



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



WELLINGTON MARQUES DOS SANTOS MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DA  
SINTASE ENDOTELIAL ÓXIDO NÍTRICO (*NOS3*) E DIABETES TIPO 2  
EM PACIENTES HIPERTENSOS**

OURO PRETO  
2025

WELLINGTON MARQUES DOS SANTOS MOREIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE DA  
SINTASE ENDOTELIAL ÓXIDO NÍTRICO (*NOS3*) E DIABETES TIPO 2  
EM PACIENTES HIPERTENSOS**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do título  
de Bacharel em Farmácia pela Universidade  
Federal de Ouro Preto.

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

Coorientador: Me. Warley Rosa Cunha

OURO PRETO  
2025



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Wellington Marques dos Santos Moreira**

**Associação entre Polimorfismos do Gene da Sintase Endotelial Óxido Nítrico (*NOS3*) e Diabetes Tipo 2 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 03 de setembro de 2025

### Membros da banca

Dra. Vanessa de Almeida Belo - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Me. Warley Rosa Cunha - Coorientador - (Wayne State University)  
Me. Huemara Yuri Almeida - Membro externo (Universidade Federal de Minas Gerais)  
Dr. Wander de Jesus Jeremias - Membro interno (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 20/10/2025



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa de Almeida Belo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/10/2025, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0999870** e o código CRC **F8895B45**.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço à minha família, que sempre me ofereceu suporte para que eu pudesse chegar até aqui e alcançar meus objetivos. Em especial, à minha mãe e à minha irmã, que nunca deixaram que me faltasse nada, chegamos até aqui juntos!

A todos meus amigos que estiveram ao meu lado durante essa jornada, meu sincero agradecimento pela companhia, apoio e incentivo.

À Vanessa Almeida Belo, sou profundamente grato pela paciência, compreensão e por tudo que pude aprender ao longo desses anos. Ao Warley Cunha, agradeço pela disponibilidade constante, pelos ensinamentos na bancada e nas análises estatísticas. Minha gratidão aos dois por terem me escolhido como aluno de Iniciação Científica, sem essa primeira etapa, o restante não teria acontecido. Sou muito grato!

À minha casa em Ouro Preto, a República Tonteria, agradeço pelo acolhimento, companheirismo e por todos os momentos compartilhados ao longo desses anos.

À Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), pelo ensino público e de qualidade, que sempre me inspirou a enxergar além da graduação. À Escola de Farmácia, por ter sido o espaço onde pude explorar e aprimorar minhas habilidades acadêmicas e profissionais.

Por fim, agradeço aos colaboradores deste trabalho: Warley Cunha, Breno Arantes, Lívia Cunha, Angélica Alves, Luiz Fernando, Nayara Silva, Wendel Coura e Glenda Niciolli, pela valiosa contribuição ao projeto.

## RESUMO

O gene *NOS3* codifica a enzima sintase endotelial óxido nítrico (eNOS), uma enzima crucial para a função endotelial e a homeostase vascular. O óxido nítrico, produzido pela eNOS, regula a vasodilatação, a sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose. Polimorfismos no *NOS3*, como o rs3918226 (-786T>C) e o rs1799983 (G894T), têm sido associados à disfunção endotelial, hipertensão e risco de diabetes. Este estudo investigou a associação entre os polimorfismos genéticos rs1799983 e rs3918226, localizados no gene *NOS3*, e a presença de diabetes tipo 2 em indivíduos hipertensos. Foram avaliados 196 pacientes, divididos em dois grupos: hipertensos diabéticos e hipertensos sem diabetes. A genotipagem foi realizada por meio de ensaios TaqMan®, e os modelos estatísticos foram ajustados para sexo, índice de massa corporal (IMC) e níveis de HDL. O genótipo TT do SNP rs1799983 foi significativamente menos frequente no grupo de hipertensos diabéticos, sugerindo um possível efeito protetor contra o desenvolvimento do diabetes nesse contexto clínico (modelo recessivo: AOR = 0,24; IC 95%: 0,05–0,80; p = 0,03). Além dos achados genéticos, observou-se que os pacientes hipertensos com diabetes apresentaram maiores valores de IMC, circunferência da cintura e glicemia, e níveis mais baixos de HDL, reforçando o papel dos parâmetros antropométricos e bioquímicos como preditores de risco cardiometabólico. Essas evidências apontam para uma interação complexa entre fatores genéticos e clínicos na modulação da suscetibilidade ao diabetes tipo 2 em indivíduos hipertensos. Os resultados contribuem para o entendimento da fisiopatologia dessas doenças crônicas e podem orientar estratégias personalizadas de prevenção e manejo clínico. Estudos futuros são necessários para validar esses achados em diferentes perfis populacionais e explorar os mecanismos moleculares envolvidos.

**Palavras-chave:** Óxido nítrico, *NOS3*, polimorfismo genético, hipertensão, diabetes tipo 2, função endotelial, SNPs.

## ABSTRACT

The *NOS3* gene encodes endothelial nitric oxide synthase (eNOS), a key enzyme involved in vascular homeostasis and endothelial function. Nitric oxide produced by eNOS regulates vasodilation, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. Polymorphisms in *NOS3*, such as rs3918226 (-786T>C) and rs1799983 (G894T), have been associated with endothelial dysfunction, hypertension, and increased risk of type 2 diabetes. This study investigated the association between these genetic variants and the presence of type 2 diabetes in hypertensive individuals. A total of 196 patients were evaluated and divided into two groups: hypertensive with diabetes and hypertensive without diabetes. Genotyping was performed using TaqMan® assays, and statistical models were adjusted for sex, body mass index (BMI), and HDL levels.

The TT genotype of rs1799983 was significantly less frequent among hypertensive individuals with diabetes, suggesting a potential protective effect against the development of diabetes in this clinical context (recessive model: AOR = 0.24; 95% CI: 0.05–0.80;  $p = 0.03$ ). Additionally, diabetic hypertensive patients showed higher BMI, waist circumference, and glucose levels, along with lower HDL concentrations, reinforcing the role of anthropometric and biochemical parameters as predictors of cardiometabolic risk. These findings highlight a complex interplay between genetic and clinical factors in modulating susceptibility to type 2 diabetes among hypertensive individuals and contribute to a deeper understanding of the pathophysiology of these chronic conditions. Further studies are needed to validate these results across diverse populations and to explore the underlying molecular mechanisms.

**Keywords:** Nitric oxide, *NOS3*, genetic polymorphism, hypertension, type 2 diabetes, endothelial function, SNPs.

## **LISTA DE FIGURAS**

FIG 1 – Mecanismo geral da síntese de óxido nítrico (NO) pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) .....	16
FIG 2 – Mecanismo de síntese de óxido nítrico endotelial.....	17
FIG 3 – Mecanismo de relaxamento vascular mediado por NO.....	19
FIG 4 – Mecanismo funcional do SNP rs1799983 e sua influência na produção de NO.....	20
FIG 5 – Mecanismo regulatório do SNP rs3918226 na expressão do gene <i>NOS3</i> .....	21

## **LISTA DE TABELAS**

TAB 1 – Características clínicas e metabólicas dos indivíduos hipertensos com e sem diabetes.....	27
TAB 2 – Associação dos polimorfismos do gene <i>NOS3</i> com diabetes em indivíduos hipertensos.....	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AOR – Odds ratio ajustado (razão de chances)
- Asp - Aspartato
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BH<sub>4</sub> – Tetraidrobiopterina
- Ca<sup>2+</sup> – Íon cálcio
- CaM – Calmodulina C - Citosina
- CC – Circunferência da cintura
- CI – Intervalo de confiança
- cGMP – Guanosina monofosfato cíclico
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- DP – Desvio padrão
- DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis
- EDRF – Fator de relaxamento derivado do endotélio
- EDTA – Ácido etilenodiamino tetraacético
- eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial
- FAD – Flavina adenina dinucleotídeo
- FMN – Flavina mononucleotídeo
- Gln - Glutamina
- GTP – Guanosina trifosfato
- HDL – Lipoproteína de alta densidade
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IC - Intervalo de confiança
- IDF – International Diabetes Federation
- IMC – Índice de Massa Corporal
- LAPAC – Laboratório Piloto de Análises Clínicas
- MAPA – Monitoramento Ambulatorial da Pressão Arterial
- MRPA – Monitoramento Residencial da Pressão Arterial
- NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido
- NADP<sup>+</sup> – (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato)
- NO – Óxido nítrico
- NOS – Óxido nítrico sintase
- NOS3 – Gene da óxido nítrico sintase endotelial

ONOO<sup>-</sup> – Peroxinitrito

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PKG – Proteína quinase G

PSF – Posto de Saúde da Família

RNAm – RNA mensageiro

sGC – Guanilato ciclase solúvel

SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único

SUS – Sistema Único de Saúde

T – Timina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFOP – Universidade Federal de Ouro Preto

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	11
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	14
2.1. DIMENSÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HIPERTENSÃO E DO DIABETES: EVIDÊNCIAS E REFLEXOS NA SAÚDE PÚBLICA .....	14
2.2. ÓXIDO NÍTRICO: MECANISMO DE BIOSSÍNTSE E PAPEL BIOLÓGICO NO ENDOTÉLIO VASCULAR.....	15
2.3. GENE NOS3.....	19
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	21
3.3. OBJETIVO GERAL.....	21
3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	22
4.3. PROCEDIMENTOS ÉTICOS E FOMENTO CIENTÍFICO .....	22
4.4. DESENHO DO ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
4.5. COLETA DE DADOS.....	23
4.6. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	23
4.7. COLETA DE SANGUE E ANÁLISES BIOQUÍMICAS .....	24
4.8. ANÁLISES GENÉTICAS .....	25
4.9. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	25
<b>5. RESULTADOS .....</b>	26
5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	26
5.4. ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DO GENE NOS3 E A PRESENÇA DE DIABETES.....	29
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	31
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	33
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	34
<b>9. APÊNDICES .....</b>	39
9.3. APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO ....	39
9.4. APÊNDICE B – ENTREVISTA FICHA CLÍNICA .....	43
<b>10. ANEXOS .....</b>	45
10.1 ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO DE PROCEDIMENTOS NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	45

## **1. INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, o Brasil passou por profundas transformações demográficas, socioeconômicas e nutricionais que impactaram diretamente o perfil de morbimortalidade da população. Esse cenário contribuiu para o aumento expressivo das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que hoje figuram entre as principais causas de morte e incapacidades no país (Malta et al., 2023).

A HAS é uma condição multifatorial caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial, resultante da interação entre fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e sociais (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021). Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (IBGE, 2019), cerca de um em cada quatro adultos brasileiros recebeu diagnóstico médico de hipertensão, evidenciando a magnitude do problema. O diagnóstico é estabelecido quando os níveis pressóricos sustentados são iguais ou superiores a 140 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou 90 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD), conforme diretrizes nacionais (Barroso et al. (2021).

De forma semelhante, o DM2 representa um desafio crescente para a saúde pública brasileira. Trata-se de uma condição crônica silenciosa, frequentemente subdiagnosticada, que afeta mais de 16 milhões de adultos no país, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2025). Além dos impactos clínicos, como insuficiência renal, eventos cardiovasculares e amputações, DM2 impõe uma carga econômica significativa ao sistema de saúde e compromete a qualidade de vida da população.

A hipertensão e o DM2 são condições de alta prevalência, frequentemente coexistentes, que aumentam significativamente o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade. Os mecanismos fisiopatológicos que ligam essas doenças envolvem disfunção endotelial, resistência à insulina e inflamação crônica, com a suscetibilidade genética desempenhando um

papel crítico. Entre os genes candidatos, o *NOS3*, que codifica a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), tem sido implicado na homeostase metabólica e vascular (YILDIZ; ESENBOĞA; OKTAY, 2020; SINHA; HAQUE, 2022; SHORIKOV et al., 2022

Polimorfismos do gene *NOS3*, como o rs1799983, têm sido associados tanto à susceptibilidade ao DM2 quanto ao risco aumentado de nefropatia diabética. Em 2014, Dellamea et al. identificaram associação estatisticamente significativa entre o rs1799983 e a nefropatia diabética, especialmente em modelos alélico e recessivo. Anos depois, Salvi et al. (2020) reforçaram essa evidência ao também encontrarem associação entre o mesmo polimorfismo e alterações vasculares em pacientes com diabetes. Esse paralelo entre os achados de diferentes períodos fortalece a relevância do rs1799983 como um marcador genético potencialmente envolvido nas complicações vasculares do DM2.

A coexistência de HAS e DM2 é particularmente preocupante, pois agrava a disfunção endotelial, acelera o processo aterosclerótico e multiplica o risco de eventos adversos como infarto, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal e retinopatia diabética (Cosenso-Martin; Yugar-Toledo; Vilela-Martin, 2021). Estima-se que cerca de 50% dos indivíduos com diabetes já apresentam hipertensão no momento do diagnóstico, o que reforça a necessidade de estratégias integradas de rastreamento e manejo clínico (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021).

Nesse contexto, o óxido nítrico (NO) emerge como um mediador-chave da homeostase vascular e metabólica. Produzido principalmente pelas células endoteliais por meio da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), codificada pelo gene *NOS3*, o NO exerce funções de proteção vascular essenciais, como vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, modulação da resposta inflamatória e regulação da sensibilidade à insulina (Di Pino & DeFronzo, 2019; Nikolaeva & Johnstone, 2023). A disfunção endotelial, caracterizada pela redução da biodisponibilidade de NO, está

diretamente associada à fisiopatologia da HAS e do DM2, agravando o risco de complicações cardiovasculares e renais.

Nesse contexto, o óxido nítrico (NO) emerge como um mediador-chave da homeostase vascular e metabólica. Produzido principalmente pelas células endoteliais por meio da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), codificada pelo gene *NOS3*, o NO exerce funções de proteção vascular essenciais, como vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, modulação da resposta inflamatória e regulação da sensibilidade à insulina (Di Pino & DeFronzo, 2019; Nikolaeva & Johnstone, 2023). A disfunção endotelial, caracterizada pela redução da biodisponibilidade de NO, está diretamente associada à fisiopatologia da HAS e do DM2, agravando o risco de complicações cardiovasculares e renais.

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *NOS3* têm sido estudados por sua influência na produção de NO e na predisposição a doenças cardiovasculares e metabólicas. O polimorfismo de base única - *Single Nucleotide Polymorphism* - SNP rs1799983 (G894T), localizado no éxon 7, promove a substituição do aminoácido glutamato por aspartato (Gln298Asp), comprometendo a estabilidade da enzima e reduzindo sua atividade funcional (Varghese & Kumar, 2022). Já o rs3918226 (T-786C), situado na região promotora do gene, afeta a ligação de fatores de transcrição diminuindo a expressão da eNOS e, consequentemente, a biodisponibilidade de NO (Wang et al., 2022).

Embora estudos anteriores tenham demonstrado associações entre esses polimorfismos e complicações microvasculares do diabetes, como nefropatia e rigidez arterial precoce (Nikolaeva & Johnstone, 2023), a influência dessas variantes genéticas em populações hipertensas ainda é pouco explorada. Considerando que o ambiente vascular da hipertensão é marcado por estresse oxidativo e inflamação crônica, é possível que o impacto funcional desses SNPs seja modulado por esse contexto clínico.

Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos rs1799983 e rs3918226 do gene *NOS3* e a presença

de diabetes em uma população hipertensa atendida pelo Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) no município de Ouro Preto. Além disso, buscou-se avaliar a relação entre parâmetros antropométricos e bioquímicos com o risco de diabetes, contribuindo para o entendimento da interação entre fatores genéticos e clínicos na modulação do risco cardiometaabólico.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. DIMENSÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HIPERTENSÃO E DO DIABETES: EVIDÊNCIAS E REFLEXOS NA SAÚDE PÚBLICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são duas das principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que afetam a população global, com elevada prevalência, impacto econômico significativo e forte associação com desfechos cardiovasculares adversos. Segundo o *Global Report on Hypertension* da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2023). A hipertensão é considerada o “assassino silencioso” mais letal do mundo, superando todas as doenças infecciosas combinadas. A OMS alerta que quase metade das pessoas com hipertensão desconhece sua condição, e apenas uma em cada cinco tem a pressão arterial sob controle. Estima-se que o controle efetivo da HAS poderia evitar até 76 milhões de mortes entre 2023 e 2050, caso políticas públicas baseadas em evidências sejam amplamente implementadas.

No Brasil, dados do Vigitel 2021 indicam que 24,5% da população adulta relatou diagnóstico médico de hipertensão, enquanto 9,1% mencionaram ter diabetes, com prevalências ainda maiores entre idosos e pessoas com menor escolaridade (Ministério da Saúde, 2022). Essas condições frequentemente coexistem e compartilham fatores de risco como obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada e envelhecimento populacional, o que intensifica o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas.

O impacto econômico dessas doenças é expressivo. Estudo publicado na Revista Panamericana de Saúde Pública estimou que, em 2018, os custos atribuíveis à hipertensão, diabetes e obesidade no Sistema Único de Saúde

(SUS) somaram cerca de R\$ 3,45 bilhões, sendo 59% relacionados à hipertensão e 30% ao diabetes (Nilson et al., 2020). Em escala global, os custos diretos e indiretos do diabetes nos Estados Unidos atingiram US\$ 412,9 bilhões em 2022, com US\$ 306,6 bilhões em despesas médicas e US\$ 106,3 bilhões em perdas de produtividade (Parker et al., 2024). Em países de baixa renda, como Gana, o custo mensal do cuidado com comorbidades como HAS e DM2 pode comprometer até 94% do orçamento familiar, dificultando o acesso a medicamentos e a adesão ao tratamento (Amon et al., 2024).

Esses dados reforçam a urgência de estratégias integradas para o controle da hipertensão e do diabetes, especialmente em populações vulneráveis. Revisões sistemáticas apontam que intervenções para controle da HAS são custo-efetivas em países de baixa e média renda, mas ainda subutilizadas devido à escassez de recursos e políticas fragmentadas (Kostova et al., 2020).

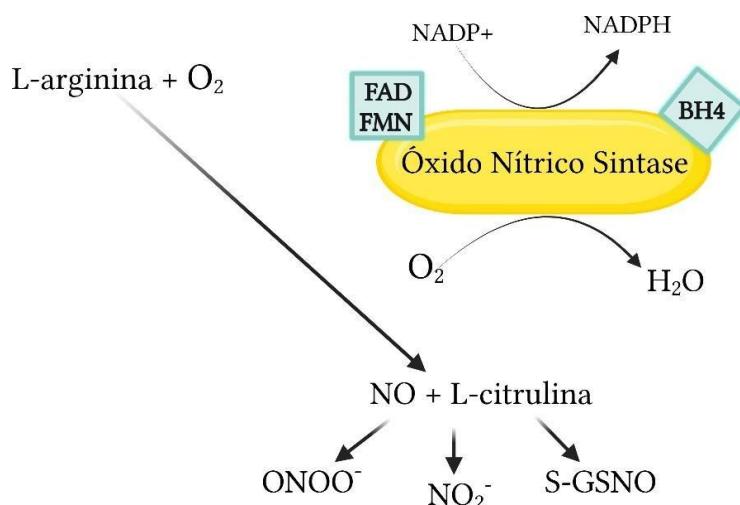
## 2.2. ÓXIDO NÍTRICO: MECANISMO DE BIOSSÍNTESE E PAPEL BIOLÓGICO NO ENDOTÉLIO VASCULAR

O NO é uma molécula gasosa, lipofílica e de curta meia-vida, amplamente reconhecida como um regulador-chave da função endotelial e da homeostase vascular. Inicialmente identificado como o “fator de relaxamento derivado do endotélio” (EDRF), o NO passou a ser considerado um mediador multifuncional, com efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios, antiproliferativos e antitrombóticos (Król & Kepinska, 2021).

Sua síntese ocorre a partir da conversão da L-arginina em NO e L-citrulina, catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) (FIG 1), que possui três isoformas principais: *NOS1* (neuronal), *NOS2* (induzível) e *NOS3* (endotelial). A *NOS3* é expressa predominantemente nas células endoteliais e desempenha papel essencial na regulação do tônus vascular, agregação plaquetária e sensibilidade à insulina (Cunha et al., 2023; Di Pino & DeFronzo, 2019).

Após sua produção, o NO pode reagir com outras moléculas, formando espécies reativas de nitrogênio (RNS), (FIG 1) como o peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ),

nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e S-nitrosoglutatona (S-GSNO). O  $\text{ONOO}^-$ , formado pela reação entre NO e ânion superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), é altamente reativo e está diretamente associado à disfunção endotelial, por promover danos oxidativos a proteínas, lipídios e DNA (Luczak et al., 2020; Yaribeygi et al., 2020). Já o  $\text{NO}_2^-$  é uma forma estável de NO, frequentemente utilizada como marcador indireto da atividade da NOS3, enquanto a S-GSNO atua como reservatório intracelular de NO, participando da sinalização redox por meio da S-nitrosilação de proteínas (Król & Kepinska, 2021).



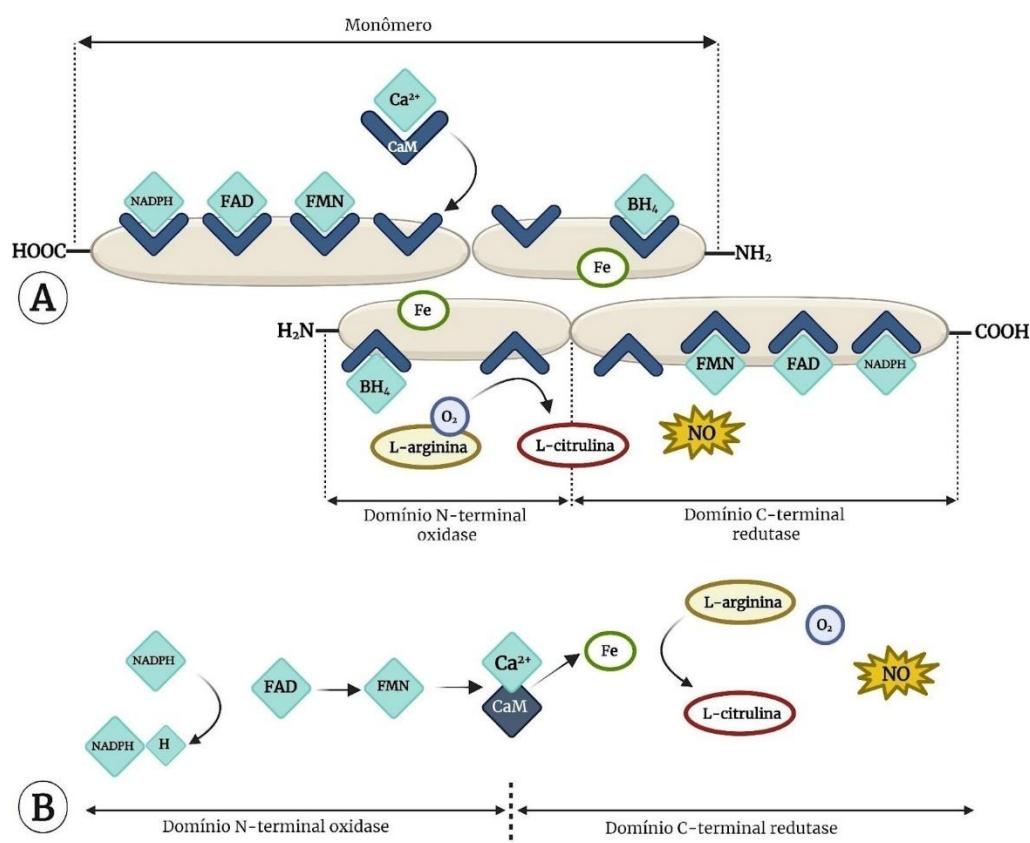
**FIG 1:** Mecanismo geral da síntese de óxido nítrico (NO) pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). A L-arginina é convertida em NO e L-citrulina pela ação da NOS, utilizando oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ), NADPH e os cofatores flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e tetrahidrobiopterina ( $\text{BH}_4$ ). Após sua formação, o NO pode originar derivados como peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e S-nitrosoglutatona (S-GSNO), que participam de processos de sinalização celular e estresse oxidativo. Fonte: adaptado de Król; Kepinska (2021), imagem feita pelo autor com [BioRender.com](https://www.biorender.com).

A produção NO pelas células endoteliais é um processo fundamental para a manutenção da homeostase vascular. A enzima depende de diversos cofatores e é composta por dois domínios funcionais: um domínio redutase (C-terminal) e um domínio oxidase (N-terminal), como descrito por Rocha et al. (2025) e ilustrado na FIG 2.

No domínio redutase, ocorre a transferência sequencial de elétrons provenientes do NADPH para os cofatores FAD e FMN. Esses elétrons são então direcionados para o domínio oxidase por meio do complexo formado

entre cálcio intracelular e a proteína calmodulina ( $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ ), o qual é ativado quando há aumento dos níveis de cálcio citosólico (Cardoso et al., 2020).

No domínio oxidase, os elétrons chegam ao grupo heme, onde a oxidação da L-arginina se concretiza com o auxílio do cofator  $\text{BH}_4$  e da presença de  $\text{O}_2$ . O resultado dessa reação é a liberação de NO e L-citrulina no meio intracelular, como também discutido por Sousa (2021).



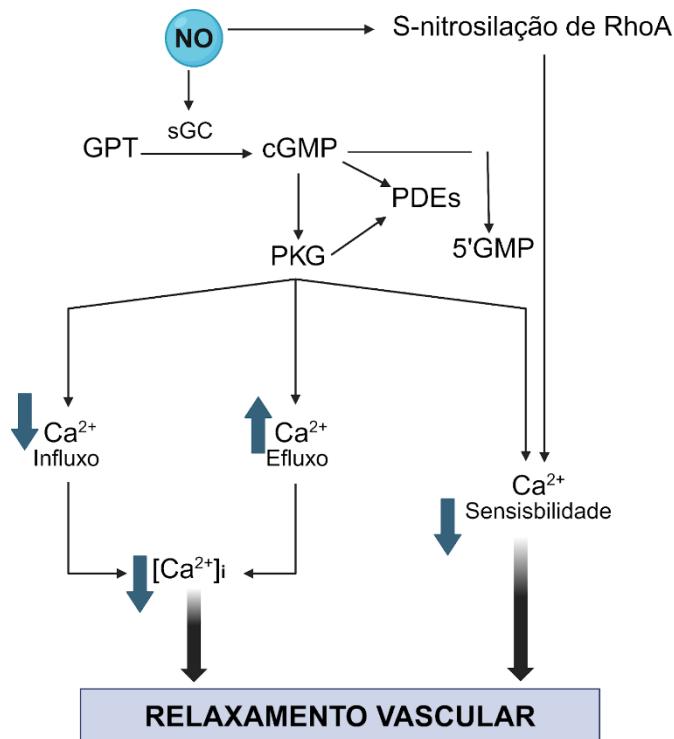
**FIG 2:** Mecanismo de síntese de óxido nítrico endotelial. NADPH – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido; FAD – flavina adenina dinucleotídeo; FMN – flavina mononucleotídeo;  $\text{BH}_4$  – tetrahidrobiopterina; Fe – ferro heme; CaM – calmodulina; NO – óxido nítrico;  $\text{H}^+$  – íon hidrogênio;  $\text{O}_2$  – oxigênio molecular. Imagem feita pelo autor com BioRender.com Fonte: Adaptado de MEDINA et al. (2018).

A ativação da enzima ocorre por meio da transferência sequencial de elétrons, culminando na oxidação da L-arginina e liberação de NO. O relaxamento da musculatura lisa vascular mediado pelo NO ocorre por meio de uma cascata de sinalização intracelular. Inicialmente, o NO se difunde para as células musculares lisas e ativa a enzima guanilato ciclase solúvel (sGC)

ao se ligar ao seu grupo heme. Essa ativação promove a conversão do GTP (guanosina trifosfato) em cGMP (guanosina monofosfato cíclico). Esse segundo mensageiro ativa a proteína quinase G (PKG), responsável por reduzir a concentração de cálcio intracelular e a sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca<sup>2+</sup>. Isso ocorre por meio da inibição da entrada de cálcio, estímulo à sua extrusão e fosforilação de alvos como MLCP e IP<sub>3</sub>R. Além disso, o NO pode inativar a proteína RhoA por S-nitrosilação, reforçando a dessensibilização ao cálcio. O cGMP é degradado pelas fosfodiesterases (PDEs), encerrando o sinal. O resultado final é a vasodilatação, como sintetizado na FIG 3. (Bahadoran et al., 2023; Rocha et al., 2025; Cardoso et al., 2020).

A biodisponibilidade de NO é um marcador confiável da função endotelial. Sua produção adequada está diretamente relacionada à promoção da vasodilatação fisiológica, inibição da agregação plaquetária, redução da adesão de leucócitos à parede vascular e controle da proliferação de células musculares lisas. Por outro lado, a disfunção endotelial, caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade de NO, está implicada no desenvolvimento de diversas patologias cardiovasculares, conforme apontado por Dias et al. (2021).

Esse mecanismo foi descrito detalhadamente por Medina (2018) e vem sendo corroborado por estudos recentes, os quais evidenciam a importância dos cofatores e da integridade estrutural da enzima eNOS para a geração eficaz de óxido nítrico no endotélio vascular (Rocha et al., 2025; Cardoso et al., 2020), conforme é mostrado na FIG 2.



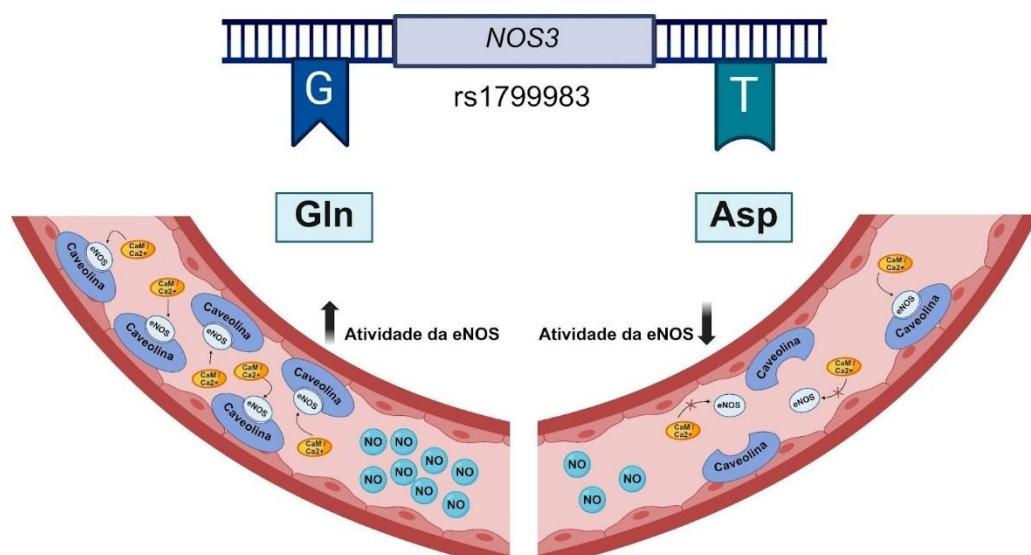
**FIG 3::** Mecanismo de relaxamento vascular mediado por NO. RhoA: Proteína transformadora, é uma pequena GTPase pertencente à família Rho, que atua como um regulador chave da contratilidade da musculatura lisa vascular; NO: óxido nítrico; GTP: guanosina trifosfato; sGC: guanilato ciclase solúvel; PDEs: fosfodiesterase; 5'GMP: 5'-monofosfato de guanosina, é o produto da degradação do cGMP; cGMP: guanosina monofosfato cíclico; PKG: proteína quinase G;  $[Ca^{2+}]$ : concentração de cálcio;  $[Ca^{2+}]_i$ : concentração de cálcio intracelular. Fonte: Imagem feita pelo autor com [Biorender.com](https://biorender.com). Adaptado de Bahadoran et al., 2023.

### 2.3. GENE *NOS3*

O gene *NOS3*, localizado na região 7q36 do cromossomo 7, codifica a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), essencial para a síntese de NO no endotélio vascular. Sua estrutura é composta por 26 exons e 25 introns, formando domínios funcionais que interagem com cofatores catalíticos como NADPH, FMN, FAD e BH4 (Wang et al., 2022).

A expressão do *NOS3* é regulada por fatores epigenéticos, hormonais e hemodinâmicos, além da ligação de fatores de transcrição à sua região promotora. Alterações genéticas em regiões codificantes ou regulatórias podem comprometer a produção de NO e contribuir para a disfunção endotelial, implicando diretamente em desfechos clínicos como hipertensão e diabetes (Cunha et al., 2023).

Dentre os SNPs mais estudados do gene *NOS3*, destacam-se o rs1799983 (G894T / Gln298Asp) e o rs3918226 (T-786C). O SNP rs1799983 corresponde a uma substituição de guanina por timina na posição 894 do gene *NOS3*, resultando na troca do aminoácido glutamina (Gln) por aspartato (Asp). Essa alteração afeta a estabilidade conformatacional da enzima, tornando-a mais suscetível à clivagem proteolítica e reduzindo sua eficiência funcional (Varghese & Kumar, 2022). Além disso, a variante Asp298 apresenta menor afinidade pela caveolina e reduzida localização na porção cavernosa das células endoteliais, o que compromete a ativação da calmodulina dependente de cálcio como elucidado na FIG 4. Como consequência, há uma diminuição da atividade da *NOS3* e da produção de NO, impactando negativamente a função endotelial (Cunha et al., 2023).

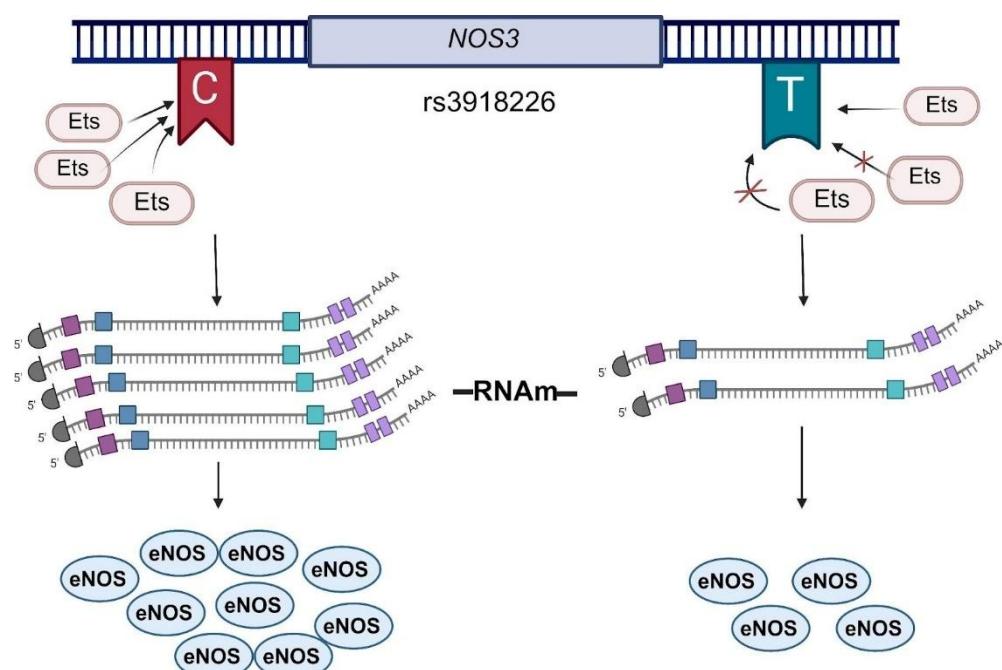


**FIG 4:** Mecanismo funcional do SNP rs1799983 e sua influência na produção de NO. G: guanina; T: timina; Gln: glutamina; Asp: aspartato; CaM: calmodulina; Ca<sup>2+</sup>: cálcio intracelular; eNOS: enzima da sintase endotelial óxido nítrico; NO: óxido nítrico. Fonte: Autoria própria, imagem feita com [Biorender.com](#).

Já o rs3918226 corresponde a substituição do alelo C pelo alelo T afetando diretamente a regulação transcracional do gene. Estudos recentes demonstram que o alelo T reduz a afinidade de ligação de fatores de transcrição da família Ets, como mostrado por Wang et al. (2022), comprometendo a eficiência da transcrição do gene *NOS3*. Essa diminuição na atividade promotora leva à menor produção de RNA mensageiro (RNAm) e, consequentemente, à redução da expressão da eNOS (FIG 5). Salvi et al.

(2020) demonstram que essa menor disponibilidade de NO está diretamente associada à disfunção endotelial e ao aumento do risco cardiovascular, especialmente em indivíduos com predisposição genética à hipertensão e outras condições vasculares.

Estudos recentes sugerem que esses polimorfismos estão associados a maior risco de complicações microvasculares do diabetes, como nefropatia e rigidez arterial precoce, além de hipertensão resistente (Nikolaeva & Johnstone, 2023). No entanto, a influência dessas variantes em populações hipertensas ainda é pouco compreendida, especialmente considerando o ambiente vascular alterado pela presença da hipertensão.



**FIG 5::** Mecanismo regulatório do SNP rs3918226 na expressão do gene NOS3. C: citosina; T: timina; Ets: fatores de transcrição; RNAm: RNA mensageiro; eNOS: enzima da sintase endotelial óxido nítrico. Fonte: Imagem criada pelo autor utilizando [Biorender.com](#). Adaptado de Cunha et al., 2023.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.3. OBJETIVO GERAL

- Investigar se há associação dos polimorfismos genéticos do NOS3 e diabetes tipo 2 em uma população hipertensa atendida pelo LAPAC no município de Ouro Preto.

### **3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar se há associação dos polimorfismos (rs3918226 e rs1799983) com a presença de diabetes em pacientes hipertensos.
- Verificar se há associação entre as medidas de parâmetros antropométricos (índice de massa corpórea, circunferência da cintura) e pressão arterial sistólica e diastólica com a presença de diabetes tipo 2.
- Determinar os parâmetros bioquímicos relacionados à presença de diabetes tipo 2 nos pacientes hipertensos.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.3. PROCEDIMENTOS ÉTICOS E FOMENTO CIENTÍFICO**

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Ouro Preto, conforme parecer nº 125017/2015 e CAAE 51666115.5.0000.5150 (ANEXO A).

O financiamento deste projeto foi viabilizado por meio de recursos provenientes do contrato estabelecido entre a Prefeitura Municipal de Ouro Preto e a Universidade Federal de Ouro Preto, destinado à execução de exames laboratoriais no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC), conforme dispensa de licitação nº 28/2019 da PMOP.

### **4.4. DESENHO DO ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

O projeto foi um estudo transversal, fundamentado em estudos genéticos de indivíduos hipertensos atendidos no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) da Universidade Federal de Ouro Preto. Os participantes foram encaminhados pela Equipe Básica de Saúde vinculada à Secretaria Municipal de Saúde de Ouro Preto, durante o ano de 2021. A participação foi voluntária, mediante esclarecimento prévio sobre os objetivos da pesquisa, e formalizada por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes com diagnóstico clínico de hipertensão arterial há, no mínimo, seis meses, em uso regular de medicação anti-hipertensiva pelo mesmo período, com idade igual

ou superior a 18 anos e que apresentaram adesão satisfatória à terapia medicamentosa, conforme pontuação igual a 8 no Teste de Adesão de Morisky-Green (Morisky; Green; Levine, 1986).

Foram entrevistados e registrados 280 indivíduos hipertensos encaminhados ao LAPAC. Dentre esses voluntários, 204 (72,86%) apresentaram adesão satisfatória ao tratamento, e 196 participantes possuíam prontuários médicos completos, com todas as informações clínicas necessárias, sendo incluídos na amostra final do estudo

#### 4.5. COLETA DE DADOS

A classificação étnico-racial foi feita por autodeclaração dos próprios participantes com base nos seguintes grupos: branco, pardo, negro, amarelo e indígena. Para fins deste estudo, foram considerados fisicamente ativos os indivíduos que relataram a prática de caminhada, musculação ou esportes em uma frequência mínima de três vezes por semana.

A identificação de tabagistas foi estabelecida pelo consumo mínimo de um maço de cigarros por semana, enquanto o uso de bebidas alcoólicas foi caracterizado pela ingestão de qualquer tipo de bebida alcoólica ao menos uma vez por mês.

As informações relativas às três últimas aferições da pressão arterial, bem como a presença de comorbidades, em especial o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), “foram obtidas por meio da análise dos prontuários médicos eletrônicos, registrados no sistema e-SUS, nos Postos de Saúde da Família (PSFs) do município de Ouro Preto.

#### 4.6. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram realizadas avaliações antropométricas que incluíram a mensuração do peso corporal, estatura, percentual de gordura e circunferência da cintura (CC). As medidas de peso e composição corporal foram obtidas por meio de balança eletrônica Tanita® – The Ultimate Scale, modelo 2204, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 gramas.

A estatura foi aferida utilizando um estadiômetro com escala de 0,1 cm e altura máxima de 2 metros. Durante a medição, os participantes mantiveram-se em posição ortostática, com os braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos e paralelos, voltados para frente, e o olhar fixo em um ponto à altura dos olhos.

A circunferência da cintura foi medida com fita métrica inextensível, seguindo os protocolos recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A presença de obesidade foi determinada pelo índice de massa corporal (IMC), calculado automaticamente pela balança, sendo considerado obeso o participante cujo valor fosse igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.7. COLETA DE SANGUE E ANÁLISES BIOQUÍMICAS

A coleta sanguínea foi conduzida por profissional devidamente qualificado, com o uso de materiais descartáveis manipulados à vista do participante, em conformidade com as normas de boas práticas para procedimentos biológicos. As amostras de sangue venoso foram obtidas por punção de veia periférica, sendo armazenadas em dois tipos de tubos: um contendo anticoagulante EDTA e outro isento de anticoagulantes.

Após a coleta, as amostras foram submetidas à centrifugação a 2.500 rpm, durante 10 minutos, para separação do soro. As amostras acondicionadas em tubo com EDTA foram conservadas a -20 °C, visando à posterior extração de DNA e análise de polimorfismos genéticos.

Todas as análises bioquímicas foram realizadas nas dependências do Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC), utilizando o soro obtido para investigações nas áreas de bioquímica clínica, imunologia, hematologia e microbiologia, conforme solicitação da equipe médica responsável pelo acompanhamento dos pacientes hipertensos.

As dosagens foram processadas utilizando os seguintes equipamentos disponíveis no LAPAC: COBAS INTEGRA® 400 Plus (Roche), ACCESS 2 IMMUNOASSAY SYSTEM® (Beckman Coulter), AVL 9180® (Roche), KX21N® e XS800i® (ambos da Sysmex), e HUMACLOT Jr.® (Human).

#### 4.8. ANÁLISES GENÉTICAS

A extração e purificação do DNA genômico foi realizada a partir de 200 µL de amostras de sangue, utilizando o kit PureLink™ Genomic DNA, com o objetivo de genotipar os polimorfismos de interesse do gene *NOS3* (rs1799983 e rs3918226) por meio de PCR em tempo real. Todos os procedimentos foram conduzidos no Laboratório de Pesquisa Clínica da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

A genotipagem dos polimorfismos rs1799983 e rs3918226 do gene *NOS3* foi realizada por meio da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real, utilizando ensaios de discriminação alélica comercialmente disponíveis (TaqMan® SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems). Os procedimentos foram conduzidos no Laboratório de Epidemiologia da Escola de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). A análise dos resultados foi efetuada com o auxílio do software TaqMan Genotyper, versão 1.6.

A metodologia de PCR em tempo real associa a amplificação do DNA a um sistema de detecção baseado na emissão de fluorescência gerada ao longo dos ciclos de amplificação, permitindo a identificação e quantificação do material genético em uma única etapa. Essa abordagem otimiza o tempo de processamento e reduz significativamente o risco de contaminações cruzadas.

A busca pelos ensaios utilizados pode ser realizada por meio do número de identificação específico de cada SNP (rs), disponível na base de dados da Applied Biosystems: <https://www.thermofisher.com/order/genome-database/>

#### 4.9. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Como etapa inicial, procedeu-se a uma análise exploratória dos dados, que envolveu a construção de representações gráficas, cálculo de medidas-

resumo e de frequências. A verificação da normalidade das variáveis contínuas foi feita por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os dados que apresentaram distribuição normal foram tratados utilizando testes estatísticos paramétricos. Para os que não seguiram essa distribuição, foram aplicados testes não paramétricos. A análise das distribuições genotípicas dos polimorfismos avaliados considerou o equilíbrio de Hardy-Weinberg. As diferenças nas frequências genotípicas e alélicas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

As análises estatísticas foram realizadas no software GraphPad Prism, versão 9.0. As variáveis contínuas foram expressas como média acompanhada do desvio padrão (DP). Para a comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos, utilizou-se o teste t de Student para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. No caso de variáveis categóricas, aplicou-se o teste do qui-quadrado ou, quando apropriado, o teste exato de Fisher.

Os modelos de regressão logística multivariada foram construídos utilizando uma estratégia *Backward*, incluindo inicialmente todas as covariáveis com  $p < 0,20$  em comparações univariadas. O modelo final considerou sexo, IMC e HDL-colesterol e os SNPs de *NOS3* como variáveis preditoras.

## 5. RESULTADOS

### 5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram entrevistados e registrados 280 indivíduos hipertensos encaminhados ao LAPAC. Dentre esses voluntários, 204 (72,86%) apresentaram adesão satisfatória ao tratamento, conforme pontuação igual a 8 no teste de Morisky-Green. Destes, 196 participantes possuíam prontuários médicos completos, com todas as informações clínicas necessárias, e foram incluídos na amostra final do estudo.

A amostra foi dividida em dois grupos: hipertensos diabéticos ( $n = 82$ ) e hipertensos sem diabetes ( $n = 114$ ). A TAB 1 apresenta uma visão detalhada das características clínicas e metabólicas desses participantes.

A idade média dos indivíduos foi de 62,5 anos ( $\pm 10,4$ ), sem diferença estatística significativa entre os grupos ( $p = 0,37$ ). A distribuição por sexo foi equilibrada, com 78 homens (39,8%) e 118 mulheres (60,2%).

Quanto à autodeclaração étnico-racial, os participantes se classificaram como brancos (28,6%), pardos (28%) e negros (43,4%), sem diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,74$ ).

Em relação aos hábitos de vida, os hipertensos diabéticos apresentaram menor frequência de atividade física regular (24%) em comparação aos hipertensos sem diabetes (44%), com diferença estatística significativa ( $p < 0,01$ ). O consumo de álcool e tabaco foi semelhante entre os grupos ( $p = 0,30$  e  $p = 0,65$ , respectivamente).

Do ponto de vista metabólico, os indivíduos com diabetes apresentaram maior prevalência de dislipidemia (59%) e obesidade (59%), enquanto os hipertensos sem diabetes apresentaram prevalências de 41% e 33%, respectivamente. Também foram observados valores mais elevados de IMC ( $31,3 \pm 5,3$  e  $28,7 \pm 5,7$ ) e CC ( $103 \pm 13$  cm e  $96,2 \pm 13,1$  cm) no grupo com diabetes. Além disso, esse grupo apresentou níveis significativamente mais altos de glicemia ( $146,8 \pm 52,7$  mg/dL e  $103,6 \pm 16,4$  mg/dL) e níveis mais baixos de colesterol HDL ( $47,1 \pm 12,7$  mg/dL e  $53,3 \pm 14,1$  mg/dL) ( $p < 0,01$  para todas as variáveis mencionadas).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à pressão arterial sistólica, diastólica e média, nem nos níveis de ácido úrico.

**TAB 1.** Características clínicas e metabólicas dos indivíduos hipertensos com e sem diabetes

Variáveis	Hipertensos (n=114)	Hipertensos Diabéticos (n=82)	p
-----------	------------------------	----------------------------------	---

Idade, média ± DP	61.9 ± 11.4	63.2 ± 9	0.37
Sexo masculino, n (frequência)	45 (0.39)	33 (0.4)	0.99
Brancos, n (frequência)	35 (0.31)	21 (0.26)	0.74
Pardos, n (frequência)	31 (0.27)	24 (0.29)	
Negros, n (frequência)	48 (0.42)	37 (0.45)	
Atividade física declarada, n (frequência)	50 (0.44)	20 (0.24)	<0.01
Consumo de álcool declarado, n (frequência)	49 (0.43)	29 (0.35)	0.30
Consumo de tabaco declarado, n (frequência)	14 (0.12)	8 (0.1)	0.65
Dislipidemia, n (frequência)	41 (0.41)	58 (0.59)	<0.01
Obesidade, n (frequência)	38 (0.33)	48 (0.59)	<0.01
CC média ± DP	96.2 ± 13.1	103 ± 13	<0.01
IMC média ± DP	28.7 ± 5.7	31.3 ± 5.3	<0.01
PAS mmHg, média ± DP	134.7 ± 16.7	134.4 ± 14	0.90
PAD mmHg, média ± DP	83.5 ± 8.7	83.1 ± 8.7	0.78
PAM mmHg, média ± DP	100.5 ± 10.4	100.2 ± 9.5	0.82
HDL mg/dl, média ± DP	53.3 ± 14.1	47.1 ± 12.7	<0.01
Glicemias mg/dl, média ± DP	103.6 ± 16.4	146.8 ± 52.7	<0.01
Ácido Úrico, mg/dl, média ± DP	5.9 ± 1.5	6.2 ± 1.7	0.32

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão para variáveis contínuas e como número (percentagem) para variáveis categóricas. Os valores de p referem-se ao teste t de Student ou ao teste do qui-quadrado, conforme apropriado. CC: circunferência

da cintura; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; HDL: lipoproteína de alta densidade.

#### 5.4. ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DO GENE NOS3 E A PRESENÇA DE DIABETES

A análise estatística dos polimorfismos do gene *NOS3* revelou que a variante rs3918226 não apresentou relação significativa com o diabetes, independentemente do modelo genético aplicado. Tanto no modelo alélico quanto nos modelos dominante, recessivo e aditivo ( $p > 0.84$ ), indicando que a frequência do alelo T foi semelhante entre os grupos de hipertensos diabéticos e não diabéticos ( $p = 0,87$ ), e que não houve associação relevante (TAB 2).

Por outro lado, o polimorfismo rs1799983 apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de diabetes no modelo recessivo. Indivíduos com o genótipo TT demonstraram menor risco de desenvolver a doença (AOR = 0,24; IC 95%: 0,05–0,80;  $p = 0,03$ ), sugerindo um possível papel protetor dessa variante entre pacientes hipertensos. O modelo aditivo reforçou esse achado, com valores consistentes (AOR = 0,24; IC 95%: 0,05–0,83;  $p = 0,04$ ). Já nos modelos dominante e alélico, não foram identificadas associações significativas.

**TAB 2:** Associação dos polimorfismos do gene *NOS3* com diabetes em indivíduos hipertensos

SNP	Hipertensos	Hipertensos Diabéticos	AOR	p
rs3918226				
Alélico				
C	113 (0.87)	81 (0.86)	1	
T	18 (0.13)	12 (0.14)	0.93 (0.41-2.09)	0.87
Dominante				
CC	96 (0.85)	70 (0.84)	1	

CT+TT	18 (0.15)	12 (0.16)	0.92 (0.40-2.08)	0.84
Recessivo				
CC+CT	113 (0.99)	81 (0.99)	1	
TT	1 (0.01)	1 (0.01)	0.96 (0.04-26.24)	0.98
Aditivo				
CC	96 (0.85)	70 (0.84)	1	
CT	17 (0.13)	11 (0.15)	0.92 (0.38-2.13)	0.85
TT	1 (0.01)	1 (0.01)	0.95 (0.04-26.00)	0.97
<b>rs1799983</b>				
Alélico				
G	100 (0.70)	79 (0.67)	1	
T	50 (0.30)	34 (0.33)	0.41	
Dominante				
GG	64 (0.59)	48 (0.56)		
GT+TT	50 (0.41)	34 (0.44)	0.81 (0.44-1.48)	0.50
Recessivo				
GG+GT	100 (0.96)	79 (0.88)	1	
TT	14 (0.04)	3 (0.12)	0.24 (0.05-0.80)	<b>0.03</b>
Aditivo				
GG	64 (0.59)	48 (0.56)	1	
GT	36 (0.38)	31 (0.32)	1.04 (0.55-1.97)	0.91

TT	14 (0.04)	3 (0.12)	0.24 (0.05-0.83)	<b>0.04</b>
----	-----------	----------	------------------	-------------

SNP: nucleotídeo de polimorfismo único; AOR: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confiança; O valor de referência (AOR=1) representa o grupo referência. Os demais genótipos são interpretados em relação a ele.

## 6. DISCUSSÃO

A análise dos dados clínicos e metabólicos dos pacientes hipertensos revelou diferenças significativas entre os grupos com e sem DM2. Os indivíduos com diabetes apresentaram maior prevalência de dislipidemia (59%), obesidade (59%) e menor prática de atividade física (24%), com  $p < 0,01$  para todas essas variáveis. Além disso, os valores médios de IMC ( $31,3 \pm 5,3$ ), CC ( $103 \pm 13$ ) e glicemia ( $146,8 \pm 52,7$  mg/dL) foram significativamente maiores no grupo diabético, enquanto os níveis de HDL foram mais baixos ( $47,1 \pm 12,7$  mg/dL). Tais resultados reforçam o papel dos parâmetros antropométricos e bioquímicos como preditores de risco cardiometaabólico. Segundo Amiri et al. (2021), o aumento do IMC e da CC representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de DM2, com odds ratio de 1,30 e 1,29, respectivamente, indicando uma associação estatisticamente significativa.

No que se refere aos polimorfismos genéticos, o rs3918226 não apresentou associação significativa com a presença de diabetes tipo 2, independentemente do modelo genético aplicado. Embora esse SNP esteja localizado na região promotora do gene *NOS3* e afete sua expressão, estudos como Wang et al. (2022) sugerem que sua influência pode ser mais relevante em contextos específicos, como nefropatia diabética ou rigidez arterial precoce, não necessariamente na presença de hipertensão que observaram redução da expressão de *NOS3* em portadores do alelo T, contribuindo para disfunção endotelial.

Por outro lado, o polimorfismo rs1799983 apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de diabetes no modelo recessivo ( $AOR = 0,24$ ; IC 95%: 0,05–0,80;  $p = 0,03$ ), sugerindo um possível

efeito protetor do genótipo TT. Esse achado é interessante, pois contrasta com estudos em populações normotensas, onde o alelo T está associado à redução da biodisponibilidade de NO e maior risco cardiovascular (Shi et al., 2021). Em indivíduos hipertensos, no entanto, o ambiente vascular é marcado por estresse oxidativo e inflamação crônica, o que pode modificar o impacto funcional da enzima. A substituição Gln298Asp promovida pelo alelo T compromete a estabilidade conformacional da enzima, tornando-a mais suscetível à clivagem proteolítica e reduzindo sua atividade catalítica (Varghese & Kumar, 2022). Essa menor produção de NO, embora prejudicial em condições fisiológicas, pode paradoxalmente ser benéfica em ambientes de alto estresse oxidativo, como na hipertensão (Wang et al. (2022)

O acoplamento deficiente da eNOS em pacientes hipertensos favorece a formação de peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), uma espécie reativa de nitrogênio gerada pela interação entre o NO e o ânion superóxido ( $\text{O}_2^-$ ). O  $\text{ONOO}^-$  é altamente tóxico e capaz de provocar lesões por nitratação proteica, prejudicando funções celulares essenciais, inclusive nos tecidos envolvidos na regulação da glicemia (Luczak et al., 2020; Yaribeygi et al., 2020). Nesse contexto, a menor produção de NO associada ao alelo T pode implicar em redução da formação de  $\text{ONOO}^-$ , diminuindo os danos nitrosativos à integridade endotelial e aos tecidos metabólicos. Essa dinâmica pode preservar a sinalização vascular e a sensibilidade à insulina, funcionando como um fator protetor contra o desenvolvimento de diabetes em indivíduos hipertensos. Dawoud & Malinski (2020) reforçam essa hipótese ao demonstrar que o impacto do NO sobre a homeostase endotelial depende fortemente do seu perfil reacional e não apenas de sua biodisponibilidade absoluta.

Além disso, estudos como o de Monti et al. (2021) sugerem que a interação entre polimorfismos do *NOS3* e fatores ambientais pode modular a resposta inflamatória e a resistência à insulina, influenciando diretamente o risco de DM2. Portanto, o genótipo TT do rs1799983 pode representar uma adaptação funcional ao ambiente vascular comprometido da hipertensão, atenuando os efeitos deletérios do estresse oxidativo e contribuindo para um perfil metabólico menos desfavorável.

Esses achados contribuem para o entendimento da interação entre fatores genéticos, clínicos e ambientais na modulação do risco metabólico, e reforçam a importância de abordagens personalizadas na prevenção e manejo do diabetes em populações hipertensas. Estudos futuros com amostras maiores e análises funcionais são necessários para validar esses resultados e explorar os mecanismos moleculares envolvidos.

## 7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que o genótipo TT do polimorfismo rs1799983 do gene *NOS3* pode exercer um papel protetor contra o desenvolvimento de diabetes em indivíduos hipertensos. Embora esse alelo esteja associado à menor estabilidade da enzima eNOS e à consequente redução na produção NO, seu impacto parece ser modulado pelo ambiente vascular característico da hipertensão, marcado por estresse oxidativo e inflamação crônica. Nessa condição, a menor produção de NO pode reduzir a formação ONOO<sup>-</sup>, diminuindo os danos nitrosativos à função endotelial e aos tecidos envolvidos na regulação da glicemia. “Essa dinâmica sugere que, em certos contextos clínicos, a menor biodisponibilidade de NO pode, paradoxalmente, preservar a sinalização vascular e a sensibilidade à insulina, contribuindo para um perfil metabólico menos desfavorável.

Por outro lado, o polimorfismo rs3918226 não apresentou associação significativa com a presença de diabetes, o que pode indicar uma menor relevância funcional ou uma influência dependente de fatores populacionais e ambientais específicos. Ainda assim, estudos prévios sugerem que essa variante pode estar envolvida em outras complicações microvasculares do diabetes, como nefropatia e rigidez arterial, o que reforça a necessidade de investigações complementares.

Além dos achados genéticos, este estudo também evidenciou que parâmetros antropométricos como IMC e CC, bem como marcadores bioquímicos como glicemia e HDL, estão fortemente associados à presença de diabetes em pacientes hipertensos. Esses fatores, amplamente reconhecidos na literatura como preditores de risco cardiometaabólico,

reforçam a importância de estratégias integradas de prevenção e manejo clínico que considerem tanto o perfil genético quanto os hábitos de vida e condições metabólicas dos pacientes.

Portanto, os resultados aqui apresentados contribuem para o entendimento da complexa interação entre fatores genéticos, ambiente vascular e risco metabólico, e podem orientar futuras abordagens terapêuticas personalizadas voltadas à prevenção do diabetes em populações hipertensas. Nesse contexto, análises funcionais como a expressão gênica por RT-qPCR de marcadores relacionados à resistência insulínica e à função endotelial, bem como a dosagem de citocinas inflamatórias e parâmetros bioquímicos, podem oferecer evidências relevantes sobre os mecanismos moleculares envolvidos. Estudos adicionais com maior poder amostral e aplicação dessas abordagens são necessários para validar as evidências observadas e aprofundar a compreensão dos processos fisiopatológicos que conectam hipertensão e diabetes tipo 2

## 8. REFERÊNCIAS

**AMON, Samuel et al.** Household economic burden of type-2 diabetes and hypertension comorbidity care in urban-poor Ghana: a mixed methods study. *BMC Health Services Research*, v. 24, art. 1028, 2024. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-024-11516-9>.

Acesso em: 23 jun. 2025.

**BAHADORAN, Zahra; MIRMIRAN, Parvin; KASHFI, Khosrow; GHASEMI, Asghar.**

Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell Death and Disease*, [S.I.], v. 14, n. 410, p. 1–14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05935-5>.

Acesso em: 18 ago. 2025.

**BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al.** Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-651, 2021. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020>. Acesso em: 18 ago. 2025.

**CARDOSO, L. M. et al.** Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial. *Jornal Vascular Brasileiro*, São Paulo, v. 19, n. 1, p. e20200089, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jvb/a/ZhgckRz4VBXJTFdg6hvq8gJ/?format=pdf>.

Acesso em: 10 jul. 2025.

**COSENZO-MARTIN, Luciana Neves; YUGAR-TOLEDO, Juan Carlos; VILELA-MARTIN, José Fernando.** Hipertensão e diabetes: conceitos atuais na terapêutica. *Revista Brasileira de Hipertensão*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 213–218, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47870/1519-7522/20212803213-18>. Acesso em: 21 jun. 2025.

**CUNHA, Warley Rosa et al.** Effects of *ADIPOQ* and *NOS3* SNPs/haplotypes on blood pressure control in patients with adherence to antihypertensive therapy. *Pharmacogenomics*, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 269–281, 2023. DOI: 10.2217/pgs-2023-0012. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2023-0012>. Acesso em: 22 jun. 2025.

**DAWoud, Hazem; MALINSKI, Tadeusz.** Vitamin D3, L-Arginine, L-Citrulline, and antioxidant supplementation enhances nitric oxide bioavailability and reduces oxidative stress in the vascular endothelium. *Pharmacognosy Research*, v. 12, n. 1, p. 17–23, 2020. Disponível em: <https://phcogres.com/article/2020/12/1/104103prpr7919>. Acesso em: 12 jul. 2025.

**DELLAMEA, Bruno Schmidt; LEITÃO, Cristiane Bauermann; FRIEDMAN, Rogério; CANANI, Luis Henrique Santos.** Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 6, n. 17, p. 1–10, 2014. Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-17>. Acesso em: 13 ago. 2025.

**DI PINO, Antonino; DEFRONZO, Ralph A.** Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 6, p. 1447–1467, 2019. Disponível em: [Endocrine Reviews](https://doi.org/10.1210/er.2018-0011)

**DIAS, R. T. et al.** Óxido nítrico e sistema cardiovascular: ativação celular, reatividade vascular e variantes genéticas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 116, n. 2, p. 331–340, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/p7h4BLBCJCDwwfmxJJyw5dc/>. Acesso em: 23 jul. 2025.

**FRANKS, Paul W. et al.** Variation in the eNOS gene modifies the association between total energy expenditure and glucose intolerance. *Diabetes*, v. 54, n. 9, p. 2795–2801, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2795>. Acesso em: 27 jun. 2025.

**INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE); MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil).** Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2021.v24suppl2/e210001/pt/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

**INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF).** *IDF Diabetes Atlas 2025.* 11. ed.

Brussels: IDF, 2025. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**KOSTOVA, Deliana et al.** The cost-effectiveness of hypertension management in low-income and middle-income countries: a review. *BMJ Global Health*, v. 5, n. 9, e002213, 2020. Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/5/9/e002213>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**KRÓL, Magdalena; KEPINSKA, Marta.** Human nitric oxide synthase—its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 1, art. 56, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/56>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**LUCZAK, Anna et al.** Role of the eNOS uncoupling and the nitric oxide metabolic pathway in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, Art. ID 1417981, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/1417981>. Acesso em: 17 jul. 2025.

**MALTA, Deborah Carvalho et al.** Mortalidade prematura por doenças crônicas não transmissíveis em capitais brasileiras: redistribuição de causas garbage e evolução por estratos de privação social. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 26, supl. 1, e230002.supl.1, 2023.

Disponível em:  
<https://doi.org/10.1590/1980-549720230002.supl.1>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**MEDINA, A. M. et al.** Polimorfismos NOS3 e Insuficiência Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 1–5, 2018. DOI: [10.1590/2175-8239-JBN-3824](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3824).

**MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil).** Hipertensão e diabetes são os principais fatores de risco para a saúde no País. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/hipertensao-e-diabetes-sao-os-principais-fatores-de-risco-para-a-saude-no-pais>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**MONTI, Lucilla D. et al.** Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms are associated with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, v. 52, n. 5, p. 1270–1275, 2003. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/52/5/1270/13915>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**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 junho. 2025.

**NIKOLAEVA, Mariia; JOHNSTONE, Michael.** Nitric oxide, its role in diabetes mellitus and methods to improve endothelial function. In: *Diabetes and*

*Cardiovascular Disease*. Cham: Springer, 2023. p. 159–200. (Contemporary Cardiology). Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-13177-6\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-13177-6_7). Acesso em: 24 jun. 2025.

**NILSON, Eduardo Augusto Fernandes et al.** Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, e32, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2020.v44/e32/>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**PARKER, Emily D. et al.** Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*, v. 47, n. 1, p. 26–43, 2024. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/47/1/26/153797>. Acesso em: 15 jun. 2025.

**RAINA, Priyanka et al.** Association of eNOS and MCP-1 genetic variants with type 2 diabetes and diabetic nephropathy susceptibility. *Biochemical Genetics*, v. 59, p. 966–996, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10528-021-10041-2>. Acesso em: 30 jul. 2025.

**ROCHA, G. V. et al.** Biomarcadores da disfunção endotelial: novas fronteiras para a prevenção das doenças cardiovasculares. *Epitaya E-books*, Porto Alegre, v. 3, p. 75–92, 2025. Disponível em: <https://portal.epitaya.com.br/index.php/ebooks/article/view/1491>. Acesso em: 2 ago. 2025.

**SHI, Jikang et al.** Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 21, art. 385, 2021. Disponível em: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02192-2>. Acesso em: 03 ago. 2025.

**SHORIKOV, E. I. et al.** Associations of polymorphisms NOS3-T-786C, MTHFR-C667T, P2RY12-T-744C, (GPIBa) -C482T and gene interactions in macroangiopathies in patients with combined hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomosci Lekarskie*, v. 75, n. 4, 2022.

**SINHA, S.; HAQUE, M.** Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life*, v. 12, 2022.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA.** Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2025.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA.** Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório – 2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 121, n. 4, e20240113,

2023. Disponível em: [https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-121-4-e2024011\\_3/0066-782X-abc-121-4-e20240113.pdf](https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-121-4-e2024011_3/0066-782X-abc-121-4-e20240113.pdf). Acesso em: 23 jun. 2025.

**SOUSA, I. P.** Fatores de risco cardiovascular e a gênese da disfunção endotelial. 2021. 138 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5166/tde-10112021-141334/?lang=pt-br>.

Acesso em: 6 ago. 2025.

**VARGHESE, Sindhу; KUMAR, Subbaraj Gowtham.** Role of eNOS and  $TGF\beta 1$  gene polymorphisms in the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in South Indian population. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 23, art. 2, 2022. Disponível em: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-022-00216-w>. Acesso em: 25 jun. 2025.

**WANG, Di et al.** Evaluation of association studies and meta-analyses of eNOS polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk. *Frontiers in Genetics*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.887415/full>. Acesso em: 19 jun. 2025.

**WANG, Fulin et al.** Fundamental mechanisms of the cell death caused by nitrosative stress. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.742483/full>. Acesso em: 04 ago. 2025.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).** *Global report on hypertension: the race against a silent killer*. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/hypertension-report>. Acesso em: 23 jun. 2025.

**YARBIBEYGI, Habib et al.** Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, Art. ID 8609213, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>. Acesso em: 05 ago. 2025.

**YAZDANIA, Samaneh et al.** Dynamic glucose uptake, storage, and release by human microvascular endothelial cells. *Molecular Biology of the Cell*, v. 33, n. 20, 2022. Disponível em: <https://www.molbiolcell.org/doi/pdf/10.1091/mbc.E22-04-0146>. Acesso em: 06 ago. 2025.

**YILDIZ, M.; ESENBOĞA, K.; OKTAY, A. A.** Hypertension and diabetes mellitus: Highlights of a complex relationship. *Current Opinion in Cardiology*, v. 35, 2020.

## 9. APÊNDICES

### 9.3. 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 informado 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](mailto: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 20

---

Assinatura do voluntário ou responsável legal

---

Documento de identidade

---

Assinatura do coordenador

#### 9.4. 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  
(autodeclarado)
- 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 esse tratamento, apresentou sintomas?
- 23) Você considera o tratamento da sua hipertensão 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)Qual tempo de uso?

## **10. ANEXOS**

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



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

GAAE: 33455110-0-0000-E1E0

Instituto de Preparação Universitária da UFGO - Ponta Grossa

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ouro Preto - UFGO - PREFETURA MUNICIPAL DE O

BABCOOKS

Número de Pessoas: 4.582.650

#### **Apresentação do Projeto**

**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-angiotensina-aldosterona, 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 – 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

Platina 91 von 99

Continuação do Parecer: 4.582.656

**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

Página 02 de 06

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 WizardTM 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 – PROPII, 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

Página 03 de 06

Continuação do Parecer: 4.582.656

#### 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 - PROPI, 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.prop@ufop.edu.br

Página 04 de 06

Continuação do Parecer: 4.562.656

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 d 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_1679874_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_FichaClínica_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 - PROPI, 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

Página 05 de 06

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.582.656

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_SMSMOP.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

Página 06 de 06



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Wellington Marques dos Santos Moreira

**Associação entre Polimorfismos do Gene da Sintase Endotelial Óxido Nítrico (*NOS3*) e Diabetes Tipo 2 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 03 de setembro de 2025

### Membros da banca

Dra. Vanessa de Almeida Belo - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)

Me. Warley Rosa Cunha - Coorientador - (Wayne State University)

Me. Huemara Yuri Almeida - Membro externo (Universidade Federal de Minas Gerais)

Dr. Wander de Jesus Jeremias - Membro interno (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 20/10/2025



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa de Almeida Belo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/10/2025, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0999870** e o código CRC **F8895B45**.