Latin America countries with the highest number of dengue cases reported, including a significant percentage of deaths and severe cases of the disease (World Health Organization, 2012). In 2015, 1 688 688 cases of dengue were reported, with 1 714 confirmed cases of severe dengue fever and 140 deaths (BRASIL-POR TAL SAUDE, 2017).

Factors such as age, gender, ethnicity, viral serotype (genotype) and host genetic might be involved in the evolution of the infection (Herrero et al., 2013; dos Santos et al., 2016). The infection might present clinical manifestations, varying from febrile to severe clinical form with plasma leakage, increased vascular permeability,

\* Corresponding author.

E-mail address: [elainevms@yahoo.com.br](mailto:elainevms@yahoo.com.br) (E.V.M. de Souza Figueiredo).

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.11.015>

Received 4 January 2018; Received in revised form 5 November 2018; Accepted 14 November 2018

Available online 16 November 2018

0001-706X/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.





## Immunological Investigations

A Journal of Molecular and Cellular Immunology



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iimm20>

### Association of Polymorphisms in Cytokine genes with susceptibility to Precancerous Lesions and Cervical Cancer: A systematic review with meta-analysis

Edilson Leite de Moura , Ana Caroline Melo dos Santos , Denise Macedo da Silva , Bruna Brandão dos Santos , Diego de Siqueira Figueredo , Alexandre Wendell Araújo Moura , Adriely Ferreira da Silva , Ithallo Sathio Bessoni Tanabe , Eloiza Lopes de Lira Tanabe , Abel Barbosa Lira Neto , Aline Cristine Pereira e Silva , Carlos Alberto de Carvalho Fraga , José Luiz de Lima Filho , Karol Fireman de Farias & Elaine Virginia Martins de Souza

To cite this article: Edilson Leite de Moura , Ana Caroline Melo dos Santos , Denise Macedo da Silva , Bruna Brandão dos Santos , Diego de Siqueira Figueredo , Alexandre Wendell Araújo Moura , Adriely Ferreira da Silva , Ithallo Sathio Bessoni Tanabe , Eloiza Lopes de Lira Tanabe , Abel Barbosa Lira Neto , Aline Cristine Pereira e Silva , Carlos Alberto de Carvalho Fraga , José Luiz de Lima Filho , Karol Fireman de Farias & Elaine Virginia Martins de Souza (2020): Association of Polymorphisms in Cytokine genes with susceptibility to Precancerous Lesions and Cervical Cancer: A systematic review with meta-analysis, *Immunological Investigations*, DOI: [10.1080/08820139.2020.1778023](https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1778023)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1778023>



Published online: 30 Jun 2020.



Submit your article to this journal ↗



Article views: 18



View related articles ↗



View Crossmark data ↗

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iimm20>

**ARTIGO SUBMETIDO**

## BMC Medical Genomics

### Prevalence of IGFBP3, NOS3 and TCF7L2 polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	MGNM-D-20-00527R1	
<b>Full Title:</b>	Prevalence of IGFBP3, NOS3 and TCF7L2 polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent	
<b>Article Type:</b>	Research article	
<b>Section/Category:</b>	Genomic epidemiology	
<b>Funding Information:</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas	Not applicable
<b>Abstract:</b>	<p>Background: African ancestry seems to be a risk factor for hypertension; however, few genetic studies have addressed this issue. This study aimed to investigate the prevalence of polymorphisms NOS3; rs1799983 , IGFBP3; rs11977526 and TCF7L2 ; rs7903146 in Brazilian women of African descent and their association with hypertension.</p> <p>Methods: This is a cross-sectional study with a sample of 1021 women (19–59 years old) from the quilombola communities of Alagoas (Brazil). Demographic, socioeconomic, lifestyle, anthropometric, biochemical, and blood pressure data were collected. DNA was extracted from mucosa epithelial cells of the participants' cheek. Genotyping was performed by PCR allelic discrimination. Prevalence ratio (PR) was the measure of association, calculated by Poisson regression, with a hierarchical selection of variables.</p> <p>Results: The prevalences of the less frequent genotypes were 26.5% TT genotype of NOS3 ; rs1799983 , 16.7% AA genotype of IGFBP3; rs11977526 , and 18.3% TT genotype of TCF7L2; rs7903146 . For these conditions, the prevalence of hypertension and PR (adjusted) relatively to the ancestral genotype were, respectively: 52.0% vs 24.5% (PR=1.54; p &lt;0.001), 62.0% vs 24.1% (PR=1.59; p&lt; 0.001), and 38.9% vs 27.9% (PR=0.86; p= 0.166). Associations with hypertension were statistically significant, except for the TCF7L2 ; rs7903146 polymorphism, after adjusted analysis.</p> <p>Conclusions: Brazilian Afro-descendant women with the TT genotype for the NOS3 gene and the AA genotype for the IGFBP3 gene are more susceptible to hypertension. The understanding of underlying mechanisms involving the pathogenesis of hypertension can motivate research for the development of new therapeutic targets related to nitric oxide metabolism and the management of oxidative stress.</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Abel Lira UFAL: Universidade Federal de Alagoas BRAZIL	
<b>Corresponding Author E-Mail:</b>	abel.neto@arapiraca.ufal.br	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	UFAL: Universidade Federal de Alagoas	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>		
<b>First Author:</b>	Abel Lira	
<b>First Author Secondary Information:</b>		
<b>Order of Authors:</b>	Abel Lira Nancy Vasconcelos Tamara Santos Luisa Duarte Monica Assunção	

	Carolinne Marques Haroldo Ferreira
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Response to Reviewers:</b>	Dear Professor Arwa Tawfiq Editor-in-Chief BMC Medical Genomics Ref: Submission ID: MGNM-D-20-00527 We are submitting for possible publication in BMC Medical Genomics, the new version of our article entitled "Prevalence of IGFBP3, NOS3 and TCF7L2 polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent", which has been revised according to the editorial reports. Their comments and suggestions were taken carefully into account during the correction and appropriate alterations were made. All points raised were considered in detail and all these corrections were made. Many thanks for the excellent contributions that have certainly greatly improved the quality of our article. Best wishes, Abel Barbosa Lira Neto Professor
<b>Additional Information:</b>	
<b>Question</b>	<b>Response</b>
Has this manuscript been submitted before to this journal or another journal in the <a href="https://www.biomedcentral.com/p/te-bmc-series-journals#journalist" target="_blank">BMC series</ a>?	No

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation

## DISPENSA REFERENTE TAXA DE PUBLICAÇÃO.

**APC Agreement Status**

---

You have been granted a waiver of article processing charges for this article; no payment is required.

---

Close