

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

BRENO ARANTES FARIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DA ADIPONECTINA  
(*ADIPOQ*) E DIABETES EM PACIENTES HIPERTENSOS**

OURO PRETO  
Fevereiro 2024

Breno Arantes Faria

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DA ADIPONECTINA  
(ADIPOQ) E DIABETES EM PACIENTES HIPERTENSOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de Ouro Preto como parte dos  
trabalhos para conclusão do curso de graduação em  
Farmácia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Almeida Belo

OURO PRETO  
2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

F224a Faria, Breno Arantes.  
Associação entre polimorfismos genéticos da adiponectina (ADIPOQ) e diabetes em pacientes hipertensos. [manuscrito] / Breno Arantes Faria. - 2024.  
61 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa de Almeida Belo.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Dabetes. 2. Hipertensão. 3. Adiponectina. 4. Polimorfismo Genético.  
I. Belo, Vanessa de Almeida. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.379-008.64

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



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Breno Arantes Faria**

### **Associação entre polimorfismos genéticos da adiponectina (*ADIPOQ*) e diabetes em pacientes hipertensos**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de farmacêutico

Aprovada em 28 de Fevereiro de 2024

#### Membros da banca

Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Vanessa de Almeida Belo - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Nancy Scardua Binda (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Silvia de Paula Gomes - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Vanessa de Almeida Belo, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/04/2024



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa de Almeida Belo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/04/2024, às 11:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0695044** e o código CRC **173E35C2**.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelo amor incondicional, apoio constante e pelos sacrifícios que fizeram para tornar possível a minha educação.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vanessa de Almeida Belo, pela paciência, sabedoria e orientação valiosa ao longo deste percurso acadêmico. Aos colaboradores deste trabalho Warley Cunha, Wellington Marques, Lívia Cunha, Angélica Alves, Luiz Fernando, Nayara Silva, Wendel Coura e Glenda Niciolli pela grande contribuição.

Aos meus amigos e colegas, que compartilharam risos, desafios e aprendizados, tornando esta jornada memorável.

A República Dominakana, pelo apoio durante todos esses anos e por me acolher como família, sendo meu suporte nos momentos mais difíceis.

À Universidade Federal de Ouro Preto, pelos recursos e oportunidades que proporcionou, contribuindo para o meu crescimento acadêmico.

À minha família e demais pessoas queridas, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a perseguir os meus sonhos.

Este trabalho é dedicado a todos vocês, que de alguma forma fizeram parte desta importante etapa da minha vida.

Obrigado a todos!

## RESUMO

Estudos sugerem que polimorfismos no gene *ADIPOQ*, que codifica a adiponectina, têm sido associados a desfechos cardiovasculares e diabetes. A adiponectina é uma proteína produzida no tecido adiposo que aumenta a sensibilidade à insulina, além de desempenhar atividade anti-inflamatória. Ademais, essa adipocina tem papel protetor contra a hipertensão por ser capaz de aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico, importante na manutenção da homeostase vascular. Neste estudo, investigou-se a associação entre os polimorfismos rs266729 e rs1501299 do gene da adiponectina (*ADIPOQ*) com a frequência de diabetes em uma população hipertensa. Realizou-se um estudo transversal com 196 hipertensos com média de idade de  $63,04 \pm 11,44$  anos, sendo 78 (36,59%) do sexo masculino e 118 (63,41%) do sexo feminino e 82 (41,84%) portadores de diabetes tipo 2 recrutados no Laboratório Piloto de Análises Clínicas no município de Ouro Preto – MG. Amostras de sangue venoso foram coletadas destes indivíduos e os genótipos foram determinados pelo ensaio de discriminação de alelos Taqman®. Teste t e Mann Whitney foram usados para variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Foi realizada uma regressão logística multivariada ajustada para idade, sexo, circunferência da cintura e dislipidemia. Os polimorfismos apresentaram equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os resultados mostraram que o genótipo GG do SNP rs266729 no modelo genético aditivo (AOR: 0,08; IC 95%: 0,01-0,59;  $p = 0,03$ ) e recessivo (AOR: 0,09; IC 95%: 0,01-0,55;  $p = 0,02$ ) foi significativamente associado a uma chance de desenvolver diabetes. O polimorfismo rs1501299 não foi significativamente associado à chance de desenvolver diabetes nessa população. O genótipo GG de rs266729 pode conferir menor chance de desenvolver diabetes tipo 2 em hipertensos. Esses achados podem ter implicações importantes para a prevenção e estratificação de risco para diabetes em populações hipertensas.

Palavras-chave: diabetes, hipertensão, adiponectina, polimorfismos genéticos e *ADIPOQ*.

## ABSTRACT

Studies suggest that polymorphisms in the *ADIPOQ* gene, which encodes adiponectin, have been associated with cardiovascular outcomes and diabetes. Adiponectin is a protein produced in adipose tissue that increases insulin sensitivity and has anti-inflammatory activity. Furthermore, this adipokine plays a protective role against hypertension by increasing the bioavailability of nitric oxide, which is important in maintaining vascular homeostasis. In this study, the association between the rs266729 and rs1501299 polymorphisms of the adiponectin gene (*ADIPOQ*) and the frequency of diabetes in a hypertensive population was investigated. A cross-sectional study was conducted with 196 hypertensive individuals with a mean age of  $63.04 \pm 11.44$  years, including 78 (36.59%) males and 118 (63.41%) females, with 82 (41.84%) having type 2 diabetes recruited from the Laboratory Pilot of Clinical Analyses in the municipality of Ouro Preto – MG. Venous blood samples were collected from these individuals, and genotypes were determined using the Taqman® allele discrimination assay. T-test and Mann-Whitney tests were used for parametric and non-parametric continuous variables, respectively. A multivariate logistic regression adjusted for age, sex, waist circumference, and dyslipidemia was performed. The polymorphisms showed Hardy-Weinberg equilibrium. The results showed that the GG genotype of the rs266729 SNP in the additive (OR: 0.08; 95% CI: 0.01-0.59;  $p = 0.03$ ) and recessive (OR: 0.09; 95% CI: 0.01-0.55;  $p = 0.02$ ) genetic models was significantly associated with a chance of developing diabetes. The rs1501299 polymorphism was not significantly associated with the chance of developing diabetes in this population. The GG genotype of rs266729 may confer a lower chance of developing type 2 diabetes in hypertensive individuals. These findings may have important implications for the prevention and risk stratification of diabetes in hypertensive populations.

Keywords: diabetes, hypertension, adiponectin, genetic polymorphisms and *ADIPOQ*.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Domínios e estrutura da adiponectina.....	21
Figura 2 - Representação da transdução de sinal da adiponectina e seu efeito potencializador na via de sinalização da insulina.....	24

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações dos SNPs.....	30
Tabela 2 - Características clínicas e sociodemográficas dos participantes do estudo .....	39
Tabela 3 - Frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo rs266729 do gene ADIPOQ em pacientes hipertensos com e sem diabetes. ....	40
Tabela 4 - Frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo rs1501299 do gene ADIPOQ em pacientes com hipertensão e diabetes e pacientes com hipertensão e sem diabetes. ....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Ácido 1-carboxílico-1-aminociclopropano
ACO	Acetil CoA oxidase
AKT	Serina treonina quinase
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato 5'
Ang II	Angiotensina II
AOR	<i>Odds Ratio</i> Ajustado
APPL1	Proteína adaptadora, fosfotirosina interagindo com domínio de PH e zíper de leucina 1
C	Citosina
CC	Circunferência da cintura
CD36	Cluster de diferenciação 36
DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DsbA-L	Ligação dissulfeto uma proteína semelhante à oxidoreductase
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
Ero1-L $\alpha$	Retículo endoplasmático oxidoreductase alfa
ERp44	Proteína residente do retículo endoplasmático 44
G	Guanina
GLI	Glicemia
GLIHb	Hemoglobina glicada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMW	Multímero de alto peso molecular
HNF4 $\alpha$	Fator nuclear alfa de hepatócitos
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina
HSP	Proteína de choque térmico
IKK	I $\kappa$ B quinase
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS1/2	Receptor de insulina 1 e 2
LAPAC	Laboratório Piloto de Análises Clínicas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LKB1	Quinase B1 do fígado
LMW	Trímero de baixo peso molecular
MAPK	Proteína cinase ativada por mitógeno
MMW	Hexâmero de peso molecular médio
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NADPH	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NF $\kappa$ B	Fator nuclear $\kappa$ B
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>

PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PBMR	Países de baixo e médio rendimento
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PH	Pacientes Hipertensos
PHD	Pacientes Hipertensos Diabéticos
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PKCz	Proteína quinase Cz
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PPAR- $\alpha$	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma-alfa
PTEN	Homólogo de fosfatase e tensina
SIRT1	Sirtuína 1
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Timina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
UCP	Proteína desacopladora
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	Milímetros de mercúrio
%	Porcentagem
\$	Cifrão
>	Maior
kb	Quilobyte
kDa	Quilodalton
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\kappa$	Kappa
$\pm$	Mais ou menos/aproximadamente
®	Marca Registrada
g	Grama
kg	Quilograma
cm	Centímetro
rpm	Rotações por minuto
°	Grau
™	Marca não registrada
$\chi^2$	Teste do qui-quadrado
p	probabilidade de ter a sua estatística amostral
<	Menor
=	Igual

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
2.1 HIPERTENSÃO E DIABETES: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA .....	16
2.2 ADIPONECTINA: BIOSÍNTESE E FUNÇÕES BIOLÓGICAS.....	20
2.3 GENE ADIPOQ E POLIMORFISMOS.....	28
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
4.1 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS E COLETA DE DADOS .....	34
4.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS .....	35
4.3 COLETA DE SANGUE .....	35
4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS .....	36
4.5 ANÁLISES GENÉTICAS.....	36
4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	36
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	38
5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DE ADIPOQ E FREQUÊNCIA DE DIABETES EM PACIENTES .....	40
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>46</b>
<b>9 APÊNDICES</b> .....	<b>53</b>
9.1 APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO .....	53
9.2 APÊNDICE B – ENTREVISTA FICHA CLÍNICA .....	57
<b>10 ANEXOS</b> .....	<b>59</b>
ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROCEDIMENTOS NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	59

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem uma das principais causas de morte no país e no mundo. Em 2018, cerca de 357 mil mortes foram atribuídas às doenças do aparelho circulatório no Brasil, sendo que 167 mil foram na região Sudeste (DATASUS, 2018). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco, contribuindo direta e indiretamente nesses óbitos (Ribeiro *et al.*, 2016). Em 2023, a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) apontou que, dentre as capitais brasileiras, a frequência de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica foi de 27,9%, sendo maior entre mulheres (29,3%) do que entre homens (26,4%). Em ambos os sexos, esta frequência aumentou com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade. Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020, a HAS é definida como uma doença crônica não transmissível (DCNT), caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), tendo PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg com ausência do uso de medicação anti-hipertensiva, sendo uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. Os principais fatores de risco a serem considerados ao avaliar a HAS são idade, sexo, etnia, ingestão de sódio e potássio, obesidade, alcoolismo, tabagismo, sedentarismo, fatores socioeconômicos e genéticos (Barroso *et al.*, 2020). Sobre os fatores genéticos, De Luis *et al.* (2019) explana sobre recentes evidências que sugerem que polimorfismos no gene *ADIPOQ*, gene que codifica a adiponectina, têm sido associados a desfechos cardiovasculares, principalmente, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio e diabetes. Diversos estudos clínicos recentes suportam a ideia de uma relação direta entre a hipoadiponectinemia e o surgimento de complicações vasculares nos seres humanos, uma vez que se demonstrou que este estado favorece a disfunção endotelial das artérias coronárias, independente da resistência à insulina (Motta; Ferrari, 2018).

A HAS é frequentemente associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e /ou estruturais em órgãos-alvo e é exacerbada por fatores de risco como dislipidemia, obesidade abdominal, tolerância diminuída à glicose e diabetes. Segundo o VIGITEL em 2023, a frequência do diagnóstico médico de diabetes tipo 1 e tipo 2 foi de 10,2%, sendo maior entre as mulheres (11,1%) do que entre os homens (9,1%). Em ambos os sexos, a frequência dessa condição aumentou intensamente com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade. O diabetes mellitus (DM), é uma condição metabólica caracterizada pelo aumento dos níveis de

glicose no sangue, conhecido como hiperglicemia. O Ministério da Saúde (2020) afirma que o DM é uma condição de etiologia multifatorial, resultante da deficiência de insulina e/ou da resistência à ação insulínica, essa condição é caracterizada por hiperglicemia crônica, acompanhada de desregulação no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Essa condição grave resulta em sintomas como aumento da produção de urina, sede intensa, fadiga, perda de massa corpórea, e complicações como problemas de visão e maior susceptibilidade a infecções. Em casos extremos, pode levar a complicações agudas do DM como a cetoacidose ou síndrome hiperosmolar não cetoacidótica, com risco de coma (Harreiter; Roden, 2019).

A adiponectina é uma proteína produzida no tecido adiposo que é composta por 244 aminoácidos, uma região variável com 27 aminoácidos, um domínio globular na região C-terminal, uma sequência sinalizadora na região N-terminal e um domínio tipo-colágeno, atuando nos receptores intitulados AdipoR1 e AdipoR2. Essa proteína é produzida e secretada pelos adipócitos, encontra-se em altas concentrações na circulação, sugerindo um papel fisiológico importante. De fato, essa adipocina sensibiliza o corpo a ação da insulina e está envolvida no metabolismo de glicose e lipídeos. Além disso, ela apresenta efeitos anti-inflamatórios e anti-aterogênicos (Motta; Ferrari, 2018).

Polimorfismos no gene *ADIPOQ* mostraram interferência na expressão da proteína, afetando assim a biodisponibilidade da adiponectina. A hipoadiponectinemia tem sido associada ao comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos normais e pacientes com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), devido a interação desta molécula nos receptores de células endoteliais AdipoR1 e AdipoR2. Em células endoteliais, a adiponectina aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) induzindo sua fosforilação no aminoácido Ser1177 e a formação do complexo entre a eNOS e a proteína de choque térmico (HSP) 90, por meio da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato 5' (AMPK) (Jiang *et al.*, 2014, Chen *et al.*, 2003).

Hu *et al.* (2022) destaca alguns efeitos da adiponectina no sistema cardiovascular que sugerem que a adiponectina pode estar ligada à presença de hipertensão por meio da ativação das vias da AMPK, promoção da produção de óxido nítrico (NO), redução da apoptose das células endoteliais e diminuição da atividade do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Diferentes polimorfismos do *ADIPOQ*, localizado no cromossomo 3q27, induzem níveis variáveis de adiponectina sérica e, portanto, podem alterar a regulação da eNOS, afetando assim a biodisponibilidade do NO. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs266729 e rs1501299 são dois SNPs do *ADIPOQ* extensamente estudados e frequentemente associados

DCV e DM2. O SNP rs266729 está localizado na região promotora do gene *ADIPOQ* e causa alterações de aminoácidos, resultando na substituição da citosina por guanina no nucleotídeo -11377 (-11377C> G). Essa substituição está relacionada com um aumento da pressão arterial sistólica (Avery *et al.*, 2011). Quando esse polimorfismo é o genótipo GG, em comparação com os genótipos GC e CC, o risco de hipertensão aumenta em 43% (Fan *et al.*, 2017).

Um dos SNPs mais importantes no locus do gene da adiponectina (*ADIPOQ*) é a substituição G para T no íntron 2 ( $\pm$  276G> T, rs1501299), que está significativamente relacionado a diferentes concentrações de adiponectina no plasma e à hipertensão na população caucasiana (De Luis *et al.*, 2019). Em comparação com o alelo G, Fan *et al.* (2017) ressalta que o alelo T de rs1501299 pode reduzir o risco de hipertensão em 25%, enquanto os genótipos TT e TG podem reduzir o risco de hipertensão em 18%.

Embora seja conhecido que as prevalências de doenças relacionadas com morbidade cardiovascular, por exemplo, a HAS, possam estar correlacionadas a estes polimorfismos, até o presente momento, são escassos os estudos que avaliam associação entre os polimorfismos do gene *ADIPOQ* com DM2 na população brasileira. Portanto, o objetivo do projeto será avaliar os efeitos de polimorfismos genéticos da *ADIPOQ* na frequência de DM2 na população hipertensa atendida pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) do município de Ouro Preto – MG.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 HIPERTENSÃO E DIABETES: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA**

As DCNT causam 41 milhões de mortes todos os anos, sendo assim a principal causa de morte no mundo, correspondendo a 71% destas, dado que mais de três quartos das mortes ocorrem em países de baixo e médio rendimento (PBMR) (OMS, 2021). Devido a isso, elas representam um substancial ônus aos sistemas de saúde, às comunidades e às economias nacionais devido ao seu contínuo aumento de custos (Nilson *et al.*, 2020).

De acordo com a OMS, a HAS é considerada uma condição grave de saúde e uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo, sendo que em 2021, a HAS foi diagnosticada em cerca de 1,3 bilhões de adultos no mundo. A prevalência está aumentando drasticamente em todo o mundo, principalmente nos PBMR devido ao crescimento econômico,

às alterações dos hábitos alimentares e ao envelhecimento da população (Mekonene; Baye; Gebremedhin, 2023).

Mushcab *et al.* (2023) em seu trabalho destaca que em 2021 houve cerca de 670.000 mortes nos Estados Unidos relacionadas a desfechos da HAS, e na Arábia Saudita em 2014 foi relatado uma prevalência de 15,2% e 40,6% de hipertensos e pré-hipertensos, respectivamente, na população local.

Na China, no ano de 2013, ocorreram cerca de 2,5 milhões de mortes de pessoas hipertensas, o que corresponde a 27,5% de todas as mortes, sendo que os gastos econômicos representaram 6,61% das despesas totais de saúde do país. Já no ano de 2017, o valor aumentou para 2,54 milhões (Zhong, 2023).

Em um estudo realizado por Paudel *et al.* em 2020 no Nepal, foram examinados 997 indivíduos, dos quais 294 (29,49%) apresentaram hipertensão, enquanto apenas 127 (43,20%) estavam completamente conscientes da sua condição de doença, 279 (94,9%) faziam uso de medicação anti-hipertensiva e 201 (68,4%) estavam com a pressão arterial controlada.

Em um estudo realizado nas comunidades quilombolas do estado de Sergipe, observou uma prevalência de 26% de hipertensos nessa população, dado que comparado com a estimativa da população hipertensa do estado que é 20%, está elevada. Uma das hipóteses é devido a predisposição da população preta à rigidez arterial (Santos *et al.*, 2019).

Pierin, Flórido e Santos (2019) realizaram um estudo no pronto-socorro de um hospital municipal da cidade de São Vicente, localizado no litoral sul do Estado de São Paulo e constatou que seis em cada 1.000 pacientes atendidos nos serviços de emergência tiveram crise hipertensiva, sendo que 71,7% apresentaram urgência hipertensiva, 19,1% emergência hipertensiva e 9,2% pseudocrise hipertensiva.

Os impactos econômicos da HAS podem ser avaliados de maneira direta, através dos custos associados a hospitalizações, utilização de serviços de saúde, seguridade social e ausências no trabalho, bem como de maneira indireta, considerando a perda de qualidade de vida mensurada pelos Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY) e a redução na produtividade (Julião; Souza; Guimarães, 2021). De acordo com os estudos de Nilson *et al.* (2020) que ocorreram em 2018, foi estimado o custo, para a HAS e suas complicações, em mais de R\$2 bilhões de reais por ano, considerando internações hospitalares, atendimento ambulatorial e medicamentos para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A obesidade, sedentarismo, hipercolesterolemia, hábitos de vida inadequados, entre outros, fazem com que a HAS e diabetes tipo 2 estejam muito presentes na população. De fato,

o número de pessoas diabéticas no mundo continua aumentando, o que representa um grande peso para a saúde pública dos países, devido às exigências que recaem sobre os prestadores de serviço, os sistemas de saúde e a sociedade (Forouhi; Wareham, 2022). No ano de 2021, havia cerca de 529 milhões de pessoas com diabetes em todo o mundo, sendo 96% entre os adultos mais velhos portadores de diabetes mellitus tipo 2 e 95,4% de DALYs de diabetes em todo o mundo (Ong, 2023). Os casos de diabetes estão distribuídos de maneira desigual pelo mundo, sendo que três quartos dos adultos com diabetes vivem nos PBMR, isso é impulsionado pelo envelhecimento da população, aumento da prevalência de obesidade, comportamentos de saúde inadequados, como inatividade física e dietas de má qualidade, e a urbanização (Forouhi; Wareham, 2022).

As complicações do diabetes podem resultar em alterações multissistêmicas, abrangendo desfechos microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, além de desfechos macrovasculares, como doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Forouhi; Wareham, 2022). Reznik *et al.* (2023) em seu estudo na França, apontou que cerca de 50% dos pacientes com diabetes Tipo 1 (DM1) e aproximadamente 30% dos pacientes com DM2 apresentaram complicações relacionadas ao diabetes que exigiram cuidados médicos, 30% dos pacientes com DM1 e 15% dos pacientes com DM2 foram hospitalizados devido a essas complicações.

Ezzatvar e García-Hermoso (2023) investigaram as amputações relacionadas à diabetes entre 2010 e 2020, observando que a incidência global de amputações menores e maiores foi de 139,97 e 94,82 eventos anuais por 100.000 pessoas, respectivamente, destacando uma prevalência duas vezes maior em homens. Em Xangai, China, um estudo de 2013 com adultos de 35 anos ou mais revelou uma prevalência de diabetes de 17,6%, com taxas mais altas em homens (19,3%) do que em mulheres (15,8%), e diferentes prevalências em residentes urbanos, suburbanos e rurais. Apesar disso, apenas 35,1% dos pacientes alcançaram controle glicêmico adequado, apontando para desafios na gestão da doença (Ruan *et al.*, 2016). Por outro lado, Jorgensen e Pedersen (2020), ao examinarem a Groenlândia entre 2017 e 2018, observaram um aumento significativo na incidência de diabetes, atribuído a fatores genéticos, mudanças sociais rápidas, envelhecimento populacional e alterações na dieta e atividade física. Em contrapartida, no Cazaquistão, entre 2014 e 2019, a prevalência de DM1 e DM2 aumentou consideravelmente, resultando em um aumento substancial na mortalidade, especialmente entre homens de idade avançada e da etnia cazaque (Galiyeva *et al.*, 2022). Um estudo no Brasil, em 2013, revelou que 9,1% das mortes entre pessoas de 35 a 80 anos foram atribuídas à diabetes diagnosticada,

com uma porcentagem ainda maior ao incluir casos não diagnosticados. No entanto, ao analisar os registros de óbito, apenas 5,3% de todas as mortes tinham a diabetes como causa primária, mas 10,4% mencionaram a doença de alguma forma (Bracco et al., 2020). Esses estudos revelam a complexidade da gestão e impacto da diabetes em diferentes regiões e populações.

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2014/2015), aproximadamente 10% dos brasileiros têm diagnóstico de diabetes e, a maioria dos indivíduos está sob tratamento medicamentoso, sendo que menos de 50% deles conseguem manter níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 6,5%, indicando controle efetivo. Homens de 18 a 39 anos, baixa escolaridade, sem plano de saúde e beneficiários do Bolsa Família apresentaram as menores proporções de conhecimento, controle e tratamento do DM (Tonaco *et al.*, 2023).

Em um estudo realizado no estado do Espírito Santo sobre amputações relacionada ao DM, no período de 2003-2012, apontou que a prevalência de 1,2% no DM1, 1,5% no DM2 e 2,2% no DM e hipertensão concomitantes. Taxas mais elevadas de amputação foram identificadas em homens com mais de 60 anos, tanto no DM1 quanto no DM2. Além disso, as taxas foram ligeiramente superiores nas faixas etárias até 29 anos em casos de diabetes com hipertensão (Costa *et al.*, 2020).

O diabetes está associado a custos crescentes para os sistemas de saúde, seja no tratamento de doenças como nas comorbidades. O impacto econômico do DM engloba despesas médicas diretas (como medicamentos, serviços de saúde, atendimentos de emergência e hospitalização), custos não médicos diretos (como transporte de pacientes) e custos indiretos (refletidos na produtividade, aposentadorias precoces, absenteísmo, mortalidade prematura e deterioração da qualidade de vida). No ano de 2016 no Brasil, estimou-se os custos totais de despesas com DM de US\$2.153,05 milhões: US\$633,03 milhões (29,4%) em custos diretos e US\$1.520,02 milhões (70,6%) em custos indiretos. No que diz respeito aos custos ambulatoriais, registrou-se um montante total de US\$86 milhões, sendo que 95% desses custos foram cobertos pelo sistema público de saúde. A maior proporção desses custos estava associada às mulheres, correspondendo a 57% do total (US\$49 milhões), enquanto os custos relativos aos homens totalizaram US\$37 milhões, representando 43% (Pereda *et al.*, 2022).

Dulgheroff *et al.* (2021) em seu estudo no Brasil em 2018, utilizando dados coletados pela VIGITEL, apontou que diabetes, hipertensão, obesidade e tabagismo são mais prevalentes nos grupos menos escolarizados. A HAS revelou uma maior disparidade educacional absoluta entre os desfechos, mantendo-se constante ao longo do período. Já a desigualdade educacional absoluta para o diabetes aumentou em todos os estratos.

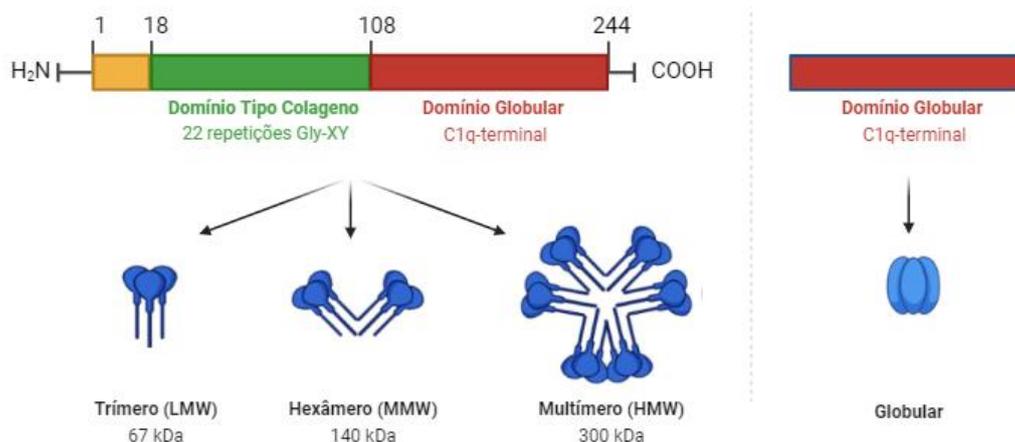
No ano de 2018, ocorreram exatas 1.829.779 internações no SUS relacionadas à HAS, ao diabetes e à obesidade, correspondendo a 16% de todas as internações hospitalares, que geraram um custo de R\$3,84 bilhões. Já os custos ambulatoriais somaram R\$166 milhões, e os gastos do Programa Farmácia Popular com medicamentos para hipertensão, diabetes e asma totalizaram R\$2,31 bilhões (Nilson *et al.*, 2020).

De acordo com o boletim epidemiológico CGDANT de 2020, no conjunto das capitais brasileiras a prevalência de HAS foi de 55,4%, enquanto a prevalência de diabetes foi de 21,8%. Além disso, mais da metade de 50% dos indivíduos com 60 anos ou mais apresentaram HAS nas capitais em 2019, já no que diz respeito ao Diabetes, cerca de um em cada cinco idosos nas capitais relataram ter recebido diagnóstico médico para essa condição em 2019.

## 2.2 ADIPONECTINA: BIOSÍNTESE E FUNÇÕES BIOLÓGICAS

A adiponectina (também conhecida como Acrp30, AdipoQ, GBP-28 e apM1) foi descrita pela primeira vez em 1995 por quatro estudos simultâneos com diferentes abordagens. É uma proteína de 244 aminoácidos que inicialmente acreditava-se que era produzida apenas pelo tecido adiposo, entretanto, com novas pesquisas, demonstrou-se sua produção nos osteoblastos humanos e murinos, células do parênquima hepático, miócitos, células epiteliais e tecido placentário. Ela é codificada pelo gene *ADIPOQ*, que se estende por 17 kb no locus cromossômico 3q27, e possui três éxons, com o códon de início no éxon 2 e o códon de parada no éxon 3 (Zhao; Kusminski; Scherer, 2021; Achari; Jain, 2017).

A adiponectina presente na corrente sanguínea manifesta-se em três principais formas oligoméricas: um trímero de baixo peso molecular (LMW) com 67 kDa, um hexâmero de peso molecular médio (MMW) com 140 kDa e um multímero de alto peso molecular (HMW) com 300kDa, sendo a variante HMW a forma biologicamente mais ativa. Diferentemente de outras adipocinas, os níveis de adiponectina circulante mostram uma relação inversamente proporcional com a massa corporal total. Além disso, quando analisamos a adiponectina produzida no tecido adiposo vemos que a sua secreção não é determinada pela quantidade de tecido adiposo, mas sim pela qualidade do tecido. Estudos demonstram que, independente do tecido adiposo, pessoas saudáveis apresentam maiores níveis de adiponectina circulante comparadas a pessoas com complicações metabólicas (Zhao; Kusminski; Scherer, 2021).



**Figura 1-** Domínios e estrutura da adiponectina

Fonte: Autoria própria.

Assim como demonstrado na FIG. 1, a forma integral da adiponectina humana é constituída por 244 resíduos de aminoácidos. Isso inclui uma região hipervariável na extremidade NH<sub>2</sub> (aminoácidos de 1 a 18), seguida por um domínio tipo colágeno composto por 22 repetições Gly-XY e um domínio globular C1q-terminal COOH, que abrange os aminoácidos de 108 a 244. O homotrímero, também conhecido como LMW, representa um elemento fundamental na estrutura oligomérica da adiponectina (Achari *et al.*, 2017). A interação entre os domínios tipo colágeno resulta na formação de um trímero altamente organizado, sendo estabilizado por uma ligação dissulfeto intratrímero mediada por Cys<sup>39</sup>. A criação de uma ligação dissulfeto entre dois trímeros, mediada pelo Cys<sup>39</sup> livre em cada um, conduz à formação da adiponectina na sua forma hexamérica. Essa forma hexamérica serve como unidade estrutural para a forma MMW, que consiste em 12–18 hexâmeros organizados em uma estrutura semelhante a um buquê (Magkos; Sidossis, 2007). Modificações pós-tradução, especialmente hidroxilação e subsequente glicosilação de resíduos de lisina altamente conservados no domínio colágeno, são essenciais para a formação da adiponectina oligomérica HMW, a principal isoforma bioativa responsável por seus efeitos de sensibilização à insulina e proteção cardiovascular (Pajvani *et al.*, 2004). Além disso, a adiponectina globular, que é o domínio C1q globular gerado a partir da clivagem proteolítica de proteínas completas, também exibe atividade biológica (Fruebis *et al.*, 2001).

A adiponectina é um hormônio que aumenta de forma significativa a sensibilidade à insulina e promove atividade anti-inflamatória, antifibrótica, antidiabética e antiaterogênica

(Zhao; Kusminski; Scherer, 2021; Achari; Jain, 2017). Ela também é capaz de controlar a energia, o massa corporal, inativa as células gliais no cérebro e, assim, previne a inflamação. A adiponectina demonstra a capacidade de penetrar no cérebro por meio da circulação periférica, desempenhando um papel no controle de funções cerebrais essenciais, como a homeostase energética, a neurogênese no hipocampo, a plasticidade sináptica, as funções cognitivas. (Khoramipour *et al.*, 2021). Embora o tecido adiposo, coração, rim, fígado e pâncreas sejam os principais locais de ação da adiponectina, a expressão generalizada dos receptores de adiponectina indica que os efeitos benéficos por ela exercidos não estão limitados a um número restrito de tecidos (Straub; Scherer, 2019).

A adiponectina desempenha um papel crucial na mediação de diversas vias de sinalização específicas em vários tecidos. Nos macrófagos, ela promove a diferenciação de monócitos em macrófagos M2, ao mesmo tempo em que inibe a diferenciação em macrófagos M1, manifestando efeitos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios, respectivamente. No contexto do tecido adiposo, a adiponectina desempenha um papel principal no controle do sistema endócrino adiposo, suprimindo a secreção de leptina e citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , os quais, por sua vez, influenciam negativamente os níveis de expressão da adiponectina. Nas células endoteliais, a adiponectina induz a regulação de AMPK para manter a homeostase vascular, resultando em ativação da atividade eNOS, assim como na produção de NO, que contribui para aprimorar a função endotelial e inibir a liberação de fatores inflamatórios. Em relação ao músculo esquelético, a adiponectina estimula a AMPK para aumentar a oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose (Choi; Doss; Kim, 2020).

A adiponectina também pode atuar como fator miogênico na diferenciação muscular e na regeneração tecidual, através da ativação da cascata de sinalização p38 MAPK das células satélites, células-tronco envolvidas na regeneração muscular nos músculos esqueléticos adultos, que sofrem ativação após trauma (Gamberi; Magherini; Fiaschi, 2019).

A ação antifibrótica da adiponectina é observada em diversos tecidos, principalmente fígado, rins e tecido adiposo. Sendo que altos níveis de adiponectina protegem contra fibrose hepática, renal e cutânea, enquanto que níveis baixos de adiponectina expande a fibrose dérmica. Já os efeitos antiapoptóticos da adiponectina são significativos em diversas células, incluindo cardiomiócitos e células  $\beta$  pancreáticas, em situações em que as células estão geneticamente predispostas à apoptose por meio da ativação da caspase 8 (Straub; Scherer, 2019).

A adiponectina também demonstra eficácia no alívio de anormalidades hepáticas associadas ao álcool e à obesidade, tais como hepatomegalia, esteatose e níveis elevados de alanina aminotransferase sérica. Esses efeitos terapêuticos são atribuídos, em parte, à capacidade da adiponectina de aumentar a atividade da carnitina palmitoiltransferase I, promovendo assim a oxidação hepática de ácidos graxos (Achari; Jain, 2017). Além disso, também demonstra ser protetora contra a esteatose hepática, promovendo um aumento na sensibilidade hepática à insulina e mitigando tanto a inflamação quanto a fibrose hepática. No rim, a adiponectina ativa a via AMPK, inibindo a NADPH (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina) oxidase. Esse processo resulta na prevenção de lesões nos podócitos, melhorando sua disfunção e inibindo a inflamação, a fibrose e o estresse oxidativo (Shklyayev *et al.*, 2021).

A adiponectina desempenha um papel integral no controle do metabolismo da glicose e dos lipídios. Este hormônio regula a homeostase energética ao reduzir a gliconeogênese, promovendo simultaneamente a glicólise e a oxidação de ácidos graxos. Além disso, sua influência positiva se estende ao tecido adiposo, onde a adiponectina atua na redução do acúmulo de gordura. Esse efeito é mediado pela ativação da via SIRT1(sirtuína 1)-AMPK, que, por sua vez, inibe a gliconeogênese e reduz os níveis de insulina na corrente sanguínea. A consequência direta desse processo é a diminuição da lipogênese e o incremento na oxidação dos ácidos graxos (Khoramipour *et al.*, 2021).

A adiponectina exerce efeitos benéficos no coração por meio da cascata APPL1-AMPK, protegendo o órgão por diversos mecanismos. Foi descrito que a adiponectina promove a translocação do cluster de diferenciação 36 (CD36) e a absorção de ácidos graxos, ao mesmo tempo em que estimula a captação de glicose em resposta à insulina e a fosforilação de Akt em cardiomiócitos. Além disso, a adiponectina intensifica as interações entre AdipoR1 e APPL1, levando à ligação do APPL1 ao AMPK- $\alpha$ 2. Isso resulta na fosforilação da ACC e na sua inibição, culminando no aumento da fosforilação oxidativa no tecido cardíaco (Fang *et al.*, 2010). Dessa forma, a adiponectina exerce um papel direto nos cardiomiócitos, proporcionando proteção contra lesões isquêmicas, hipertrofia, cardiomiopatia e disfunção sistólica. A capacidade da adiponectina em suprimir a apoptose, o estresse oxidativo/nitrativo e a inflamação nos cardiomiócitos é atribuída aos efeitos cardioprotetores observados (Hui *et al.*, 2012).

Estudos epidemiológicos sugerem que pessoas com obesidade, especialmente aquelas com obesidade mórbida, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão e doença coronariana,

exibem níveis reduzidos de adiponectina, sendo notavelmente baixos os níveis de adiponectina HMW (Shklyayev *et al.*, 2021).

A presença de adiponectina no sangue mostra uma associação inversa com a obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares, visto que hiperadiponectinemia está associada à redução do risco de doença arterial coronariana e a hipoadiponectinemia aumenta o risco de hipertensão e cardiomiopatia em pacientes diabéticos. A adiponectina contribui para a mitigação da disfunção vascular ao promover o aumento da liberação de NO, através da ativação da eNOS de maneira dependente da AMPK, e a redução da expressão de partículas aderentes. Foi demonstrado que a adiponectina também impede a apoptose endotelial por meio da via mediada pela AMPK. (Khoramipour *et al.*, 2021; Achari; Jain, 2017).

A regulação da pressão arterial é fortemente influenciada pela atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Novas evidências sugerem uma possível correlação entre o SRAA e os níveis de adiponectina no plasma. Além disso, observou-se que a hipertensão induzida pela angiotensina II (Ang II) está associada a uma redução significativa nos níveis de adiponectina, AdipoR1 e AdipoR2 em adipócitos perivasculares e células vasculares (Lei *et al.*, 2022).

A função anormal do endotélio desempenha um papel crucial no desenvolvimento da hipertensão. Em ambientes *in vitro*, a adiponectina regula a resposta inflamatória endotelial, sendo sua concentração reduzida em pacientes diagnosticados com doença arterial coronariana e hipertensão. A diminuição nos níveis circulantes de adiponectina está associada à hipertensão, sendo que polimorfismos no gene *ADIPOQ* apresentam uma forte correlação com os níveis dessa adipocina (Fan *et al.*, 2017).

A aterosclerose, caracterizada pelo espessamento e endurecimento das paredes vasculares, é a principal causa de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica. Estudos epidemiológicos indicam que a hipoadiponectinemia está associada a condições como doença arterial coronariana, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda e aumenta o risco de infarto do miocárdio (Achari; Jain, 2017).

A adiponectina aumenta a excreção de insulina e desempenha um papel fundamental na saúde das ilhotas pancreáticas, uma vez que este hormônio é um poderoso agente mediador na regeneração das células  $\beta$ , especialmente após um estímulo apoptótico. Esse efeito benéfico sobre as ilhotas pancreáticas está diretamente ligada à cascata Adiponectina-HNF4 $\alpha$  (fator nuclear alfa de hepatócitos)-PPAR $\alpha$ . Além disso, percebe-se que esse efeito é preservado por meio dos receptores de adiponectina, uma vez que os agonistas do AdipoR impedem a morte

das células  $\beta$  induzida pelo palmitato, reduzindo os níveis de ceramida. É amplamente reconhecido que o PPAR $\alpha$  desempenha um papel crucial nesse processo, mediando a oxidação dos ácidos graxos e, conseqüentemente, reduzindo a lipotoxicidade. Compreende-se que a lipotoxicidade tem um impacto negativo na capacidade secretora de insulina das ilhotas (Onodera *et al.*, 2023).

A adiponectina exerce influência na sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos por meio de mecanismos diretos e indiretos: Ao reduzir os triglicerídeos no tecido adiposo e controlar a sinalização da insulina, a adiponectina desempenha um papel crucial na regulação dos triglicerídeos no músculo esquelético. A diminuição do conteúdo de triglicerídeos muscular contribui para melhorar a transmissão da via de sinalização da insulina, impedindo a resistência à insulina associada à ativação da fosfatidilinositol [PI] 3-quinase (Yamauchi *et al.*, 2002). A ativação do PPAR- $\alpha$  pelo aumento da oxidação de ácidos graxos e do consumo de energia, impulsionada pela adiponectina, resulta na redução do conteúdo de triglicerídeos no fígado e no músculo. Esse efeito contribui para um aumento geral na sensibilidade à insulina. A ativação da cascata AMPK pela adiponectina estimula a fosforilação e ativação da AMPK no músculo esquelético, promovendo a beta-oxidação. Em resumo, a adiponectina desencadeia uma série de eventos que favorecem a sensibilidade à insulina, incluindo a regulação dos triglicerídeos e a ativação da AMPK (Gelsomino *et al.*, 2019).

A biossíntese e liberação de adiponectina nos adipócitos são estritamente reguladas por diversos cofatores moleculares presentes no retículo endoplasmático, tais como: ERp44 (proteína residente do retículo endoplasmático 44), Ero1-L $\alpha$  (retículo endoplasmático oxidoreductase alfa) e DsbA-L (ligação dissulfeto, uma proteína semelhante à oxidoreductase). Através de um mecanismo mediado por tiol, o ERp44 retém oligômeros de adiponectina no retículo endoplasmático das células, formando uma ligação dissulfeto mista com a adiponectina através do resíduo de cisteína dentro de sua região variável (Cys<sup>36</sup> em humanos). Em contrapartida aos efeitos inibitórios do ERp44, o Ero1-L $\alpha$  aumenta especificamente a secreção da forma HMW da adiponectina, uma vez que Ero1-L $\alpha$  tem a capacidade de deslocar a adiponectina HMW que está retida por ERp44, permitindo, assim, a liberação desse complexo oligomérico anteriormente aprisionado por ERp44. Já a DsbA-L é essencial para a multimerização da adiponectina, funcionando como uma proteína dissulfeto isomerase que regula a formação de ligações dissulfetos na adiponectina (Achari; Jain, 2017; Wang; *et al.*, 2007).

Os ácidos siálicos exercem influência na adiponectina por meio da glicosilação ligada ao grupo O, localizada em resíduos de treonina na região hipervariável. Essa modificação impacta na diminuição da meia-vida da adiponectina na circulação, regulando sua depuração na corrente sanguínea. Além disso, a succinação dos resíduos altamente conservados de cisteína, em particular o Cys<sup>36</sup>, na região hipervariável da adiponectina, inibe a multimerização da mesma e pode contribuir para a redução dos níveis plasmáticos de adiponectina no diabetes. Portanto, modificações pós-traducionais da adiponectina são cruciais para sua maturação, oligomerização e secreção eficientes, desempenhando um papel fundamental na manutenção de sua estabilidade na circulação (Achari; Jain, 2017).

Após se encontrar disponível na corrente sanguínea, a adiponectina desempenha efeitos de sinalização a jusante. A proteína adaptadora, fosfotirosina interagindo com domínio de PH e zíper de leucina 1 (APPL1), liga-se aos receptores de adiponectina e medeia positivamente a sinalização de adiponectina em mamíferos. Ela também atua como mediadora da via de sinalização, estabelecendo comunicação cruzada entre adiponectina e insulina, interagindo diretamente com substratos do receptor de insulina. Quando as proteínas substrato do receptor de insulina são ativadas, atuam como ancoragem para a subunidade reguladora p85 da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que resulta na geração de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato na membrana plasmática. Esta ativação da via PI3K ativa a serina/treonina quinase (AKT) e seus alvos a jusante, que por sua vez exibe uma resposta biológica (Berg *et al.*, 2001).

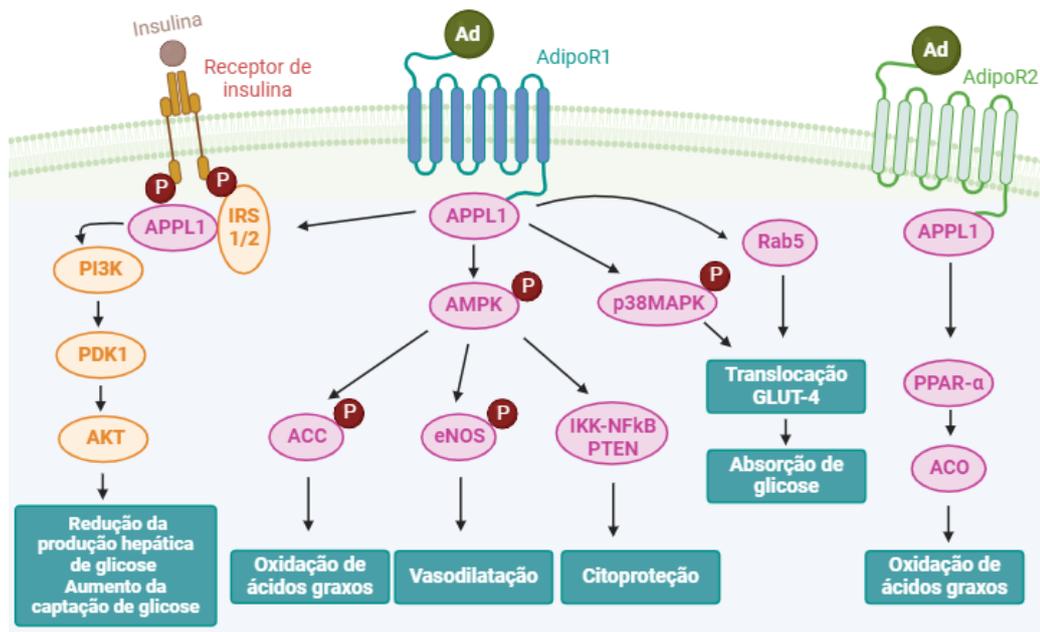
Após a ligação da adiponectina ao seu receptor, o APPL1 se conecta e ativa a proteína fosfatase 2A, levando à desfosforilação e inativação da proteína quinase Cz (PKCz). Esse processo, por sua vez, resulta na desfosforilação da quinase B1 do fígado (LKB1) em sua posição Ser<sup>307</sup>, possibilitando que o LKB1 se desloque do núcleo para o citoplasma e ative a AMPK. A nível celular, a ativação da AMPK é fundamental para a maioria dos efeitos da adiponectina (Deepa *et al.*, 2011).

A adiponectina induz de forma significativa o aumento na expressão e atividade dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma-alfa (PPAR- $\alpha$ ), um fator de transcrição crucial na regulação metabólica, o qual, por sua vez, regula de maneira positiva a acetil CoA oxidase (ACO) e as proteínas desacopladoras (UCPs); estimulando, assim, a oxidação de ácidos graxos e o consumo de energia (Yamauchi *et al.*, 2003). Notavelmente, a influência do APPL1 pela adiponectina no p38 MAPK (proteína cinase ativada por mitógeno) e Rab5, uma GTPase a jusante do APPL1, aprimora o metabolismo da glicose em diversos tecidos metabólicos. A ativação da AMPK, em resposta à adiponectina, também desempenha um papel na produção de

óxido nítrico ao ativar a eNOS, resultando em vasodilatação. Adicionalmente, a AMPK ativada pela adiponectina inibe a apoptose desencadeada por IKK/NFκB/PTEN (IκB quinase/fator nuclear κB/homólogo de fosfatase e tensina) (Miaczynska *et al.*, 2004).

Simplificando, a insulina e a adiponectina estabelecem interações com seus respectivos receptores, desencadeando uma série de eventos de sinalização. As ações metabólicas da insulina são predominantemente conduzidas pela via PI3K/AKT, resultando no aumento da síntese proteica, lipogênese, captação e utilização de glicose, síntese de glicogênio, e na redução da lipólise e gliconeogênese. Por sua vez, a interação da adiponectina com seus receptores (Adipo R1 e R2) leva à ativação de diversas vias de sinalização, incluindo receptor de insulina 1 e 2 (IRS1/2), AMPK e p38 MAPK. A ativação do IRS1/2 pela sinalização da adiponectina representa um mecanismo crucial pelo qual ela sensibiliza a ação da insulina nos tecidos responsivos à insulina como demonstrado na FIG. 2 (Achari; Jain, 2017).

**Figura 2** - Representação da transdução de sinal da adiponectina e seu efeito potencializador na via de sinalização da insulina



Ad: Adiponectina; APPL1: Proteína adaptadora, fosfotirosina interagindo com domínio de PH e zíper de leucina 1; IRS1/2: Receptor de insulina 1 e 2; PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase; PDK1: Proteína quinase-1 dependente de 3-fosfoinosítídeo; AKT: Serina treonina quinase; AMPK: Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato 5'; ACC: Ácido 1-carboxílico-1-aminociclopropano; eNOS: Enzima óxido nítrico sintase endotelial; IKK: IκB quinase; NFκB: Fator nuclear κB; PTEN: Homólogo de fosfatase e tensina; p38 MAPK: Proteína cinase ativada por mitógeno p38; PPAR -α: Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma-alfa; ACO: Acetil CoA oxidase.

**Fonte:** Adaptado de Achari; Jain (2017).

### 2.3 GENE *ADIPOQ* E POLIMORFISMOS

Tendo em vista seu papel biológico descrito acima, variações genéticas que afetam a função da adiponectina podem, conseqüentemente, ter um papel na fisiopatologia de várias doenças metabólicas. Cerca de 40-70% das variações nos níveis plasmáticos de adiponectina são atribuíveis a variantes genéticas (Nezhadali *et al.*, 2022).

No plasma humano, os níveis circulantes de adiponectina oscilam entre 5 a 30 µg/ml e sofrem redução em pacientes com resistência à insulina, DM2, obesidade, doenças cardiovasculares, câncer gástrico e adenomas e carcinoma colorretal. A diminuição dos níveis plasmáticos de adiponectina nestes estados patológicos está associada à diminuição da expressão do gene da adiponectina no tecido adiposo e tem sido correlacionada aos SNPs do gene *ADIPOQ* (Al-Harithy; Al-Zahrani, 2012).

O gene *ADIPOQ* não é a causa direta de doenças, entretanto potencializa os fatores ambientais que contribuem para tais doenças (Al-Nbaheen, 2022). Os SNPs identificados no gene *ADIPOQ* estão igualmente vinculados ao aumento do risco de diversas condições, abrangendo câncer colorretal, esteatose hepática não alcoólica associada ao metabolismo (DHGNA/NAFLD), doença arterial coronariana, cardiopatia coronária, osteoartrite do joelho, neuropatia periférica diabética, aterosclerose, doença de Alzheimer de início tardio, obesidade em adultos, síndrome dos ovários policísticos, doença renal diabética e artrite reumatoide (Howlader *et al.*, 2021). Ademais, o gene *ADIPOQ* foi reconhecido como um local de susceptibilidade para a síndrome metabólica, DM2 e doenças cardiovasculares (Jiang *et al.*, 2014).

O gene *ADIPOQ*, localizado no cromossomo 3, foi inicialmente identificado por meio do isolamento de linhagens de adipócitos. A sequência de DNA desse gene é composta por três éxons e dois íntrons, sendo responsável pela codificação do hormônio adiponectina (Pemmasani; Raman; Acharya, 2018). Diversos polimorfismos no gene *ADIPOQ*, situado no cromossomo 3q27, resultam em níveis distintos de adiponectina sérica. Essas variações, por conseguinte, podem influenciar a regulação da eNOS, impactando a biodisponibilidade do NO (Luizon; Pereira; Tanus-Santos, 2018). Entretanto, a ocorrência de um SNP específico pode divergir entre distintas populações e, em alguns casos, até mesmo estar ausente em um grupo particular de indivíduos. Essa variabilidade pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais e pelo estilo de vida dos pacientes (Howlader *et al.*, 2021).

Um número crescente de SNPs estão sendo descobertos e sendo associados à diabetes, como por exemplo rs2241766, rs1501299, rs266729, rs17366743, rs17300539, rs182052, rs822396, rs17846866, rs3774261 e rs822393 (Howlader *et al.*, 2021). A associação entre os polimorfismos do gene *ADIPOQ* e a hipertensão tem recebido crescente atenção. De fato, estudos sobre os SNPs no *ADIPOQ* associados à hipertensão destacam três variantes genéticas comuns desse gene, rs2241766 (+45 T > G no éxon 2), rs1501299 (+276 G > T no intron 2) e rs266729 (-11377 C > G na região promotora proximal) (Fan *et al.*, 2017). Estudos demonstraram também a associação de vários polimorfismos no gene *ADIPOQ* com DCV e DCV subclínica, sendo eles rs822395 (-4034A > C), rs822396 (-3964A > G), rs17300539 (-11391 G > A), rs266729 (-11377 C > G), rs2241766 (+45 T > G) e rs1501299 (+276 G > T) (Zhang *et al.*, 2012). Entretanto, os polimorfismos rs266729 e rs1501299 são dois SNPs do gene *ADIPOQ* extensamente estudados e frequentemente associados a DCV e DM2 são o foco deste trabalho. Algumas informações específicas desses polimorfismos encontram-se na TAB 1.

**Tabela 1** - Informações dos SNPs

ID SNP	Mudança de base	Localização
rs266729	C > G	Região promotora
rs1501299	G > T	Íntron 2

ID SNP: Identificação do Polimorfismo de nucleotídeo único; C: Citosina; G: Guanina; T: Timina

**Fonte:** Autoria própria

O SNP rs266729 encontra-se na região promotora do gene *ADIPOQ* e induz alterações nos aminoácidos, resultando na substituição da citosina por guanina no nucleotídeo na posição -11377 (-11377 C > G). Considerando que o rs266729 está situado no local de ligação a proteína 1 específica (SP1) do gene *ADIPOQ*, surgiu a conjectura de que o alelo G do rs266729 poderia interferir na ligação com o SP1, resultando, portanto, em uma expressão reduzida de adiponectina no organismo (Truong *et al.*, 2022). Dado que a adiponectina demonstrou ter um efeito antiaterosclerótico, é possível supor que o alelo G do SNP rs266729 pode impactar na expressão e na abundância da adiponectina. A diminuição dos níveis dessa adipocina no sangue pode, por conseguinte, exercer uma influência direta sobre a função endotelial. Além disso, este

polimorfismo na região promotora também está correlacionado com o DM2 nas populações chinesa, francesa, alemã e sueca (Jiang *et al.*, 2014).

De acordo com a literatura, observa-se que a associação entre rs266729 e hipertensão apresenta resultados controversos. Fan *et al.* (2017), em seu estudo, relatou que existe uma significativa associação entre rs266729 e hipertensão no modelo genético recessivo, além do risco de hipertensão aumentar em 43% quando o genótipo é GG, em comparação com os genótipos GC e CC. No SNPs rs266729 ocorre a substituição de C por G na região promotora proximal levando a baixos níveis séricos de adiponectina e aumento do risco de hipertensão. Entretanto, nos estudos realizados por Yu *et al.* (2021), com a inclusão de pessoas em geral, não houve associação entre o SPNs rs266729 e o risco de hipertensão arterial. Contudo, após estratificação por idade e etnia, o modelo genético recessivo de GG foi associado a um aumento na probabilidade de desenvolver hipertensão em indivíduos com menos de 40 anos e caucasianos. Em uma metanálise feita em 2018, observou-se uma heterogeneidade entre os estudos demonstrando associação entre o SPNs rs266729 e o risco de DCV nos modelos dominante (GG + GC vs. CC) e heterozigoto (GC vs. CC) (Kanu *et al.*, 2018). Observou-se que o alelo G do SNP rs266729 está correlacionado de maneira significativa com um aumento significativo na chance de desenvolver hipertensão em indivíduos chineses de Hong Kong, mesmo após o ajuste para covariáveis. Na análise de regressão logística *stepwise* múltipla, esse SNP emergiu como um fator de risco independente significativo para hipertensão, juntamente com variáveis como idade, índice de massa corporal, níveis de triglicédeos e índice de resistência à insulina (Zhang *et al.*, 2012). A disparidade entre esses resultados pode ser atribuída, em parte, a variações étnicas nas populações, aos critérios de seleção dos participantes dos estudos e ao tamanho das amostras (Jiang *et al.*, 2014).

Em um estudo conduzido na população iraniana, observou-se que o SPNs rs266729 está significativamente associado ao risco de DM2, sendo que a variante genética (GG + CG) desempenha um papel significativo na etiologia da DM2, uma vez que a substituição de C por G diminui os níveis séricos de adiponectina (Alimi; Goodarzi; Nekoei, 2021). Na população chinesa, também foi observado que a substituição de C por G no SPN rs266729 aumenta o risco de desenvolver DM2, uma vez que indivíduos portadores do alelo G têm uma maior facilidade em desenvolver DM2 em comparação com aqueles que não possuem esse alelo (Howlader *et al.*, 2021). Em um estudo envolvendo 1.004 adultos obesos, foi constatado que o alelo G de rs266729 estava correlacionado com níveis reduzidos de adiponectina sérica e um aumento no risco de hiperglicemia (Alfaqih, 2022). Nos estudos realizados por Sun *et al.* (2017),

demonstrou-se que o alelo G do SNP rs266729 constituía um fator de risco para DM2, aumentando o risco de desenvolvimento da doença em 1,13 vezes em comparação com indivíduos sem o alelo G. Em uma pesquisa envolvendo uma população adulta obesa, observou-se que o alelo G do SNP rs266729 demonstrou elevados níveis de insulina e HOMA-IR (modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina), além de reduzidos níveis de adiponectina em comparação com portadores não G, portanto a presença do alelo G correlacionou-se com uma maior incidência de diabetes mellitus e hiperglicemia (De Luis *et al.*, 2020).

Um dos SNPs mais relevantes no locus do gene *ADIPOQ* é a substituição da base guanina por timina no íntron 2 ( $\pm 276$  G > T, rs1501299), estudos mostram que este polimorfismo afeta as concentrações de adiponectina no plasma, está associado com resistência à insulina e susceptibilidade ao DM2 (Cunha, 2020; Howlader *et al.*, 2021). O mecanismo subjacente ao impacto do SNP rs1501299 nos níveis séricos de adiponectina ainda não foi completamente elucidado. Embora este SNP não esteja localizado no promotor, existe a possibilidade de que esteja situado em uma sequência intensificadora nos íntrons, exercendo assim uma influência na modulação da expressão gênica. Além disso, o rs1501299 pode levar à formação de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) com splicing alternativo ou afetar a estabilidade do mRNA (Alfaqih *et al.*, 2018). As variações no SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* estão relacionadas com a obesidade, marcadores da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (Amrita *et al.*, 2021).

Em caucasianos, o polimorfismo rs1501299 no gene *ADIPOQ* foi significativamente associado à hipertensão. O alelo T do rs266729 no gene *ADIPOQ* demonstrou uma redução de 25% no risco de hipertensão, enquanto o genótipo TG apresentou uma diminuição de 18% no risco de hipertensão em comparação com o genótipo GG, além disso o modelo genético dominante também apresenta diminuição no risco de hipertensão. Apesar da baixa concentração de adiponectina no plasma em pacientes hipertensos, propôs a hipótese de que o polimorfismo rs1501299 pode ter uma capacidade mais atenuada de reduzir os níveis de adiponectina em comparação com outros polimorfismos. Isso poderia resultar em uma relativa elevação nos níveis séricos de adiponectina, sugerindo um possível papel protetor desse polimorfismo em relação à hipertensão (Fan *et al.*, 2017). Pesquisas anteriores indicaram que indivíduos portadores do alelo T do SNP rs1501299 apresentavam níveis mais elevados de adiponectina, o que, por sua vez, foi correlacionado a uma menor chance de desenvolvimento de DCV. Além disso, observou-se que esses SNPs estão associados a diversos fatores de risco tradicionais para DCV, como hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, resistência à insulina e síndrome

metabólica (Zhang *et al.*, 2012). Em contrapartida, indivíduos portadores do genótipo GG do SNP rs1501299 exibiram concentrações plasmáticas de adiponectina inferiores, um índice mais elevado de resistência à insulina e uma chance aumentada de desenvolver DM2 em comparação com aqueles que possuem o genótipo TT (Al-Nbaheen, 2022). Pessoas que possuíam o alelo T deste SNP demonstravam um aumento no risco de desenvolver hiperglicemia e/ou síndrome metabólica. Isto é atribuído à associação do alelo T com níveis séricos mais reduzidos de adiponectina (Alfaqih, 2022). Os indivíduos com genótipo GG no rs1501299 apresentaram um índice HOMA-IR mais elevado em comparação com aqueles com genótipos TG e TT, sugerindo uma maior sensibilidade à insulina nos portadores do alelo T (Zhang *et al.*, 2012). Este mesmo alelo demonstrou associação com níveis elevados de adiponectina. Em um estudo realizado na Jordânia, a associação do rs1501299 com o risco de pré-diabetes, observada nos modelos univariados e multivariados, destaca ainda mais a influência potencial da adiponectina sérica na patogênese do pré-diabetes e indica a possibilidade de seu papel como marcador genético (Alfaqih *et al.*, 2018). Contudo, uma meta-análise concluiu que o rs1501299 não está associado ao risco de DM2. No entanto, é importante observar que esse estudo não levou em consideração as diferenças interétnicas. (Truong *et al.*, 2022). Portanto, pesquisas ainda são necessárias para elucidar melhor o papel do rs1501299 na DM2.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVOS GERAIS**

Avaliar os efeitos de polimorfismos genéticos do gene *ADIPOQ* na frequência de diabetes tipo II na população hipertensa atendida pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) no município de Ouro Preto – MG.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a associação das frequências dos genótipos dos polimorfismos genéticos do gene *ADIPOQ* (rs266729 e rs1501299) com a frequência de diabetes tipo II;
- Comparar as medidas de parâmetros antropométricos (circunferência de cintura) e pressão arterial sistólica e diastólica entre indivíduos hipertensos com e sem diabetes tipo II;

- Determinar os parâmetros bioquímicos relacionados a risco cardiovascular nos pacientes hipertensos com e sem diabetes tipo II.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES E COLETA DE DADOS**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Ouro Preto, número 125017/2015 e CAAE 51666115.5.0000.5150 (Anexo A).

Foi realizado um estudo transversal avaliando os pacientes hipertensos encaminhados ao Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) pela equipe de atenção primária da Secretaria Municipal de Saúde de Ouro Preto com início em 02/02/2021 e término em 15/09/2021. Inicialmente, os pacientes foram abordados e foi explicado o projeto, os que tiveram interesse em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), foram entrevistados para conhecimento do perfil socioeconômico, demográfico e comportamental da população estudada, utilizando uma Ficha Clínica, que aborda dados pessoais, histórico familiar, variáveis comportamentais e adesão ao tratamento anti-hipertensivo. A entrevista ocorreu de forma individual (Apêndice B) e foi realizada em ambiente reservado. Foram coletados dados dos prontuários dos pacientes para avaliação do histórico das medidas de PA e a presença de complicações cardiovasculares (acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio).

Os critérios de inclusão são pacientes hipertensos com 18 anos ou mais de idade, com diagnóstico há pelo menos 6 meses, fazendo uso de medicamento anti-hipertensivo por no mínimo 6 meses, apresentando adesão ao tratamento com 8 pontos no Teste de Adesão do Morisky-Green (Morisky; Green; Levine, 1986) e que aceitaram e assinaram o TCLE. Os critérios de exclusão são hipertensos com diagnóstico de hipertensão arterial resistente ou refratária e indivíduos com prontuário médico incompleto.

A etnia foi definida pelo entrevistador, classificando os participantes em branco, pardo, preto, amarelo e indígena. Aqueles que praticavam atividade física foram definidos como participantes que realizavam caminhada, musculação, ou esporte, no mínimo três vezes por semana. Para identificar os participantes que faziam uso de tabaco, foi considerado o consumo de no mínimo um maço de cigarro por semana. Já para aqueles que faziam uso de álcool, foi considerado o consumo de qualquer bebida alcoólica no mínimo uma vez por mês. O registro

das três últimas medidas da pressão arterial, as comorbidades e desfechos cardiovasculares dos pacientes foram realizados com a revisão do prontuário médico eletrônico obtido pelo e-SUS nos Postos de Saúde da Família (PSFs) de Ouro Preto. DM2 e demais doenças cardiovasculares e comorbidades foram confirmadas com o diagnóstico presente no prontuário médico. A doença cerebrovascular (DCB) foi considerada em quaisquer das seguintes manifestações registradas: acidente vascular encefálico (AVE), hemorragia encefálica ou acidente isquêmico transitório. A doença arterial coronariana (DAC) incluiu angina, IAM, isquemia miocárdica silenciosa, cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana prévia. A insuficiência cardíaca (IC) incluiu fração de ejeção preservada ou reduzida, bem como a fibrilação atrial. Da mesma maneira, a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) sintomática incluiu bloqueio ou estreitamento de uma artéria e a doença de aorta (DDA) inclui aneurismas, hematomas ou ulcerações. A dislipidemia foi configurada em uso de fármacos hipolipemiantes, como as estatinas, ou diagnóstico presente no prontuário.

## 4.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram realizadas medidas de massa corporal, altura, gordura corporal e circunferência da cintura (CC). As medidas de peso e gordura corporal foram obtidas utilizando balança Tanita® - *The Ultimate Scale Model 2204*, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150 kg. A altura foi obtida utilizando estadiômetro, com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de 2 metros, com o participante posicionado com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo à sua frente. A CC foi obtida utilizando fita métrica simples, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde. A obesidade foi definida pelo IMC, obtido pela balança, igual ou maior que 30 kg/m<sup>2</sup>.

## 4.3 COLETA DE SANGUE

Um profissional habilitado coletou as amostras de sangue venoso de acordo com as boas práticas. As amostras foram coletadas em tubos sem anticoagulante e em tubos contendo EDTA, identificadas com o código do paciente no banco de dados do LAPAC. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos para separação do soro. As amostras coletadas no tubo de EDTA foram armazenadas a -20°C para posterior extração de DNA e análise de polimorfismos genéticos.

#### 4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Todas as análises bioquímicas foram realizadas no LAPAC. As dosagens foram realizadas nos equipamentos COBAS INTEGRA® 400 Plus (Roche), AVL 9180® (Roche); , disponíveis no LAPAC. Foram realizados exames laboratoriais de rotina: Glicemia, insulina, colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade) colesterol, LDL (lipoproteína de baixa densidade) colesterol, triglicerídeos e hemoglobina glicada.

#### 4.5 ANÁLISES GENÉTICAS

Foi realizada a extração e purificação do DNA genômico a partir de 200 µL de amostras de sangue utilizando o kit PureLink™ Genomic DNA, para genotipagem dos polimorfismos de interesse da ADIPOQ (rs266729 e rs1501299) por PCR em tempo real. A qualidade e a quantidade do DNA extraído foram verificadas por meio de análises em gel de agarose 2% e espectrofotômetro, com a medida das proporções 260/280. Tais procedimentos foram executados no laboratório de pesquisa clínica da UFOP.

A genotipagem dos SNPs rs266729 e rs1501299 do gene *ADIPOQ* foi realizada por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real utilizando ensaios de discriminação alélica disponíveis comercialmente (TaqMan® SNP *Genotyping Assays*, *Applied Biosystems*) no Laboratório de Epidemiologia da Escola de Medicina da UFOP. Os resultados foram analisados com o software TaqMan Genotyper v1.6. A PCR em tempo real associa a metodologia de PCR a um sistema de detecção e quantificação de fluorescência produzida durante os ciclos de amplificação. A metodologia permite a amplificação, detecção e quantificação de DNA em uma única etapa, o que agiliza a obtenção de resultados e minimiza o risco decorrente de possíveis contaminações.

A busca por tais ensaios podem ser feita utilizando o número de identificação específico para cada SNP (rs), em sistema de busca no próprio sítio da *Applied Biosystems* (<https://www.thermofisher.com/order/genome-database/>).

#### 4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As informações coletadas durante a entrevista, assim como os dados obtidos das avaliações antropométrica e laboratorial foram duplamente digitadas no *software* EpiData (versão 3.2). Após a correção das divergências, foi analisada a consistência do banco de dados e posteriormente foram realizadas as análises.

Inicialmente, foi realizada uma avaliação exploratória dos dados por meio da análise gráfica e obtenção de medidas-resumo e de frequências. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade e, no caso de apresentarem distribuição normal, foram analisados com estatística paramétrica. Se os dados não apresentarem distribuição normal, foram usados testes estatísticos não paramétricos. As distribuições dos genótipos para cada polimorfismo foram avaliadas quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg. Diferenças nas frequências genóticas e alélicas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Valores de  $p < 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos.

As análises estatísticas foram executadas com a utilização do software GraphPad Prism 9.0. As características gerais dos participantes foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Para comparação de características clínicas e laboratoriais, utilizou-se o teste t não pareado para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. Para variáveis categóricas, empregamos o teste do qui-quadrado ou o teste de Fisher, conforme apropriado. As associações entre alelos, genótipos e controle da PA foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado para odds ratios não ajustados, bem como pelo ajuste da análise do modelo de regressão logística multivariada. As variáveis incluídas no modelo para ajuste foram idade, sexo, etnia, CC e presença de dislipidemia, incluindo os intervalos de confiança de 95%.

## **5 RESULTADOS**

O presente estudo abarcou uma amostra composta por 280 pacientes diagnosticados com HAS, os quais foram submetidos a entrevistas detalhadas e tiveram seus dados devidamente registrados. Importante notar que a totalidade dos 280 participantes consentiram voluntariamente em se envolver no projeto, formalizando sua participação por meio da assinatura do TCLE. Dentro desse contingente de participantes, observou-se que 204 indivíduos demonstraram adesão ao tratamento anti-hipertensivo, evidenciado por uma pontuação de 8 pontos no Teste de Adesão de Morisky-Green. Dentre esses, 196 pacientes dispunham de prontuários médicos contendo todos os registros e informações necessárias para a condução deste estudo.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A TAB. 2 apresenta as características clínicas, laboratoriais e sociodemográficas dos pacientes tratados neste estudo. Os participantes foram agrupados em hipertensos (PH) (109) e em hipertensos diabéticos (PHD) (87), totalizando 196 hipertensos com média de idade de  $63,04 \pm 11,44$  anos, sendo 78 (36,59%) do sexo masculino e 118 (63,41%) do sexo feminino.

Entre os dados analisados que apresentaram resultados significativos, se destaca a CC que está aumentada no grupo de hipertensos com diabetes quando comparada aos hipertensos sem diabetes,  $103,20 \pm 12,94$  e  $95,67 \pm 12,90$ , respectivamente ( $p < 0,00$ ).

Nos resultados bioquímicos, observou-se que os pacientes hipertensos diabéticos apresentaram menores níveis de LDL colesterol, colesterol total e Colesterol não-HDL e maiores níveis de HDL, glicemia e hemoglobina glicada quando comparados aos pacientes diabéticos ( $p < 0,00$ ). Adicionalmente, ao considerar as comorbidades, foi observada uma associação significativa com a dislipidemia ( $p < 0,00$ ). Dos PH, 37 (38,14%) apresentavam dislipidemias, enquanto entre os PHD, 60 (61,86%) apresentavam essa condição.

Importante ressaltar que não foram observados resultados significativos para as medidas de Pressão Arterial, uma vez que todos os participantes do estudo já apresentavam hipertensão arterial, tornando as variações estatísticas menos pronunciadas nesse contexto Além disso, percebemos um resultado significativo para os valores de Glicemia e de Hemoglobina Glicada, entretanto como um dos grupos estudados é composto por pacientes diabéticos, já se esperava esse resultado, não influenciando em nossa análise de forma substancial.

**Tabela 2** - Características clínicas e sociodemográficas dos participantes do estudo

Variável	Grupos (196)				p	
	Pacientes hipertensos (109)		Pacientes hipertensos diabéticos (87)			
Idade	61,83	$\pm 10,69$	64,72	$\pm 10,69$	0,06	
Sexo						
	Masculino	47	60,26%	31	39,74%	0,31
	Feminino	62	52,54%	56	47,46%	
Etnia						
	Branco	33	30,28%	23	26,44%	0,68
	Pardo	28	25,56%	27	31,03%	
	Preto	48	44,04%	37	42,53%	
	Atividade física (SIM)	41	51,90%	38	51,90%	0,46

Etilismo (SIM)	48	61,54%	30	38,46%	0,19
Tabagismo (SIM)	15	68,18%	7	31,82%	0,26
Circunferência de cintura	95,67	±12,90	103,20	±12,94	<0,00
<hr/>					
Pressão sanguínea					
PAS	157,90	±26,17	157	±25,68	0,80
PAD	92,54	±14,34	91,10	±13,86	0,48
PAM	100,3	±10,09	100,40	±9,94	0,95
<hr/>					
Bioquímico					
HDL	52,85	±13,91	47,99	±13,29	0,01
LDL	122,70	±51,63	97,90	±41,11	0,00
Colesterol total	211,70	±54,41	180,40	±47,74	<0,00
Triglicérides	160,20	±86,59	166,20	±82,17	0,63
Colesterol não-HDL	156,40	±48,17	132,40	±46,69	0,00
GLI	102,60	±15,48	145,60	±51,59	<0,00
GLIHb	5,62	±0,62	7,73	±1,67	<0,00
<hr/>					
Comorbidades					
Dislipidemias	37	38,14%	60	61,86%	<0,00
Doenças cardiovasculares*	15	44,12%	19	55,88%	0,18

\*Doenças cardiovasculares incluem pacientes que possuem ao menos uma das seguintes condições: Doença Arterial Coronariana, Doença Cerebrovascular, Doença de Aorta, Doença Obstrutiva Periférica e Insuficiência Cardíaca.

PH: Pacientes hipertensos; PHD: Pacientes hipertensos diabéticos; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; GLI: Glicemia; GLIHb: Hemoglobina glicada.

**Fonte:** Autoria própria.

## 5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DE *ADIPOQ* E FREQUÊNCIA DE DIABETES EM PACIENTES

As TAB.3 e TAB. 4 contém informações sobre a frequência e associação dos alelos e genótipos de polimorfismos estudados em diferentes modelos genéticos para os pacientes hipertensos e hipertensos diabéticos.

Os resultados indicam que o genótipo GG de rs266729, no modelo genético aditivo, está significativamente associado a uma menor chance da presença de diabetes, com uma *Odds Ratio* Ajustada (AOR) de 0,08 (IC 95%: 0,00-0,59, p = 0,03). No modelo genético recessivo, o genótipo GG de rs266729 também se associa a uma menor chance da presença de diabetes, com uma AOR de 0,09 (IC 95%: 0,00-0,55, p = 0,02). Em contraste, o polimorfismo rs1501299 não revela associação significativa com a presença de diabetes nesta população.

**Tabela 3** - Frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo rs266729 do gene *ADIPOQ* em pacientes hipertensos com e sem diabetes.

SNP	Com DM2		Sem DM2		OR	p	AOR	p	
	n	%	n	%					
<b>rs266729</b>									
Alélico									
C	81	70%	106	72%		Ref.	Ref.		
G	34	30%	41	28%	0,92	(0,54-1,58)	0,78	1,03 (0,57-1,88)	0,91
Dominante									
CC	48	59%	73	64%		Ref.	Ref.		
CG+GG	34	41%	41	36%	0,79	(0,45-1,42)	0,46	1,25 (0,65-2,40)	0,49
Recessivo									
CC+CG	81	99%	106	93%		Ref.	Ref.		
GG	1	1%	8	7%	0,16	(0,02-1,11)	0,08	0,90 (0,00-0,55)	<b>0,02</b>
Aditivo									
CC	48	59%	73	64%		Ref.	Ref.		
CG	33	40%	33	29%	-	-	0,06	1,66 (0,84-3,32)	0,15
GG	1	1%	8	7%			0,08	(0,00-0,59)	<b>0,03</b>

**P <0,05. AOR ajustado por idade, sexo, etnia, CC e presença de dislipidemia.**

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único; AOR: Odds ratio ajustado; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; Ref.: Referência.

Fonte: Autoria própria.

**Tabela 4** - Frequências dos genótipos e alelos do polimorfismo rs1501299 do gene *ADIPOQ* em pacientes com hipertensão e diabetes e pacientes com hipertensão e sem diabetes.

SNP	Com DM2		Sem DM2		OR	p	AOR	p	
	n	%	n	%					
<b>rs1501299</b>									
Alélico									
G	74	65%	99	62%		Ref.	Ref.		
T	39	35%	61	38%	1,17	(0,72-1,94)	0,61	0,93 (0,53-1,63)	0,80
Dominante									
GG	74	90%	99	87%		Ref.	Ref.		
GT+TT	8	10%	15	13%	1,27	(0,70-2,20)	0,46	0,47 (0,47-1,69)	0,70
Recessivo									
GG+GT	43	52%	53	46%		Ref.	Ref.		
TT	39	48%	61	54%	1,40	(0,57-3,37)	0,51	0,90 (0,32-2,37)	0,83
Aditivo									

GG	43	52%	53	46%			Ref.		Ref.	
GT	31	38%	46	40%	-	-	0,64	0,89	(0,45-1,76)	0,74
TT	8	10%	15	13%				0,89	(0,29-2,37)	0,76

**P <0,05. AOR ajustado por idade, sexo, etnia, CC e presença de dislipidemia.**

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único; AOR: Odds ratio ajustado; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; Ref.: Referência.

**Fonte:** Autoria própria.

## 6 DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo avaliar a associação dos polimorfismos genéticos do gene *ADIPOQ* na frequência de DM2 na população hipertensa atendida pelo LAPAC em Ouro Preto, MG. Os resultados revelaram que pacientes hipertensos portadores do genótipo GG do SNP rs266729, seja no modelo genético aditivo ou recessivo, mostraram uma maior propensão à proteção contra o diabetes. Por outro lado, não foram identificados resultados significativos no SNP rs1501299. Com relação aos resultados bioquímicos, das medidas antropométricas e das comorbidades, os pacientes hipertensos com DM2 apresentaram um pior perfil metabólico, com menores concentrações de HDL-colesterol e maiores concentrações de LDL-colesterol, colesterol total e colesterol não-HDL, bem como maior circunferência de cintura e presença de dislipidemia.

A adiponectina é um hormônio que aumenta significativamente a sensibilidade à insulina e promove atividades anti-inflamatórias, antifibróticas, antidiabéticas e antiaterogênicas (Zhao; Kusminski; Scherer, 2021; Achari; Jain, 2017). Ela desempenha um papel fundamental no controle do metabolismo de glicose e lipídios, regulando a homeostase energética ao reduzir a gliconeogênese, promovendo a glicólise e a oxidação de ácidos graxos. Também atua positivamente no tecido adiposo, reduzindo o acúmulo de gordura (Khoramipour *et al.*, 2021). Além disso, a adiponectina oferece proteção direta aos cardiomiócitos contra lesões isquêmicas, hipertrofia, cardiomiopatia e disfunção sistólica. Seus efeitos cardioprotetores são atribuídos à sua capacidade de supressão da apoptose, do estresse oxidativo/nitrativo e da inflamação (Hui *et al.*, 2012). A adiponectina aumenta a excreção de insulina e é crucial para a saúde das ilhotas pancreáticas, atuando como um agente mediador na regeneração das células  $\beta$ , especialmente após um estímulo apoptótico. (Onodera *et al.*, 2023). Ela desencadeia eventos que promovem a sensibilidade à insulina, como a regulação dos triglicerídeos e a ativação da AMPK (Gelsomino *et al.*, 2019).

Devido ao seu papel biológico descrito anteriormente, variações genéticas que impactam a função da adiponectina podem influenciar a fisiopatologia de diversas doenças metabólicas (Nezhadali *et al.*, 2022). O SNP rs266729 apresenta uma substituição de C por G na região promotora proximal, o que está associado a níveis séricos reduzidos de adiponectina e um aumento no risco de hipertensão e DM2 (Fan *et al.*, 2017). A hipoadiponectinemia também está correlacionada com o DM2 nas populações chinesa, francesa, alemã e sueca (Jiang *et al.*, 2014).

Os SNPs rs266729 e rs1501299 são dois SNPs do *ADIPOQ* frequentemente associados a DCV e DM2 (Avery *et al.*, 2011). O SNP rs266729, nos modelo genético aditivo e recessivo para o genótipo GG, está associado a uma menor chance de desenvolver DM2. Truong *et al.* (2022) afirma que o alelo G do rs266729 leva uma expressão reduzida de adiponectina no organismo. A redução dos níveis desse peptídeo no soro pode impactar diretamente a função endotelial. Hattori *et al.* (2003) afirma que tanto a expressão quanto a atividade da eNOS aumentam em células endoteliais vasculares cultivadas quando são tratadas com adiponectina globular, ou seja, com maiores níveis de adiponectina a função endotelial melhora. Além disso, esse polimorfismo na região promotora está associado ao DM2 em populações chinesa, francesa, alemã e sueca (Jiang *et al.*, 2014). Em concordância com os resultados obtidos neste estudo, Alimi, Goodarzi e Nekoei (2021) realizaram um estudo com a população iraniana, onde foi constatada uma associação significativa entre o SNP rs266729 e o risco de DM2 tendo a variante genética (GG + CG) como um fator crucial na etiologia do DM2. Outros estudos tiveram resultados semelhantes, como Howlader *et al.* (2021) com uma população chinesa, Alfaqih (2022) com uma população de ascendência jordaniana, De Luis *et al.* (2020) com uma população de 1.004 adultos obesos e Sun *et al.* (2017) em uma metanálise, todos apresentaram resultados correlacionando o alelo G do SNP rs266729 com uma maior incidência de diabetes mellitus e hiperglicemia. Neste estudo, foi observado um resultado divergente em relação à associação do genótipo GG com uma menor probabilidade de desenvolver DM2. Uma possível explicação para esse resultado controverso pode ser atribuída às diferenças entre as populações estudadas. No caso deste estudo, a amostra era predominantemente composta por indivíduos mais idosos, com uma média de idade de  $63,04 \pm 11,44$  anos, sendo 78 (36,59%) do sexo masculino e 118 (63,41%) do sexo feminino. Em contraste, outros estudos investigaram populações distintas, como adultos jovens e obesos. É importante ressaltar que este estudo foi conduzido especificamente com uma amostra de pacientes hipertensos, visando avaliar a prevalência de DM2 entre eles. Não foram encontrados estudos similares que investigassem a

relação entre ambas as DCNT e os níveis de adiponectina. Essa disparidade nos resultados do SNP rs266729 em relação à literatura pode ser atribuída às diferenças de idade e características das populações analisadas neste estudo em comparação com os estudos prévios na literatura.

Estudos recentes demonstram um “efeito paradoxal” da adiponectina, sendo uma outra possível hipótese para a divergência dos resultados protetores que foram encontrados nos resultados deste estudo. É conhecido e comprovado na literatura que níveis baixos de adiponectina estão correlacionados positivamente com distúrbios cardiovasculares graves. Assim, espera-se que níveis elevados de adiponectina, além dos fisiológicos, resultem em uma função cardiovascular consideravelmente melhorada. No entanto, níveis circulantes elevados de adiponectina não demonstram benefícios, podendo até ser prejudiciais para a função cardiovascular, semelhante às condições com baixos níveis circulantes (Zhao; Kusminski; Scherer, 2021). Pesquisas conduzidas em pacientes com doenças cardiovasculares e/ou renais estabelecidas mostraram que altas concentrações circulantes de adiponectina estão associadas a desfechos cardiovasculares adversos e aumento da mortalidade por todas as causas (Lee *et al.*, 2020).

Com relação ao SNP rs1501299, este não apresentou resultado significativo nesta amostra populacional. Uma meta-análise indicou a falta de associação entre o rs1501299 e o risco de DM2. Contudo, é relevante notar que essa análise não considerou diferenças interétnicas. Destaca-se que o rs1501299 não mostrou associação com DM2 ou síndrome metabólica na população vietnamita Kinh estudada (Truong *et al.*, 2022). Em contrapartida, diversos estudos apresentaram resultados significativos para o SNP rs1501299. No estudo conduzido por Al-Nbaheen (2022), indivíduos com o genótipo GG do rs1501299 exibiram concentrações plasmáticas de adiponectina inferiores, maior resistência à insulina e maior probabilidade de desenvolver DM2 em comparação com aqueles com o genótipo TT. Alfaqih (2022) relatou que pessoas portadoras do alelo T desse SNP demonstraram um aumento no risco de desenvolver hiperglicemia e/ou síndrome metabólica. Zhang *et al.* (2012) afirmaram que portadores do genótipo GG no rs1501299 apresentaram um índice HOMA-IR mais alto em comparação com aqueles com genótipos TG e TT, indicando uma maior sensibilidade à insulina nos indivíduos portadores do alelo T.

Conforme evidenciado neste estudo, os pacientes hipertensos com DM2 apresentam uma prevalência maior de dislipidemias. As anormalidades lipídicas são comuns em pacientes com diabetes mellitus devido à resistência à insulina, a qual impacta enzimas e vias essenciais no metabolismo lipídico. Isso inclui a produção de apolipoproteínas, a regulação da lipase

lipoproteica, a atividade das proteínas de transferência de ésteres de colesterol e as funções hepáticas e periféricas da insulina (Hu *et al*, 2002).

Os resultados obtidos podem ter sido impactados pelo tamanho da amostra utilizado nesta pesquisa. Portanto, torna-se essencial prosseguir com a investigação a fim de determinar se o tamanho amostral foi de fato um fator limitante ou se a população estudada demonstra características distintas em relação a outras populações.

## **7 CONCLUSÃO**

Com base nas constatações deste estudo, é evidente que o genótipo GG do polimorfismo rs266729, localizado no gene *ADIPOQ*, demonstra uma significativa associação protetora contra o diabetes em populações afetadas pela hipertensão arterial. Tais achados apontam para a relevância clínica deste polimorfismo como um fator modulador na etiologia do diabetes em hipertensos. Por outro lado, o polimorfismo rs1501299 não demonstrou associação significativa com a presença de diabetes nessa população estudada, sendo requerido uma pesquisa mais detalhada e com um número amostral de pacientes maior, para comprovar essa falta de associação.

Portanto, essas descobertas podem ter implicações de considerável magnitude no que concerne à estratificação de risco e às estratégias preventivas direcionadas ao desenvolvimento de diabetes em indivíduos hipertensos, fornecendo um substrato sólido para futuras investigações e intervenções clínicas.

## 8 REFERÊNCIAS

- ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, Issue 1321. 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab**, v. 11, n. 8, p. 327-32. 2000. Acesso em: 30 jan. 2024.
- AL-HARITHY, R. N.; AL-ZAHRANI, M. H. The adiponectin gene, ADIPOQ, and genetic susceptibility to colon cancer. **Oncology letters**, v. 3, n. 1, p. 176–180. 2012. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.443>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- AL-NBAHEEN, M. S. Effect of Genetic Variations in the ADIPOQ Gene on Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy**, v. 15, p. 2753–2761. 2022. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S377057>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- ALFAQIH, M. A. *et al.* Association of Adiponectin and rs1501299 of the ADIPOQ Gene with Prediabetes in Jordan. **Biomolecules**, v. 8, n. 4, p. 117. 2018. <https://doi.org/10.3390/biom8040117>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- ALFAQIH, M. A. Single Nucleotide Polymorphism in the ADIPOQ Gene Modifies Adiponectin Levels and Glycemic Control in Type Two Diabetes Mellitus Patients. **BioMed research international**, 6632442. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6632442>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- ALIMI, M.; GOODARZI, M. T.; NEKOEI, M. Association of ADIPOQ rs266729 and rs1501299 gene polymorphisms and circulating adiponectin level with the risk of type 2 diabetes in a population of Iran: a case-control study. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 20, n. 1, p. 87–93. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00715-w>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- AMRITA, J. *et al.* Association of AdipoQ gene variation (rs1501299) and oxidative stress with cardiovascular disease in North West Indian population of Punjabi women. **Journal of medical biochemistry**, v. 40, n. 1, p. 49–59. 2021. <https://doi.org/10.5937/jomb0-24704>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- AVERY, P. J. *et al.* Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v. 25, n. 12, p.719-24. 2011. DOI: [10.1038/jhh.2010.122](https://doi.org/10.1038/jhh.2010.122). Acesso em: 01 out. 2022.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516-658. 2020. Disponível em: [https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-116-03-0516/0066-782X-abc-116-03-0516.x55156.pdf](https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-03-0516/0066-782X-abc-116-03-0516.x55156.pdf). Acesso em: 03 out. 2022.
- BERG, A. H. *et al.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nature medicine**, v. 7, n. 8, p. 947–953. 2001. <https://doi.org/10.1038/90992>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- BRACCO, P. A. *et al.* A nationwide analysis of the excess death attributable to diabetes in Brazil. **J. Glob Health**, v. 10, n. 1, Issue 010401, jun. 2020. <https://doi:10.7189/jogh.10.010401>. PMID: 32257151; PMCID: PMC7101024. Acesso em: 29 nov. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial, Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus (DM): protocolo /

Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial. – Brasília: Ministério da Saúde. 2001. Acesso em: 25 out. 2023.

CHEN, H. *et al.* Adiponectin Stimulates Production of Nitric Oxide in Vascular Endothelial Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 45, p. 45021-45026, nov. 2003. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307878200> Acesso em: 01 out. 2022.

CHOI, H. M.; DOSS, H. M.; KIM, K. S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, issue 1219. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>. Acesso em: 05 dez. 2023.

COSTA, W. J. *et al.* Analysis of Diabetes Mellitus-Related Amputations in the State of Espírito Santo, Brazil. **Medicina**, v. 56, n. 6, p. 287. 2020. <https://doi.org/10.3390/medicina56060287>. Acesso em: 11 nov. 2023.

CUNHA, W. R. **Efeitos de polimorfismos nos genes ADIPOQ e NOS3 e fatores de risco no controle e nos níveis de pressão arterial em hipertensos.** 2022. 100 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

DEEPA, S. S. *et al.* APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKCzeta signaling pathway. **Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)**, v. 25, n. 10, p. 1773–1785. 2011. <https://doi.org/10.1210/me.2011-0082>. Acesso em: 02 dez. 2023.

DE LUIS, D. A. *et al.* Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus rs1501299 Interact with different type of dietary fatty acids in two hypocaloric diets. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 7, p. 2960-2970. 2019. Doi: [10.26355/eurrev\\_201904\\_17577](https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17577). Acesso em: 01 out. 2022.

DE LUIS, D. A. *et al.* Relation of a variant in adiponectin gene (rs266729) with metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 in adult obese subjects. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 24, n. 20, p. 10646–10652. 2020. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202010\\_23422](https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23422). Acesso em: 18 dez. 2023.

DULGHEROFF, P. T. *et al.* Educational disparities in hypertension, diabetes, obesity and smoking in Brazil: a trend analysis of 578 977 adults from a national survey, 2007-2018. **BMJ open**, v. 11, n. 7, e046154. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046154>. Acesso em: 11 nov. 2023.

EZZATVAR Y, GARCÍA-HERMOSO A. Global estimates of diabetes-related amputations incidence in 2010-2020: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract.** 2023 <https://doi:10.1016/j.diabres.2022.110194> . Epub 2022 Dec 1. PMID: 36464091. Acesso em: 28 nov. 2023.

FANG, X. *et al.* An APPL1-AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 299, n. 5, E721–E729. 2010. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00086.2010>. Acesso em: 05 dez. 2023.

FAN, W. *et al.* Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: A systematic and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–11. 2017. Acesso em: 01 out. 2022.

FOROUHI, N. G; WAREHAM, N. J. Epidemiology of diabetes. **Medicine**, v. 50, p. 638-643, Issue 10. 2022. ISSN 1357-3039, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.07.005>. Acesso em: 28 nov. 2023.

FRUEBIS, J. *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. **Proceedings of the National**

**Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 4, p. 2005–2010. 2001. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2005>. Acesso em: 02 dez. 2023.

GALIYEVA, D. *et al.* Epidemiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Kazakhstan: data from unified National Electronic Health System 2014-2019. **BMC endocrine disorders**, v. 22, n. 1, p. 275. 2022. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01200-6>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GAMBERI, T.; MAGHERINI, F.; FIASCHI, T. Adiponectin in Myopathies. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 7, p. 1544. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20071544>. Acesso em: 05 dez. 2023.

GELSOMINO, L. *et al.* The Emerging Role of Adiponectin in Female Malignancies. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, issue 2127. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20092127>. Acesso em: 05 dez. 2023.

HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definição, Classificação, Diagnóstico, Triagem e Prävention (Atualização 2019). **Wien Klin Wochenschr**, v. 131 (Suplemento 1), p. 6–15. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>. Acesso em: 25 out. 2023.

HOWLADER, M. *et al.* Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review. **Heliyon**, v. 7, n. 8, e07851. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07851>. Acesso em: 10 dez. 2023.

HATTORI, Y. *et al.* Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. **Diabetologia**, v. 46, n. 11, p. 1543–1549. 2003. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1224-3>. Acesso em: 28 jan. 2024.

HUI, X. *et al.* Adiponectin and cardiovascular health: an update. **British journal of pharmacology**, v. 165, n. 3, p. 574–590. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x>. Acesso em: 10 dez. 2023.

HU, F. B. *et al.* Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 25, n. 7, p. 1129–1134. 2002. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1129>. Acesso em: 28 jan. 2024.

HU, X. *et al.* Polymorphisms of adiponectin gene and gene–lipid interaction with hypertension risk in Chinese coal miners: A matched case-control study. **PLOS ONE**, v. 17, n. 9. 2022. e0268984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268984>. Acesso em: 02 out. 2022.

JIANG, B. *et al.* Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 2, p. 925-933. 2014. Doi: [10.1007/s11033-013-2937-0](https://doi.org/10.1007/s11033-013-2937-0). Acesso em: 03 out. 2022.

JØRGENSEN, M. E.; PEDERSEN, M. L. Diabetes in Greenland. **Ugeskr Laeger**, v. 182, n. 24, jun. 2020. PMID: 32515333. Acesso em: 29 nov. 2023.

JULIÃO, N. A.; SOUZA, A. DE .; GUIMARÃES, R. R. DE M.. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4007–4019, set. 2021. Acesso em: 11 nov. 2023.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocr Rev**, v. 26, n. 3, p. 439-51. 2005. Acesso em: 30 jan. 2024.

- KANU, J. S. *et al.* Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of ADIPOQ and cardiovascular disease: a meta-analysis. **Lipids in health and disease**, v. 17, n. 1, p. 126. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0767-8>. Acesso em: 10 dez. 2023.
- KHORAMIPOUR, K. *et al.* Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. **Nutrients**, v. 13, n. 4, issue 1180. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>. Acesso em: 05 dez. 2023.
- LEE, C. H. *et al.* Higher Circulating Adiponectin Concentrations Predict Incident Cancer in Type 2 Diabetes - The Adiponectin Paradox. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 105, n. 4, p. 1387–1396. 2020. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa075> Acesso em: 10 fev. 2024.
- LEI, X. *et al.* Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. **Genes & diseases**, v. 10, n. 4, p. 1525–1536. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.018>. Acesso em: 10 dez. 2023.
- LUIZON, M. R., PEREIRA, D. A., TANUS-SANTOS, J. E. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. **Pharmacogenomics**, v. 19, n. 18, p. 1423–1435. 2018. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0098> Acesso em: 05 dez. 2023.
- MAGKOS, F.; SIDOSSIS, L. S. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 10, n. 5, p. 571–575. 2007. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282bf6ea8>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- MEKONENE, M.; BAYE, M.; GEBREMEDHIN, S. Epidemiology of hypertension among adults in Addis Ababa, Ethiopia. **Preventive Medicine Reports**, v. 32. 2023. ISSN 2211-3355. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102159> . Acesso em: 09 nov. 2023.
- MIACZYNSKA, M. *et al.* APPL proteins link Rab5 to nuclear signal transduction via an endosomal compartment. **Cell**, v. 116, n. 3, p. 445–456. 2004. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00117-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00117-5). Acesso em: 02 dez. 2023.
- MS - Ministério da Saúde. **Boletins Epidemiológicos CGDANT 2020**. Brasília, DF, v. 51, n. 01, jan. 2020. Disponível em: [https://saude.es.gov.br/Media/sesa/DANTS/viol%C3%A4ncia-cultura%20de%20paz/CGDANT%202020%20\(2\).pdf](https://saude.es.gov.br/Media/sesa/DANTS/viol%C3%A4ncia-cultura%20de%20paz/CGDANT%202020%20(2).pdf). Acesso em: 28 nov. 2023
- MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive of a self-reported measure of medication adherence. **Med Care**, v. 24, n. 1, p. 67-74, 1986. Acesso em: 01 out. 2022.
- MOTTA, M. T.; FERRARI, F. Adiponectin, cardiovascular disease and its relationship with physical exercise: a narrative review. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 82-7. 2018 <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2019290182-7> Acesso em: 01 out. 2022.
- MUSHCAB, H. *et al.* A lifestyle intervention to prevent hypertension in primary healthcare settings: A Saudi Arabian feasibility study. **Preventive Medicine Reports**, v. 36. 2023. ISSN 2211-3355, <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102487> . Acesso em: 09 nov. 2023.
- NEZHADALI, M. *et al.* Serum adiponectin and cortisol levels are not affected by studied ADIPOQ gene variants: Tehran lipid and glucose study. **BMC endocrine disorders**, v. 22, n. 1, p. 104. 2022. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01020-8>. Acesso em: 15 dez. 2023.

- NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, e. 32. 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.32>. Acesso em: 11 nov. 2023.
- OMS- Organização Mundial de Saúde, 2021. Hipertensão, 25 08 2021. [Online]. Disponível: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- ONG, K. L. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, v. 402, p. 203-234. Issue 10397. 2023. ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6). Acesso em: 28 nov. 2023.
- ONODERA, T. *et al.* Protective roles of adiponectin and molecular signatures of HNF4 $\alpha$  and PPAR $\alpha$  as downstream targets of adiponectin in pancreatic  $\beta$  cells. **Molecular metabolism**, v. 78, issue 101821. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101821>. Acesso em: 10 dez. 2023.
- OUCHI, N. *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-6. 1999. Acesso em: 30 jan. 2024.
- PAJVANI, U. B. *et al.* Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. **The Journal of biological chemistry**, v. 279, n. 13, p. 12152–12162. 2004. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311113200>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- PAUDEL, P. *et al.* Prevalence of Hypertension in a Community. **JNMA; journal of the Nepal Medical Association**, v. 58, n. 232, p. 1011–1017. 2020. <https://doi.org/10.31729/jnma.5316>. Acesso em: 11 nov. 2023.
- PEMMASANI, S. K.; RAMAN, R.; ACHARYA, A. Prevalence Rates of ADIPOQ Polymorphisms in Indian Population and a Comparison with Other Populations. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 22, n. 1, p. 36–40. 2018. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_294\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_294_17). Acesso em: 18 dez. 2023.
- PEREDA, P. *et al.* Direct and Indirect Costs of Diabetes in Brazil in 2016. **Annals of global health**, v. 88, n. 1, p. 14. 2022. <https://doi.org/10.5334/aogh.3000>. Acesso em: 29 nov. 2023.
- PIERIN, A. M. G.; FLÓRIDO, C. F.; SANTOS, J. D. Hypertensive crisis: clinical characteristics of patients with hypertensive urgency, emergency and pseudocrisis at a public emergency department. **Einstein (São Paulo, Brazil)**, v. 17, n. 4. 2019. eAO4685. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AO4685](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4685). Acesso em: 21 nov. 2023.
- REZNIK, Y. *et al.* Epidemiology and health impact of diabetes in France. **Annales d'Endocrinologie**, v. 84, p. 21-31, Issue 1. 2023. ISSN 0003-4266, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.05.005>. Acesso em: 21 nov. 2023.
- RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. **Circulation**, v. 133, p. 422–433. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>. Acesso em: 01 out. 2022.
- ROQUE, D. *et al.* A reversible cause of left ventricular dysfunction: Case report and brief review. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 40, n. 5, p. 383–388. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.12.009>. Acesso em: 25 nov. 2023.

- RUAN, Y. *et al.* Epidemiology of Diabetes in Adults Aged 35 and Older from Shanghai, China. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 29, Issue 6, p. 408-416. 2016. ISSN 0895-3988, <https://doi.org/10.3967/bes2016.053>. Acesso em: 29 nov. 2023.
- SANTOS, D. M. S. *et al.* Prevalence of Systemic Arterial Hypertension in Quilombola Communities, State of Sergipe, Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 113, n. 3, p. 383-390. 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190143>. Acesso em: 09 nov. 2023.
- SHKLYAEV, S. S. *et al.* Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. **Problemy endokrinologii**, v. 67, n. 6, p. 98-112. 2021. <https://doi.org/10.14341/probl12827>. Acesso em: 10 dez. 2023.
- STRAUB, L. G.; SCHERER, P. E. Metabolic Messengers: Adiponectin. **Nature metabolism**, v. 1, n. 3, p. 334-339. 2019. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>. Acesso em: 05 dez. 2023.
- SUN, P. *et al.* The polymorphism of rs266729 in adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: A Meta-Analysis. **Medicine**, v. 96, n. 47, e8745. 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008745>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- TONACO, L. A. B. *et al.* Awareness of the diagnosis, treatment, and control of diabetes mellitus in Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 57, n. 75, nov. 2023. <https://doi:10.11606/s1518-8787.2023057005167>. PMID: 37937649; PMCID: PMC10609647. Acesso em: 29 nov. 2023.
- TRUONG, S. *et al.* Association of ADIPOQ Single-Nucleotide Polymorphisms with the Two Clinical Phenotypes Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome in a Kinh Vietnamese Population. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy**, v. 15, p. 307-319. 2022. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S347830>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- VIGITEL BRASIL 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 [recurso eletrônico] / **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2023.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf).
- WANG, Z.V. *et al.* A secreção da proteína secretora específica de adipócitos adiponectina depende criticamente da retenção de proteína mediada por tiol. **Mol. Célula. Biol.**, v. 27, p. 3716-3731. 2007. <https://doi:10.1128/MCB.00931-06>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- YAMAUCHI, T. *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature medicine**, v. 8, n. 11, p. 1288-1295. 2002. <https://doi.org/10.1038/nm788>. Acesso em: 05 dez. 2023.
- YAMAUCHI, T. *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, n. 6941, p. 762-769. 2003. <https://doi.org/10.1038/nature01705>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- YU, J. *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in ADIPOQ gene with risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. **International journal of molecular epidemiology and genetics**, v. 12, n. 5, p. 90-101. 2021. Acesso em: 02 dez. 2023.
- ZHANG, H. *et al.* Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis. **BMC medical genetics**, v. 13, p. 40. 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-40>. Acesso em: 18 dez. 2023.

ZHAO, S.; KUSMINSKI, C. M.; SCHERER, P. E. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. **Circulation research**, v. 128, n. 1, p. 136–149. 2021 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.314458>. Acesso em: 02 dez. 2023.

## 9 APÊNDICES

### 9.1 APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

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

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

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

Se aceitar participar do projeto, você será entrevistado (a) por profissional ou aluno de graduação devidamente treinado. As perguntas da entrevista se referem aos seus dados pessoais (idade, data de nascimento, endereço, telefone, doenças, fármacos, hábitos de vida, etc.), a seu histórico familiar e pessoal de doenças, a fatores associados com a hipertensão e com a sua qualidade de vida. Tudo que você responder será estritamente confidencial, as informações coletadas dos(as) participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal. Além da entrevista, você responderá um teste para avaliar sua adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Será medida sua pressão arterial, peso, altura e circunferência de cintura.

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

Ademais, solicito sua autorização para utilização dos dados clínicos coletados em prontuários durante o período de atendimento e consulta nas unidades de saúde, localizadas no município de Ouro Preto – MG. Por meio do levantamento de prontuário iremos identificar o histórico de medidas de pressão arterial, fármacos utilizados e outros agravos à saúde presentes.

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

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

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

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

Sua participação nesse projeto é voluntária. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar a entrevista, a responder perguntas específicas ou mesmo retirar seu

consentimento, sem que isto cause qualquer prejuízo em relação às etapas do projeto que você participou ou ao seu atendimento pela Unidade de Saúde Municipal. Você não será remunerado(a) e nem terá gastos por sua participação na pesquisa.

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

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

PROTOCOLO DE ACEITE

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

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

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

Ouro Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Documento de identidade

\_\_\_\_\_  
Assinatura do coordenador

## 9.2 APÊNDICE B – ENTREVISTA FICHA CLÍNICA

- 1) Nome
- 2) Cidade
- 3) Estado
- 4) Data de nascimento
- 5) Sexo biológico
- 6) Documento
- 7) Endereço
- 8) PSF/UBS
- 9) Telefone
- 10) Etnia
- 11) Escolaridade
- 12) Situação conjugal
- 13) Número de filhos
- 14) Idade dos filhos
- 15) Sistema de Saúde
- 16) Renda Familiar
- 17) Tempo de diagnóstico de hipertensão?
- 18) Em tratamento?
- 19) Monoterapia ou associação de remédios?
- 20) Qual fármaco?
- 21) Quanto tempo com este fármaco?
- 22) Com este tratamento, apresentou quais sintomas?
- 23) Você consideraria o tratamento da sua pressão como?
- 24) Já trocou de tratamento? Porque?
- 25) Tratamento/fármaco anterior?
- 26) Foi diagnosticado com diabetes?
- 27) Quanto tempo?
- 28) Qual tipo de diabetes?
- 29) Qual fármaco usado?
- 30) Faz uso de estatinas?
- 31) Qual estatina utilizada?
- 32) Você fuma?
- 33) Quantos maços de cigarro por semana?
- 34) Consome bebidas alcoólicas?
- 35) Com que frequência?
- 36) Você faz alguma atividade física?
- 37) Qual atividade física?
- 38) Com que frequência?
- 39) Foi diagnosticado com câncer?
- 40) Qual câncer?
- 41) Está curado?
- 42) Já realizou alguma cirurgia?
- 43) Qual cirurgia realizada?
- 44) Foi internado no último ano?
- 45) Porque foi internado?
- 46) Possui alguma dessas doenças?
- 47) Usa outros fármacos?
- 48) Antecedentes Familiares?
- 49) Qual idade da primeira menstruação?
- 50) Os ciclos menstruais são regulares?
- 51) Possui atividade sexual?
- 52) DUM?
- 53) Qual a idade da menopausa?
- 54) Qual tipo de menopausa?
- 55) Fez uso de pílula/anticoncepcional?
- 56) Qual pílula?

57) Tempo de uso?

58) Fez uso de TH?

59) Qual TH?

60) Tempo de uso?

## 10 ANEXOS

### ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROCEDIMENTOS NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 22455119.0.0000.5150

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ouro Preto

**Patrocinador Principal:** OURO PRETO PREFEITURA

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.562.656

##### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1679874\_E1.pdf de 04/02/2021).

A Hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por pressão arterial sistólica igual ou superior a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90mmHg (Organização Mundial de Saúde, 2015; MALACHIAS et al., 2017). A manutenção dos níveis fisiológicos da pressão arterial envolve a interação de vários elementos de um complexo neurohumoral que inclui o sistema renina-angiotensinaaldosterona, os peptídeos natriuréticos e o endotélio, o sistema nervoso simpático e o sistema imunológico (OPARIL et al., 2019). Portanto, se faz importante identificar fatores de risco e presença de polimorfismos genéticos relacionados à hipertensão arterial, visando o levantamento de dados da população de Ouro Preto, contribuindo para a melhoria de políticas de saúde do município no tocante a esta enfermidade e as suas consequências.

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

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

**Metodologia Proposta:** Será realizado estudo transversal avaliando todos os pacientes hipertensos encaminhados ao LAPAC pela equipe de atenção primária da SMS/Ouro Preto no período de 2019-2024. Inicialmente, os pacientes serão abordados e será explicado o projeto, os que tiverem interesse em participar assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão entrevistados, submetidos à avaliação antropométrica e medição da pressão arterial e terão seu material biológico coletado para realização de exames de sangue. Eventualmente, será realizado exame de urina, conforme a solicitação médica. Além disso, serão convidados a participar de atividades educativas. Os pacientes que tiverem algum polimorfismo associado à HA farão parte de um estudo de coorte, sendo acompanhados por mais 5 anos em intervalos de 3 meses. Os familiares dos pacientes que apresentarem polimorfismos genéticos também serão convidados a participar do estudo e também terão acompanhamento. Caso estes familiares tenham menos de 18 anos, eles serão convidados e, caso aceitem assinarão o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Serão realizadas reuniões com as equipes de saúde e gestores do município para apresentação dos resultados. Para a realização do estudo estima-se aproximadamente 1000 participantes. Para o cálculo amostral foi utilizada uma população de 48.000 habitantes maiores de 18 anos, prevalência de HA de 43,8% e limite de confiança de 3%. Para conhecimento do perfil socioeconômico, demográfico e comportamental da população estudada, os participantes serão entrevistados, utilizando a Ficha Clínica, que aborda dados pessoais, história familiar, variáveis comportamentais e uso de medicamentos. A entrevista será individual e realizada por pessoal treinado, em ambiente reservado. Medida da pressão arterial: a pressão arterial (PA) será aferida usando o aparelho esfigmomanômetro digital, mediante técnica preconizada (Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016). - Avaliação antropométrica: Serão realizadas medidas de peso, altura, gordura corporal e circunferência da cintura (CC). As medidas de peso e gordura corporal serão obtidas utilizando balança Tanita®. A altura será obtida utilizando estadiômetro, com o participante posicionado com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo a sua frente. A CC será obtida utilizando fita métrica simples, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde. - Coleta das amostras e exames laboratoriais: As coletas de sangue serão realizadas por profissional(is) habilitado(s), empregando materiais descartáveis à vista do paciente, seguindo as boas práticas de coleta de material biológico. As amostras de sangue venoso serão coletadas por punção venosa periférica, em tubo sem anticoagulante e em tubo contendo EDTA. Após a coleta, as amostras serão centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos para separação do soro. As amostras coletadas em tubo com EDTA serão

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

Continuação do Parecer: 4.562.656

armazenadas em -20C para posterior extração do DNA e análise dos polimorfismos genéticos. As avaliações de glicemia, perfil lipídico, renal e hepático dos hipertensos serão realizadas no LAPAC. Também poderão ser realizados exames de urina, sendo esta coletada pelo próprio paciente, seguindo o protocolo de recomendações do LAPAC.- Polimorfismos genéticos: A avaliação dos polimorfismos ECA (rs4340) Inserção/Deleção, ECA A2350G e GNB3 C825T será realizada nos indivíduos hipertensos e nos seus familiares que aceitarem participar do estudo com a finalidade de verificar a predisposição genética a hipertensão. DNA genômico será isolado de 5 mL de amostras de sangue usando o kit de purificação Wizard™ Genomic DNA Purification (Promega). Qualidade e quantidade do DNA extraído serão verificadas em gel de agarose e espectrofotômetro (260/280 e 260/230). Avaliações dos polimorfismos GNB3 C825T e ECA A2350G serão por PCR-RFLP (Zhang et al. 2016 e Sun et al. 2018). Avaliação do polimorfismo ECA (rs4340) Ins/Del será por PCR (Caro-Gomez 2018).

**Critério de Inclusão:**

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

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.000.

Data do Primeiro Recrutamento: 01/03/2021.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar os fatores de risco e polimorfismos genéticos relacionados à hipertensão arterial, gerando subsídios para melhoria de políticas de saúde em Ouro Preto, MG.

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

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

Continuação do Parecer: 4.562.656

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

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

ambiente com privacidade e o participante da pesquisa têm a opção de preferir não responder.

##### **Benefícios:**

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

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda apresentada com o objetivo de incluir "1º) a genotipagem de polimorfismos em genes presentes na via de sinalização do óxido nítrico, importante para homeostase cardiovascular; 2º) o teste de Morisky-Green de adesão ao tratamento; e 3º) a consulta aos prontuários dos pacientes hipertensos participantes de pesquisa que autorizarem este acesso em seu termo de consentimento livre esclarecido."

A justificativa para alteração solicitada é, segundo o pesquisador, o fato que os polimorfismos avaliados nos genes NOS3 e ADIPOQ são importantes para via de sinalização do óxido nítrico afetando sua biodisponibilidade e predisposição à hipertensão, bem como a resposta a fármacos anti-hipertensivos. A inclusão do teste de Morisk-Green será importante para avaliar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo dos pacientes. A consulta aos dados dos prontuários será fundamental para avaliar o histórico de medidas de pressão arterial, medicamentos utilizados e

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

Continuação do Parecer: 4.562.658

outras doenças dos pacientes participantes de pesquisa com o objetivo de validar as informações fornecidas durante o preenchimento da ficha clínica, bem como caracterizar melhor a população estudada."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

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

**Recomendações:**

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

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda adequada, apropriada na forma e devidamente justificada.

Termos de apresentação obrigatória adequados.

Não havendo óbices de natureza documental e/ou ética, o CEP manifesta-se pela aprovação da Emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Ressalta-se ao pesquisador responsável pelo projeto o compromisso de envio ao CEP/UFOP, semestralmente, do relatório parcial de sua pesquisa e, ao final da pesquisa, do relatório final, encaminhado por meio da Plataforma Brasil. Em qualquer tempo, informar o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_167987_4_E1.pdf	04/02/2021 22:21:46		Aceito
Outros	anuenciaEMENDA.pdf	04/02/2021 22:21:00	Wendel Coura Vital	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE_FichaClinica_emenda.docx	04/02/2021 22:19:36	Wendel Coura Vital	Aceito
Outros	Emenda.docx	04/02/2021 22:18:24	Wendel Coura Vital	Aceito

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

Continuação do Parecer: 4.562.658

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLAPAC_emenda.doc	04/02/2021 22:16:41	Wendel Coura Vital	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	23/01/2020 10:03:42	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_LAPAC.pdf	23/01/2020 10:03:13	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVR E_E_ESCLARECIDO_PARA_MENOR_ DE_18_ANOS.pdf	23/01/2020 10:01:19	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/01/2020 09:54:12	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS TEIXEIRA	Aceito
Outros	Carta_CEP_UFOP.pdf	23/01/2020 09:51:41	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_PB_Lapac.pdf	30/09/2019 12:45:10	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Declaração do Patrocinador	contrato_SMSPMOP.pdf	30/09/2019 12:43:13	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_SMSOP.pdf	17/09/2019 17:27:46	LUIZ FERNANDO DE MEDEIROS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

OURO PRETO, 26 de Fevereiro de 2021

Assinado por:

**EVANDRO MARQUES DE MENEZES MACHADO**  
(Coordenador(a))

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