

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE**



**ANCESTRALIDADE GENÉTICA E DISTÚRBIOS  
CARDIOMETABÓLICOS EM IDOSOS**

**JAMILLE SILVA OLIVEIRA**

**JEQUIÉ - BA  
2021**

**JAMILLE SILVA OLIVEIRA**

**ANCESTRALIDADE GENÉTICA E DISTÚRBIOS  
CARDIOMETABÓLICOS EM IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, área de concentração em Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

LINHA DE PESQUISA: Vigilância à saúde

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula

**JEQUIÉ - BA**

**2021**

O48a Oliveira, Jamille Silva.  
Ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos em idosos /  
Jamille Silva Oliveira.- Jequié, 2021.  
196f.

(Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da  
Bahia - UESB, sob orientação do Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula)

1.Doenças não Transmissíveis 2.Síndrome Metabólica 3.Fatores de  
Risco Cardiometabólico 4.Marcadores Genéticos 5.Envelhecimento  
I.Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia II.Título

CDD – 610

OLIVEIRA, Jamille Silva. Ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos em idosos. 2021. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-Bahia.

### **Banca Examinadora**



**Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula**

Doutor em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil  
Professor Titular da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da UESB  
*Orientador e Presidente da banca examinadora*



**Prof. Dra. Ana Angélica Leal Barbosa**

Doutora em Genética pela UFPR  
Professora Emérita da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Relações Étnicas e Contemporaneidade da UESB



**Prof. Dra. Sandra Mara Bispo Sousa**

Doutora em Genética pela FMRP/USP  
Professora Titular da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

**Prof. Dra. Débora Diniz Bezerra**

Doutora em Genética e Evolução pela Universidade Federal de São Carlos  
Professora Titular da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia



**Prof. Dr. Cezar Augusto Casotti**

Doutor em Odontologia Preventiva e Social pela Universidade Estadual Paulista  
Júlio de Mesquita Filho  
Professor Pleno da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da UESB

Jequié/BA, 16 de novembro de 2021

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula**, pela oportunidade de realizar este trabalho. Agradeço pela orientação prestada, pelas explicações, discussões e pela confiança a mim depositada.

À amiga e “orientadora eterna-mãe acadêmica” **Profa. Dra. Ana angélica leal Barbosa**, pela sugestão e grande colaboração para a construção deste trabalho e por todas as outras. Pelas longas conversas e incentivo em iniciar esta jornada. Pelo exemplo de profissional e pessoa. Por todo o apoio e incentivo que sempre me dedicou e ainda dedica. Chego a pensar que às vezes acredita mais em mim do que eu mesma. Minha admiração profunda e amizade sincera.

Ao **Prof. Dr. Cezar Augusto Casotti** pela disponibilização do banco de dados e material biológico dos pacientes essenciais para a elaboração e concretização desta tese, mas principalmente pelo sorriso, cortesia e receptibilidade no dia a dia na UESB e nos encontros no laboratório.

Aos membros da banca examinadora (**Ana Angélica, Sandra Mara, Débora Diniz e Cezar Casotti**) pela disponibilidade em avaliar esse trabalho.

Ao amigo e colega **Claudio Almeida**, parceiro inestimável durante esta jornada, pelo apoio, conversas e incentivo que tornou essa vivência mais agradável e significativa.

A minha família: **Pai** por sempre estar ao meu lado e me apoiar em tudo, além de ter sido nos diversos momentos de dúvidas, ansiedade e descrença aquele que me influenciou à continuar e finalizar esta jornada mesmo nas adversidades que truzei pelo caminho; **Thiago** pelas meigas palavras e pela força; **Jackeline** por ter segurado a barra em casa e pelo incentivo de sempre; e por fim, **Yan** por ter trazido alegria e esperança a nossa família. Muito obrigada por compreenderem a distância e a falta de tempo para ficarmos juntos; a **Mainha** (*in memoriam*) por ter me ensinado a aprender com as dificuldades e torná-las uma ferramenta favorável, mãe muito obrigada por sempre estar ao meu lado e por ter me ajudado a superar tantas dificuldades através de sua energia positiva. AMO VOCÊS.

À agência de fomento **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia- FAPESB** pelo apoio financeiro recebido para o desenvolvimento desta tese.

À **Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia** e ao **PPGES** pela estrutura física e recursos disponibilizados na concretização deste trabalho.

**A todos que de alguma forma contribuiu para realização deste trabalho,**

**Agradeço!**

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano.”

*Isaac Newton*

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”

*Hipócrates*

OLIVEIRA, Jamille Silva. **Ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos em idosos.** Tese [Doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-Bahia. 2021. 196p

## RESUMO

Os distúrbios cardiometabólicos compreendem uma ampla gama de alterações na homeostase dos sistemas cardiovascular e endócrino, culminando no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em idosos. Sendo assim, o aumento da expectativa de vida da população traz desafios para a manutenção da saúde e uma boa qualidade de vida. O envelhecimento está associado a modificações metabólicas que podem influenciar no aumento da obesidade abdominal, modificar os perfis lipídicos, o controle glicêmico e o controle da pressão arterial, todos fatores cardiometabólicos que estão relacionados com o fenótipo síndrome metabólica (SMet). Não obstante, fatores genéticos também se associam às mesmas modificações metabólicas e um crescente número de estudos tem relacionado à ancestralidade genética a DCNT. Assim, este estudo objetivou analisar a associação entre ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos em idosos. Inicialmente foi conduzido um levantamento bibliográfico para identificar e descrever a produção científica (2010-2021) acerca do objeto de estudo desta tese. Realizou-se ainda uma análise da estimativa das proporções de mistura interétnica por meio dos softwares STRUCTURE (estimativa individual) e Admix95 (estimativa global) a partir de 12 loci com grande diferencial de frequência alélica ( $\delta$ ) entre ancestralidade africana (AFR), ameríndia (EAS/AME) e/ou europeia (EUR) em uma amostra de 298 idosos ( $\geq 60$  anos) não institucionalizados do município de Aiquara - BA. Dados de hipertensão e diabetes autorreferidas, medidas de circunferência de cintura e da concentração sérica de triglicérides (TG) e colesterol HDL foram usados para definir os desfechos hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade central, hipertrigliceridemia e dislipidemia. A combinação destes desfechos foi usada para determinar o desfecho SMet, seguindo as recomendações da diretriz brasileira de diagnóstico da SMet. Como resultados do levantamento bibliográfico obtivemos 31 documentos científicos que apresentavam como objeto de estudo a relação entre ancestralidade genética e DCNT, sendo 14 tendo a DM, 10 a HAS e 7 tendo dislipidemias como principal desfecho. Houve diversidade nos resultados, o que pode estar relacionado à diversidade de faixas etárias estudadas e características dos locais de estudo Estados Unidos ( $n= 15$ ), seguido por Brasil ( $n= 10$ ), Colômbia ( $n= 3$ ), Brasil e Portugal ( $n=1$ ), México ( $n = 1$ ) e Costa Rica ( $n = 1$ ). Dos 31 estudos verificados, em 67,7% (21) dos estudos foi identificada associação significativa entre a ancestralidade genética e alguma DCNT. Quanto às estimativas individuais de ancestralidade genética, as contribuições médias individuais para EUR, AFR e EAS/AME na amostra aqui estudada foram de aproximadamente 67%, 19% e 14%, respectivamente. Inesperadamente observou-se uma menor contribuição AFR na amostra estudada do interior da Bahia, diferentemente das proporções maiores já descritas em cidades do próprio estado e do Brasil. No que tange a associação com SMet e seus componentes, observou-se uma proporção estatisticamente superior ( $p<0,05$ ) de ancestralidade EAS/AME entre os diabéticos, quando comparado aos idosos não diabéticos. Em conjunto os resultados indicam que 1) há um crescente número de estudos investigando a

associação entre ancestralidade genética e DCNT, com um alto percentual de estudos identificando associações significativas; 2) as estimativas de ancestralidade EUR, EAS-AME e AFR na amostra estudada evidencia as características históricas do processo de povoamento local; 3) o maior percentual de ancestralidade EAS-AME se mostrou significativamente associado ao desfecho DM na amostra estudada.

Descritores: Doenças não Transmissíveis. Síndrome Metabólica. Fatores de Risco Cardiometabólico. Marcadores Genéticos. Envelhecimento.

OLIVEIRA, Jamille Silva. **Genetic ancestry and cardiometabolic disorders in older adults**. Thesis [Doctoral]. Post Graduate Program in Nursing and Health, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-Bahia. 2021. 196p

## ABSTRACT

Cardiometabolic disorders comprise a wide range of changes in the homeostasis of the cardiovascular and endocrine systems, resulting in the development of non-communicable diseases (NCDs), which are among the main causes of morbidity and mortality, especially in the old adults. Thus, the increase in population life expectancy brings challenges to maintain health and good quality of life. Aging is associated with metabolic changes that can influence the increase in abdominal obesity, modify lipid profiles, glycemic control and blood pressure control, all cardiometabolic factors related to the metabolic syndrome (MetS) phenotype. However, genetic factors are also associated with metabolic disorders and there are a growing number of studies investigating the relationship between genetic ancestry and NCDs. Thus, this study aimed to analyze the association between genetic ancestry and cardiometabolic disorders in the old adults. Initially, a bibliographic survey was conducted to identify and describe the scientific production (2010-2021) on this theme. An analysis of the estimated proportions of interethnic admixture was also carried out using the STRUCTURE (individual estimate) and Admix95 (global estimate) software, from 12 loci with large allelic frequency differential ( $\delta$ ) between African (AFR), Amerindian (EAS/AME) and/or European (EUR) ancestry in a sample of 298 community-dwelling old adults ( $\geq 60$  years old) from Aiquara - BA. Data Self-reported hypertension and diabetes, waist circumference measurements and serum triglycerides (TG) and HDL cholesterol levels were used to define the outcomes systemic arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), central obesity, hypertriglyceridemia and dyslipidemia. The combination of these outcomes was used to determine the diagnosis of MetS, following the recommendations of the Brazilian guideline for the diagnosis of MetS. As a result of the bibliographic survey, we obtained 31 scientific documents that presented as their object of study the relationship between genetic ancestry and NCDs, 14 with DM, 10 with hypertension and 7 with dyslipidemia as the main outcome. We found a diversity in the results, which may be related to the diversity of age groups from studied populations and characteristics of the studied sites, (United States (n=15), Brazil (n=10), Colombia (n=3), Brazil e Portugal (n=1), Mexico (n=1) and Costa Rica (n=1). From the 31 studies verified, 67.7% (21) identified a significant association between genetic ancestry and some NCD. Regarding individual estimatives of genetic ancestry obtained in our study (old adults from Aiquara, BA), the individual contributions to EUR, AFR and EAS/AME were approximately 67%, 19% and 14%, respectively. Unexpectedly, a smaller AFR contribution was observed in the studied sample from the interior of Bahia, unlike the larger proportions already described other cities from the Bahia and other states from Brazil. Considering the association with MetS and its components, there was a statistically higher proportion ( $p < 0.05$ ) of EAS/AME ancestry among diabetics, when compared to non-diabetic old adults. Overall, the results indicate that 1) there is a growing number of studies investigating the association between genetic ancestry and NCDs, with a high percentage of studies identifying significant associations; 2) the estimates of EUR, EAS/AME and AFR ancestry in the studied sample seem to reflect the historical

characteristics of the local settlement process; 3) the highest percentage of EAS-AME ancestry was significantly associated with the DM among the studied old adults.

Descriptors: Noncommunicable Diseases. Metabolic Syndrome. Cardiometabolic Risk Factors. Genetic Markers. Aging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1-** Localização geográfica do município de Aiquara- BA (Território Rio das Contas).....51
- Figura 2-** Padrão de bandas observado para o marcador AT3. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1 e 4 encontram-se homozigotos para a deleção (-/-); na raia 2 homozigoto para a inserção (+/+); e nas raias 4, 5 e 6 têm-se heterozigotos (-/+). .....63
- Figura 3-** Padrão de bandas observado para o marcador APO. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 3, 7 e 8 encontram-se os homozigotos com a inserção (+/+) e nas raias 4, 5 e 6 homozigotos sem inserção (-/-).....63
- Figura 4-** Padrão de bandas observado para o marcador SB19.3. Gel de agarose 1%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 3, 5 e 7 encontram-se homozigotos para inserção (+/+), na raia 4, homozigotos para ausência da inserção (-/-), e nas raias 6 e 8 heterozigotos (-/+). .....64
- Figura 5-** Padrão de bandas observado para o marcador PV92. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 4 e 5 observam-se heterozigotos (-/+); nas raias 3 e 6 homozigotos para a ausência da inserção (-/-). .....65
- Figura 6-** Padrão de bandas observado para o marcador RB1. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 4 e 6 observam-se homozigotos para presença do sítio de restrição (-/-); nas raias 3, 7, 8 e 9 encontram-se homozigotos para ausência do sítio de restrição (+/+); e na raia 5 o heterozigoto (-/+). .....65
- Figura 7-** Padrão de bandas observado para o marcador DRD2. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Na raia 1 o *Ladder*, de 50pb, nas raias 2, 4 e 5 encontram-se homozigotos para o sítio de corte, nas raias 3 e 6, amostras não digeridas.....66
- Figura 8-** Padrão de bandas observado para o marcador CKM. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 3 e 5 encontram-se heterozigotos (-/+); nas raias 2 e 6 observam-se homozigotos para o sítio de restrição (-/-); e na raia 5, homozigoto para ausência do sítio de restrição (+/+). .....67
- Figura 9-** Padrão de bandas observado para o marcador OCA2. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1 e 4 observa-se os homozigotos para ausência do sítio de restrição (+/+); nas raias 2, 3, 5 e 6 encontram-se os heterozigotos (-/+); e nas raias 7 e 8 tem-se os homozigotos para a presença do sítio de restrição (-/-). ..68
- Figura 10-** Padrão de bandas observado para o marcador LPL. Gel de agarose 1%, corado com GelRed. Nas raias 1, 4, 5, 6 e 7 encontram-se homozigotos para ausência do sítio de restrição (+/+), na raia 2, homozigoto para a presença do sítio de restrição (-/-), e na raia 3 o heterozigoto (-/+). .....69
- Figura 11-** Padrão de bandas observado para o marcador Fy-null. Gel de poliacrilamida 12%, corado com nitrato de prata. Na raia 1 observa-se o homozigoto

para a presença de dois sítios de restrição (CC); na raia 2 encontra-se o heterozigoto (CT); e nas raias 3 e 4 têm-se os homozigotos para a ausência de um dos sítios de restrição (TT).....70

**Figura 12-** Localização dos Genes PON .....70

**Figura 13-** Padrão de bandas observado para o multiplex do gene *POM1*. Gel de poliacrilamida 12%, corado com nitrato de prata. Na raia 2 observa-se o homozigoto para M55L (TT) e heterozigoto para os Q192R (AG); nas raias 1 e 7 encontra-se o heterozigoto para M55L (AT) e homozigota para Q192R (AA); nas raias 3 e 6 tem-se o homozigoto para M55L (TT) e homozigoto para Q192R (GG); na raia 4 observa-se o homozigoto para M55L (TT) e homozigoto para Q192R (AA); na raia 5 encontra-se o duplo heterozigoto (AT-M55L e AG-Q192R) e na raia 8 tem-se o duplo homozigoto (AA-M55L e AA-Q192R).....72

## Manuscrito 1

**Figura. 1.** Fluxograma das etapas de seleção dos artigos adaptado do método PRISMA..... 106

## Manuscrito 2

**Figure 1-** Análises de ancestralidade (8 loci) para Aiquara considerando três populações pseudoparentais. Gráfico de barra gerado pelo STRUCTURE 2.3. (k: 3). ..... 132

**Figure 2-** Análise da estrutura populacional considerando três grupos pseudoparentais e a população de estudo. Gráfico de triângulo gerado pelo STRUCTURE 2.3. .... 132

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b> Parâmetros clínicos adotados para diagnóstico da Síndrome metabólica. .....	24
<b>Quadro 2-</b> Intensidade e quantidade de atividade física recomendada pela OMS. ...	33
<b>Quadro 3-</b> Evidências de associações nutricionais com o risco de DCV, elencadas pela OMS. ....	35
<b>Quadro 4-</b> Causas da obesidade. ....	38
<b>Quadro 5-</b> Principais causas primárias e secundárias de hipertrigliceridemia. ....	40
<b>Quadro 6-</b> Critérios para o diagnóstico de triglicerídeos em jejum elevados. ....	41
<b>Quadro 7-</b> Tipo de polimorfismo, enzimas de restrição, número de identificação (dbSNP) e sequência dos primers dos <i>loci</i> analisados. ....	56
<b>Quadro 8-</b> Condições de PCR para os loci analisados no presente trabalho. Quantidade em $\mu$ L suficiente para uma reação. ....	57

## LISTA DE TABELAS

### Manuscrito 1

**Table 1.** Relação entre ancestralidade genética e DCNTs (hipertensão, diabetes e dislipidemias) nos vários grupos étnico/raciais..... 107

### Manuscrito 2

**Tabela 1-** Frequências alélicas observadas na amostra de Aiquara (AIQ) e previamente descritas em populações pseudoparentais. E estimativas de ancestralidade para Aiquara..... 130

**Tabela 2-** Estimativas de ancestralidade genômica para o Brasil..... 131

### Manuscrito 3

**Tabela. 1.** Estimativas de ancestralidade genética dos idosos estratificados pelo diagnóstico de Síndrome metabólica (SMet), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrigliceridemia, dislipidemia e obesidade central..... 147

## LISTA DE ABREVEATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µL	Microlitro
AB	Atenção Básica
AF	Atividade Física
AF-BGA	ancestralidade biogeográfica africana
AFR	Africana
AIM	<i>Ancestry Informative Maker</i> (Marcador Informativo de Ancestralidade)
AIQ	Aiquara
AME	Ameríndia
APO	Apolipoprotein A
AR	Artrite Reumatoide
AT3	Antitrombina 3
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CC	Circunferência da Cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHT	Cintura Hipertrigliceridêmica
CKM	Creatine Kinase, M-type
CSAS	Sul e central asiática
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHGNA	doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
dNTP	Desoxinucleotídeo Trifosfato
DRC	Doença Renal Crônica
DRD2	Dopamine Receptor D2
EAS	<i>East Asia</i> (Leste Asiático)
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> (Grupo Europeu para Estudo da Resistência à Insulina)

eTFG	<i>Estimated glomerular filtration rate</i> (taxa de filtração glomerular estimada)
EUA	Estados Unidos da América
EUR	Europeia
FY-null	<i>Duffy antigen null</i>
GBR	British in England and Scotland
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i> (Estudos de associação do genoma completo)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	<i>C- High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de alta densidade)
HTG	Hipertrigliceridemia
HWE	<i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i> (Equilíbrio de Hardy Weinberg)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Foundation</i> (Fundação Internacional do Diabetes)
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de massa corporal
INDEL	Inserção/deleção
IPAQ	<i>International Physical Questionnaire</i> (Questionário Internacional de Atividade Física)
kb	kilobase
LC-PUFAs	ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i> (Lipoproteínas de baixa densidade)
LPL	Lipoproteína Lipase
MESH	<i>Medical Subject Headings</i> (Dicionários de Termos Médicos)
MIX	Mistura
NAA	Nativo americano
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
NHGRI-EBI	<i>National Human Genome Research Institute- European Bioinformatics Institute</i>
NTproBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
OCA2	Albinismo Oculocutâneo II
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão sanguínea diastólica
PAg	Pancreatite aguda

PAGE	<i>Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i> (Eletroforese em Géis de Poliacrilamida)
pb	pares de base
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
PCR/RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (Polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição)
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PNS	Polinésia
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Münster</i>
RB1	Retinoblastoma 1
RCV	Risco Cardiovascular
RD	Retinopatia diabética
Sb19.3	<i>Alu insertion</i> , pertence a subfamília Yb8
SMet	Síndrome Metabólica
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (Polimorfismos de Nucleotídeo Único)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Taq	<i>Thermophilus aquaticus polymerase</i> (Enzima polimerase da <i>Thermophilus aquaticus</i> )
TBE	Tampão tris base, ácido bórico e EDTA
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEMED	Tetrametilenodiamina
TFG	taxa de filtração glomerular
TG	Triglicérides
UACR	<i>Urinary albumin-creatinine ratio</i> (relação albumina-creatinina urinária)
YRI	Yoruba
δ	Diferencial de Frequência Alélica

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
2.1	GERAL .....	22
2.2	ESPECÍFICOS .....	22
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>23</b>
3.1	DA SÍNDROME METABÓLICA AO FENÓTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÊMICA: UM HISTÓRICO DA CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS.....	23
3.2	CINTURA HIPERTRIGLIREIDEMICA .....	27
3.3	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AOS DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS.....	31
3.3.1	Idade .....	31
3.3.2	Nível de atividade física .....	32
3.3.3	Padrão alimentar .....	34
3.3.4	Obesidade abdominal .....	37
3.3.5	Hipertrigliceridemia.....	39
3.4	GENÉTICA E DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS .....	41
3.4.1	Polimorfismos genéticos .....	42
3.4.2	Ancestralidade genômica .....	44
3.4.2.1	<i>Ancestralidade e outros fatores de risco cardiovascular</i> .....	46
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>49</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	49
4.2	METODOLOGIA DO MANUSCRITO DE REVISÃO.....	49
4.3	LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRA .....	50
4.4	COLETA DE DADOS.....	52
4.4.1	Definição de Síndrome Metabólica.....	53
4.4.2	Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica.....	53
4.4.3	Avaliação antropométrica e da composição corporal .....	53
4.4.4	Determinação da pressão arterial .....	54
4.4.5	Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida .....	54
4.4.6	Variáveis bioquímicas e exames laboratoriais .....	55
4.5	EXTRAÇÃO DE DNA .....	55
4.6	MARCADORES MOLECULARES .....	56
4.7	REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR).....	57
4.8	REAÇÃO DE RESTRIÇÃO (PCR-RFLP) .....	58
4.9	ANÁLISE DO PRODUTO AMPLIFICADO .....	59
4.9.1	Reagentes e Soluções para os géis de acrilamida .....	59
4.9.2	Reagentes e soluções para os géis de agarose .....	60

4.9.3	Coloração com nitrato de prata e secagem do gel.....	61
4.10	DETERMINAÇÃO DOS POLIMORFISMOS.....	62
4.10.1	AT3 (rs3138521) .....	62
4.10.2	APO (rs3138522) .....	63
4.10.3	SB19.3 (rs3138524) .....	64
4.10.4	PV92 (rs3138523) .....	64
4.10.5	RB1 (rs2252544).....	65
4.10.6	DRD2 (rs1079598) .....	66
4.10.7	CKMM (rs4884).....	66
4.10.8	OCA2 (rs1800404) .....	67
4.10.9	LPL (rs285) .....	68
4.10.10	Fy_null (rs2814778).....	69
4.10.11	PON.....	70
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	72
4.11.1	Frequências alélicas e genóticas, Equilíbrio de Hardy-Weinberg	72
4.11.2	Desequilíbrio de ligação .....	73
4.11.3	Estimativas de mistura .....	73
4.11.4	Análises de associação entre ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos .....	75
4.12	ASPECTOS ÉTICOS.....	75
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>77</b>
5.1	MANUSCRITO 1 .....	78
5.2	MANUSCRITO 2 .....	111
5.3	MANUSCRITO 3 .....	133
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>148</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>151</b>
	<b>ANEXO A- – INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>177</b>
	<b>ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>192</b>
	<b>ANEXO C- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>194</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Alterações no meio ambiente e estilo de vida, novas tecnologias, como também o envelhecimento populacional têm impactado substancialmente a saúde e o bem-estar das populações, aumentando mundialmente a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (WHO, 2021), como a diabetes, hipertensão e dislipidemia. As DCNTs corresponderam a maior parcela (73,4%- [IC 95%] 72,5-74,1) do total de mortes ao redor do mundo em 2017 (ROTH et al., 2018). De acordo com a OMS, 41 milhões de pessoas morrem a cada ano em decorrência das DCNTs mundialmente, representando 71% de todas as mortes no mundo (WHO, 2021). As principais DCNT, responsáveis por mais de 80% de todas as mortes prematuras anualmente, são as doenças cardiovasculares (17,9 milhões), cânceres (9,3 milhões), doenças respiratórias crônicas (4,1 milhões) e diabetes (1,5 milhão) (WHO, 2021).

Estimativas recentes demonstram que as DCNT afetam de modo diferente pessoas de países de renda baixa e média (WHO, 2021), visto que, em países de renda alta pessoas com baixo nível socioeconômico ou que vivem nas regiões mais pobres têm maior risco de morrer de DCNT (BENNETT et al., 2018). Esse impacto desproporcional é diretamente influenciado pela diversidade e interações gene-ambiente entre as populações ao redor do mundo. De fato, as DCNTs têm etiologia multifatorial, com destaque para a interação de múltiplos loci genéticos com os outros fatores de risco ambientais e comportamentais. Neste contexto, a existência de comunidades vulneráveis por uma maior exposição aos fatores de risco ambientais e comportamentais (e.g., hábito tabágico, padrão alimentar etc.), acesso reduzido aos serviços de saúde e às práticas de promoção à saúde e prevenção das doenças justificam o impacto de forma desigual as populações (DI CESARE et al., 2013; EZZATI et al., 2018).

De acordo com as estimativas da OMS (WHO, 2021) o impacto das DCNTs sobre o sistema de saúde dos países está aumentando mundialmente e a atribuição de fatores de risco ambientais é significativa, como as mudanças climáticas (DHIMAL; NEUPANE; LAMICHHANE DHIMAL, 2021). Dentre os fatores de risco modificáveis, destacam-se: tabagismo, uso prejudicial de álcool, dieta pouco saudável, atividade física insuficiente, sobrepeso/obesidade, aumento da pressão

arterial, glicemia e colesterolemia elevadas (WHO, 2003). Quanto às mortes atribuídas, o principal fator de risco metabólico globalmente é o aumento da pressão arterial, seguida por sobrepeso e obesidade e glicemia elevada (FOROUZANFAR et al., 2016).

Contudo, vale ressaltar que o background genético representa um importante fator de risco não modificável. Nesse sentido, as pesquisas no campo da genética têm se dedicado à identificação de genes associados a maior susceptibilidade a doenças em diferentes populações. A variabilidade genética humana foi moldada e é estruturada por sua história evolutiva. O padrão dessa estrutura populacional é formado por um processo contínuo derivado da história demográfica das populações que inclui forças como a seleção natural, preferência de companheiro social, deriva genética, fluxo gênico e mutações (LIVINGSTONE; DOBZHANSKY, 1962; CAVALLI-SFORZA et al., 1994; SERRE; PÄÄBO, 2004). Por isso, é importante investigar a história evolutiva recente das populações nos padrões atuais de suscetibilidade às doenças (MARIGORTA et al., 2011).

Nesse contexto, tem crescido o interesse na investigação da ancestralidade genética para avaliar e melhorar o entendimento acerca da relação entre os fatores genéticos relacionados à ancestralidade e fatores socioculturais que podem estar associados às DCNTs. Desse modo, a ancestralidade genética pode revelar a heterogeneidade nas contribuições genéticas ancestrais nas populações, como também permite investigar o efeito no tocante dos fatores genéticos ligados à ancestralidade nos fenótipos da doença e sua relação com os fatores socioculturais (BATAI; HOOKER; KITTLES, 2021).

A interação heterogênea entre a ancestralidade genética e as DCNTs é cada vez mais evidente o que reforça as investigações dessa relação em várias populações e grupos étnico/raciais (DOMÍNGUEZ-CRUZ et al., 2018; NORRIS et al., 2018; SOARES-SOUZA et al., 2018; BUENO et al., 2020; DURÃES et al., 2020; HANSON et al., 2020; KEATON et al., 2021). Por exemplo, indivíduos com a ancestralidade ameríndia em populações do Brasil, Chile, Colômbia, México e Peru apresentam maior risco de obesidade, independentemente do indicador antropométrico usado (razão cintura-altura e razão cintura-quadril) quando ajustados por idade, sexo, país e nível socioeconômico (RUDERMAN et al., 2019). Em relação ao diabetes mellitus (DM) tipo 2, as ancestralidades africana e nativa americana estão positivamente correlacionada, enquanto a ancestralidade europeia em

populações hispânico-latina da Colômbia e dos EUA está negativamente correlacionada (CHANDE et al., 2020). Enquanto a hipertensão está negativamente associada à ancestralidade europeia (GBR) e positivamente a ancestralidade africana (YRI) (KEATON et al., 2021). Há um crescente número de estudos que buscam investigar a associação entre a ancestralidade genética individual e/ou de uma população com doenças complexas (i.e., multifatoriais) (LEY SH, 2018; SOARES-SOUZA et al., 2018; BATAI; HOOKER; KITTLES, 2021).

Assim, a identificação das principais variáveis clínicas e genéticas associadas a maior propensão dos distúrbios cardiometabólicos em idosos poderia nortear a elaboração de programas de atendimento e acompanhamento desta população nos serviços de saúde. Sendo assim, analisar os principais fatores de risco envolvidos no aumento dos distúrbios cardiometabólicos em idosos, bem como identificar sua interação permite o desenvolvimento de metodologias eficazes para triagem, viabilizando a redução da taxa de mortalidade principalmente nessa faixa etária. De fato, um passo inicial para a prevenção das doenças é observar a interação ou influência mútua da exposição dos indivíduos a fatores ambientais e sua predisposição genética.

Além disso, em um estudo epidemiológico molecular é importante conhecer o grupo étnico ao qual a população pertence, visto que algumas doenças são mais prevalentes em determinados grupos étnicos ou em populações geográficas específicas. Desta forma, a caracterização da contribuição genética de cada grupo étnico na população pode ser útil para avaliar o risco populacional para determinadas doenças a que uma população miscigenada, como a brasileira. Em suma, a possível associação entre a ancestralidade genética com distúrbios cardiometabólicos poderia, além de identificar subgrupos da população com risco cardiovascular aumentado, pode contribuir para prevenção e tratamento, por meio de ferramentas de triagem e novo alvo terapêutico mais efetivo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Analisar a associação da ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos em idosos não institucionalizados do interior da Bahia.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura científica no contexto da interação entre a ancestralidade genética e três das principais doenças crônicas não transmissíveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemias) observadas na sociedade;
- Estimar as proporções de mistura interétnica na população idosa do interior do estado da Bahia por Marcadores Informativos de Ancestrais autossômicos
- Analisar a relação entre as proporções de mistura interétnica e o diagnóstico de Síndrome Metabólica e cada componente de seu diagnóstico (i.e., DM, Hipertensão, Hipertrigliceridemia, dislipidemia, circunferência abdominal excessiva) em uma população idosa do interior do estado da Bahia.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 DA SÍNDROME METABÓLICA AO FENÓTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÊMICA: UM HISTÓRICO DA CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS

As alterações fisiopatológicas integrantes do que hoje conhecemos como síndrome metabólica foram inicialmente identificadas pela associação entre alterações metabólicas (intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão) e a resistência à insulina. Diversas pesquisas encontraram indícios dessa relação, que foi ressaltada inicialmente por Reaven, em 1988. O referido autor propôs que este grupo de anormalidades ligadas à resistência à insulina (intolerância à glicose, alto nível de triglicérides plasmático, baixa concentração de lipoproteína de alta densidade [*High Density Lipoprotein* - HDL] e hipertensão) era identificado em indivíduos com maior risco de doenças cardiovasculares, denominando ainda este conjunto de anormalidades metabólicas como “Síndrome X” (REAVEN, 1988).

Nessa perspectiva, no período entre 1988 e 2005 surgiu uma diversidade de definições na tentativa de determinar os principais fatores de risco para DCV, contudo, diante da quantidade de parâmetros disponíveis e envolvidos, chegar a uma concordância entre as instituições proponentes é uma árdua tarefa. Dessa forma, destacam-se quatro organizações que forneceram critérios clínicos para identificar alterações metabólicas que aumentam o risco à doença cardiovascular.

O primeiro são os parâmetros da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1998 que determinaram a presença de resistência à insulina dentre outros (ALBERTI; ZIMMET, 1998). O Grupo Europeu para Estudo da Resistência à Insulina (EGIR), em 1999, sugeriu um critério simples para a resistência à insulina (> 75º percentil de insulina plasmática em jejum da população a ser estudada) (BALKAU; CHARLES, 1999). No entanto, em 2001, o III Painel de tratamento do adulto do Programa Nacional Educacional do Colesterol (NCEP ATPIII - *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*) inseriu um parâmetro clínico que suprimiu a condição de resistência à insulina, e no seu lugar estabeleceu que fosse necessária apenas a presença de três das cinco anormalidades metabólicas (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults,

2001). Em 2005, a Fundação Internacional do Diabetes (*International Diabetes Foundation* - IDF) modificou os critérios clínicos do NCEP ATPIII e destacou as categorias étnicas específicas para a circunferência da cintura, além disso, determinou a existência da medida da circunferência aumentada para predispor ao risco cardiovascular (ZIMMET; ALBERTI; RIOS, 2005).

Ao longo deste recorte temporal foi sendo estabelecido um consenso dos principais componentes da SMet que estão associados ao aumento da morbimortalidade cardiovascular, que são: excesso de peso, pressão arterial (PA) elevada, distúrbios do metabolismo dos glicídios e lipídios (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**, 2005; ZIMMET; ALBERTI; RIOS, 2005; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006) (quadro 1).

**Quadro 1-** Parâmetros clínicos adotados para diagnóstico da Síndrome metabólica.

Parâmetro clínico
Obesidade central (Circunferência de cintura)
Hipertrigliceridemia
Baixa concentração de HDL-C
Hipertensão
Hiperglicemia em jejum

Fonte: NECP-ATP-III, 2002; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005; ZIMMET; ALBERTI; RIOS, 2005; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006

Em suma, a síndrome metabólica pode ser classificada como um conjunto de doenças ou características clínicas complexas, compreendendo um cluster de fatores de risco cardiovasculares relacionados metabolicamente e marcados por influência ambiental e genética (ALBERTI; ZIMMET, 1998; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Nesse contexto, a patogênese da SMet e cada um de seus componentes são complexos e não totalmente elucidados, por isso há grande dificuldade em estabelecer uma definição de quais fatores são os principais determinantes no seu diagnóstico. Outro aspecto relevante é que, pesquisas são constantemente realizadas com o objetivo de criar novas metodologias que facilitem ou simplifiquem a triagem clínica de pacientes com risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Dentre essas, tem-se os protocolos criados a partir de grandes estudos

epidemiológicos prospectivos, como o estudo de *Framingham* realizado nos Estados Unidos da América (WILSON et al., 1998), o estudo *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) realizado na Alemanha (ASSMANN; CULLEN; SCHULTE, 2002) e o projeto *The Systematic Coronary Risk Evaluation Project* (The SCORE Project) conduzido em colaboração com vários países na Europa (CONROY et al., 2003).

No entanto, os protocolos para avaliação do risco cardiovascular foram desenvolvidos a partir de diferentes populações, o que pode interferir na aplicação deles em populações específicas com características distintas. Além disso, podem ser considerados complexos e de difícil aplicação na prática clínica pelos parâmetros utilizados, por isso novas pesquisas surgem para ajustar e simplificar o método de rastreamento. De fato, o resultado de uma dessas investigações foi a elaboração do método que utiliza apenas as medidas associadas da circunferência da cintura e triglicérides em jejum (cintura hipertrigliceridêmica - CHT).

Assim, o fenótipo CHT foi desenvolvido para identificar um subgrupo de pacientes que poderiam ser caracterizados por um conjunto menor de fatores que compõe o diagnóstico da síndrome metabólica, e conseqüentemente com risco de desenvolver doenças cardiovasculares (LEMIEUX et al., 2007). Sua utilização é ideal na prática clínica, pois diferentemente dos critérios estabelecidos anteriormente, o fenótipo CHT emprega apenas duas variáveis em seu método preditivo para o risco cardiovascular, que são os níveis elevados TG e a circunferência da cintura acima de um valor de referência. Tais parâmetros foram inicialmente aplicados no estudo de Lemieux et al. (2000) que demonstrou que a combinação destas variáveis simples poderiam ser usadas como ferramentas de triagem para a identificação de homens caracterizados por uma tríade metabólica (insulina e apolipoproteína B elevadas e partículas pequenas e densas de LDL) (LEMIEUX et al., 2000).

Após o primeiro estudo de Lemieux, sucederam diversos outros com evidências clínicas, incluindo apenas mulheres (LAMONTE et al., 2003; LEMIEUX et al., 2007) e amostras mistas (ARSENAULT et al., 2010; ANDRADE et al., 2017). Em decorrência disso, o fenótipo CHT foi se consolidando como uma forma confiável e reprodutível para rastreamento de pessoas com risco cardiovascular aumentado e estabelecido apenas pela confirmação da presença simultânea de um aumento da

circunferência da cintura combinada com elevadas concentrações de triglicérides em jejum (LEMIEUX et al., 2007).

A proposta inicial envolveu como critérios a serem utilizados: a circunferência da cintura  $\geq 90$  cm para os homens e  $\geq 88$  cm para as mulheres; e níveis séricos de triglicérides  $\geq 177$  mg/dL (2.0 mmol/L) (LEMIEUX et al., 2000; LAMONTE et al., 2003). Essa nova metodologia pode ser aplicada com facilidade na triagem clínica, por minimizar problemas de acessibilidade, custo e padronização das análises clínicas e laboratoriais (LEMIEUX et al., 2000; LEMIEUX et al., 2007). Em síntese, a CHT agilizaria o diagnóstico e permitiria um tratamento precoce e mais eficaz.

Após a primeira publicação que demonstrou a eficácia do fenótipo CHT como indicador de risco cardiovascular descomplicado e viável, várias pesquisas ao redor mundo investigaram e reproduziram em diversas populações a contribuição do fenótipo CHT na identificação de indivíduos com características da SMet ou que podem desenvolver diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) e doença arterial coronariana (DAC), além de outras alterações metabólicas (GOMEZ-HUELGAS et al., 2011; FREITAS et al., 2018; MOREJÓN-GIRALDONI et al., 2018; ZHAO et al., 2018; CHAVES et al., 2019).

Um desafio que se mostrou evidente ao longo do tempo é a definição mais adequada dos critérios de risco de acordo com a etnia, sexo e idade. Neste contexto o critério de corte para hipertrigliceridemia foi sendo modificado de 2.0 para 1.7 mg/dl (177 mg/dl para 150 mg/dl), o que aparentemente se estabeleceu como um parâmetro “universal”, seguindo as sucessivas recomendações de diversas organizações/instituições de respaldo internacional (ALBERTI et al., 2009). No que tange a medida de obesidade central a medida da circunferência de cintura está estabelecida, mas um ponto de corte “universal” parece algo utópico, dada a grande diversidade devido a características de diferentes populações e faixas etárias. Não obstante, Alberti et al. (2009), em um posicionamento conjunto das maiores organizações/entidades científicas relacionadas ao desenvolvimento de critérios diagnósticos de SMet, sugerem que o ponto de corte para circunferência de cintura seja definido de acordo com as características da população estudada, o que envolve etnia e idade.

### 3.2 CINTURA HIPERTRIGLIREIDEMICA

Cintura hipertrigliceridêmica como apresentada anteriormente é definida pela presença simultânea da circunferência da cintura aumentada combinada com elevadas concentrações de triglicerídeos em jejum (LEMIEUX et al., 2000). Fenótipo que está relacionado principalmente com o excesso de gordura visceral, o qual desencadeia uma série de alterações metabólicas. Desde a publicação do artigo de Lemieux et al. (2000) que descrevem pela primeira a cintura hipertrigliceridêmica como um indicador de alterações metabólicas um dos fatores de risco cardiovascular, muitas pesquisas em todo o mundo examinaram a contribuição deste fenótipo de rastreamento simples na identificação de indivíduos com probabilidade de apresentar características da síndrome metabólica (LINARES-REYES et al., 2014) ou relatar associações com diabetes tipo 2 (LEE; KIM, 2015; MIÑAMBRES et al., 2020) e DAC (DE OLIVERA GUATTINI et al., 2015).

Diversos estudos analisaram o fenótipo CHT em seus ensaios clínicos para verificar a real aplicabilidade dessa nova ferramenta no diagnóstico clínico. Como resultado, várias pesquisas até o momento têm sugerido que o fenótipo CHT pode ser aplicado como um indicador de risco cardiovascular alternativo à SMet na associação com doenças cardiovasculares (WANG et al., 2014; YANG et al., 2014; WESCHENFELDER et al., 2017; WANG et al., 2018). Nesse contexto, White et al. (WHITE et al., 2019) examinaram preditores clínicos ambulatoriais modificáveis de saúde vascular em crianças e adolescentes dislipidêmicos. Seus dados sugerem que o fenótipo CHT pode ser considerado um forte preditor de função vascular prejudicada, já que a maioria dos marcadores lipídicos do sangue pode não ser suficiente para prever o dano vascular em crianças e adolescentes com fatores de risco cardiovascular.

Outras pesquisas verificaram a utilidade do fenótipo na identificação de alterações metabólicas em diversos grupos populacionais (OLIVEIRA et al., 2014; LEE; NAM; KIM, 2016; SILVA, L. et al., 2020), assim como para identificar risco cardiometabólico (KELISHADI et al., 2016; MOREJÓN-GIRALDONI et al., 2018). Dentre as anormalidades metabólicas tem-se a hiperuricemia, também relacionada à CHT, assim o fenótipo CHT pode ser considerado um marcador para identificar indivíduos com alto risco de hiperuricemia (CHEN et al., 2017). Nesse sentido,

Zaragoza-García et al. (2019) examinaram a associação do fenótipo CHT com a hiperuricemia e SMet na artrite reumatoide em uma amostra populacional mexicana adulta. Seus resultados mostram uma estreita relação entre hiperuricemia, CHT e SMet, por isso sugerem que CHT possa ser considerado um marcador na avaliação metabólica e de risco cardiovascular em pacientes com artrite reumatoide.

Além disso, estudos sugerem que o fenótipo CHT pode ser usado para identificar as características da gordura visceral (DE OLIVEIRA, C. C. et al., 2014), excesso de peso (ANDRADE et al., 2017) e prática de atividade física fraca (FAGUNDES et al., 2018). Como o trabalho de Fernández-García et al. (2020) que analisaram os fatores de risco associados ao fenótipo CHT e avaliaram o estilo de vida de idosos com sobrepeso ou obesidade e mostraram que a prevalência elevada (quase 40%) de CHT entre os pacientes estava intimamente associada ao sedentarismo, que é um importante fator de risco no desenvolvimento de patologias metabólicas relacionadas com a obesidade.

A relação entre o fenótipo CHT e as disfunções hepáticas e renais foi amplamente relatada em estudos transversais. Assim, como no trabalho de YU et al. (2018) em que a CHT foi associada a disfunções hepáticas e renais tanto na população chinesa quanto na australiana. Contudo, o fenótipo CHT tem o potencial como uma ferramenta de triagem para identificar indivíduos com alto risco de insuficiência renal, particularmente na população australiana. Ademais, na maioria das pesquisas o fenótipo está associado a um maior risco de doença renal crônica (DRC) (HUANG et al., 2015; RAMEZANKHANI et al., 2017). Como apresentado pelos resultados de Zeng et al. (2016) que demonstraram uma forte associação entre CHT e DRC em uma população idosa chinesa.

Ainda sobre a relação da CHT com a função renal, o estudo de Qiu et al. (2020) revela uma associação entre o fenótipo CHT e um risco aumentado de diminuição da gravidade da taxa de filtração glomerular estimada (*estimated glomerular filtration rate*- eTFG) na população adulta chinesa. Além disso, CHT foi significativamente associada com a progressão do declínio da função renal, exceto para eTFG severamente diminuído. Enquanto isso, Su et al. (2020) examinaram a associação entre o fenótipo CHT e o aumento do relação albumina-creatinina urinária (*urinary albumin-creatinine ratio*- UACR) elevada e observaram que a CHT exibiu uma associação significativa com o aumento do risco de UACR em chineses adultos.

A CHT está intimamente relacionada com o metabolismo da glicose já que a obesidade abdominal e a hipertrigliceridemia são fatores de risco independentes para o metabolismo anormal da glicose (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORAN, 2014; XUE et al., 2016). Assim, estudos transversais e prospectivos têm demonstrado a associação e o valor preditivo do fenótipo CHT na incidência de DM2 (LEE; KIM, 2015; JANGHORBANI; AMINI, 2016; MIÑAMBRES et al., 2020). Outro estudo investigou a relação entre o fenótipo e a nefropatia diabética precoce no DM2 e encontrou uma correlação significativa entre eles (MA et al., 2017). Além disso, a CHT também pode ser relacionada a uma maior prevalência de pré-diabetes (DÍAZ-SANTANA et al., 2016). Por exemplo, Zhao et al. (2018) investigaram a associação entre o fenótipo CHT e o pré-diabetes em adultos chineses e sugeriram que o fenótipo pode ser um indicador de risco útil para o diagnóstico precoce de indivíduos com tolerância à glicose diminuída em ambos os sexos. Enquanto isso, mulheres com o fenótipo possuíam uma razão de chances aumentada na combinação de tolerância à glicose diminuída e glicose de jejum prejudicada.

No diabetes, pesquisas demonstram que a deficiência de vitamina D está relacionada ao risco de fenótipo de CHT. Nesse contexto, Ma et al. (2019) exploraram a relação entre o fenótipo CHT e o status da vitamina D no diabetes tipo 2 e mostraram que o risco do fenótipo CHT aumentou com o declínio do estado nutricional da vitamina D nos pacientes adultos com DM2. Dados semelhantes foram observados em crianças, o estudo de Milagres et al. (2020) sugeriu que a insuficiência/deficiência de vitamina D está associada à maior prevalência desse fenótipo em crianças, independentemente da presença de outros fatores de risco cardiometabólico.

Na presença de hipertrigliceridemia há um risco aumentado de pancreatite aguda (PAg). Assim, Ding et al. (2019) avaliaram o efeito do fenótipo CHT sobre a gravidade da pancreatite aguda e mostraram que, à medida que a PAg aumentou em gravidade, a proporção do fenótipo também aumentou significativamente. Além disso, os pacientes com PAg e fenótipo CHT, apresentaram maior risco de falência orgânica. Por isso, esses autores sugerem que o fenótipo CHT pode ser usado como indicador simples para a identificação precoce de pacientes de alto risco de pancreatite aguda grave.

Além de todas as associações mencionadas do fenótipo com as alterações metabólicas e patologias relacionadas, atualmente as pesquisas estão investigando

outras interações. Uma delas é o fenótipo CHT como um marcador relacionado à hiperuricemia, assim como na pesquisa de Zaragoza-García et al. (2019), indicaram que a existência de CHT está associada à presença de hiperuricemia e SMet em pacientes com artrite reumatoide (AR) do sul do México. Esses autores sugeriram ainda que o fenótipo pode ser considerado um marcador na avaliação metabólica e risco cardiovascular em pacientes com AR.

Outra abordagem inclui a adiponectina, fator envolvido no metabolismo da gordura, que pode estar relacionado com a síndrome metabólica, principalmente o fenótipo CHT e o câncer de mama (LIU; REAVEN, 2013; GUO et al., 2015). Nessa perspectiva, o estudo de Xiang et al. (2020) investigou a associação do câncer de mama e a SMet, bem como a influência da adiponectina nessa associação. Seus dados demonstraram que uma grande CC está fortemente associada ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Além disso, mostram que níveis baixos de adiponectina podem ser um mecanismo que explica a associação entre o fenótipo CHT e o risco de câncer de mama. Assim, sugerem que o fenótipo CHT pode ser considerado um forte preditor de câncer de mama.

Há ainda a relação da CHT com o estilo de vida, como a associação com o uso de cannabis, uma vez que cannabis pode ter um impacto negativo no sistema cardiovascular, porém os dados dessa relação são inconclusivos até o momento (JOUANJUS; LAPEYRE-MESTRE; MICALLEF, 2014; GHOSH; NADERI, 2019; PAGE et al., 2020). Contudo, os dados de Ngueta (2020) sugerem que o uso atual, mas não anterior, de cannabis está associado a uma probabilidade baixa significativa de CHT nos indivíduos que usam de quatro ou mais vezes por semana em comparação com aqueles que nunca usaram.

Em se tratando do Brasil as pesquisas atuais investigam o fenótipo CHT quanto a sua prevalência: em adolescentes (PEREIRA et al., 2015); entre os adultos usuários da atenção primária à saúde (BRAZ et al., 2017); em idosos (FAGUNDES et al., 2018); em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (SILVA, C. A. D. et al., 2020). E quanto a sua associação com: distúrbios metabólicos e gordura visceral em adultos (DE OLIVEIRA, C. C. et al., 2014); outros fatores de risco em pacientes dislipidêmicos (OLIVEIRA et al., 2014); perfil glicídico e lipídico em pacientes adultos com diagnóstico recente de infarto (DE OLIVERA GUATTINI et al., 2015); consumo de gorduras e fibras entre adultos e idosos (ANDRADE et al., 2017);

fatores de risco em adultos e idosos (FREITAS et al., 2018); insuficiência/deficiência de vitamina D em crianças pré-púbere (MILAGRES et al., 2020).

Outro aspecto relevante é que a identificação do fenótipo CHT nas populações já investigadas pode ser explicada, em parte, pelos hábitos alimentares e de vida (RASHIDBEYGI et al., 2018; CHAVES et al., 2019; FERNÁNDEZ-GARCÍA et al., 2020), etnia (POLLEX et al., 2006; LARIFLA et al., 2016) e composição genética (WANG et al., 2017).

### 3.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AOS DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS

#### 3.3.1 Idade

Conforme os indivíduos envelhecem as doenças crônicas não transmissíveis se tornam as principais causas de morbidade, incapacidade e mortalidade em todas as regiões do mundo (WHO, 2015). De fato, 41 milhões de pessoas morrem a cada ano pelas DCNT, correspondendo a 71% de todas as mortes no mundo, além disso, 15 milhões de pessoas morrem de uma DCNT entre 30 e 69 anos todo ano (WHO, 2021). Enquanto isso, de acordo com os últimos dados disponíveis no Brasil, em 2019 as DCNTs corresponderam a 41,8% do total de óbitos na faixa etária de 30 a 69 anos (BRASIL, 2021). Já na Bahia até 10 de novembro de 2020, representaram 50,1% (1.243) do total das mortes ocorridas na mesma faixa etária, levando em consideração a pandemia da COVID-19 e a relação dessa infecção com as DCNTs (NUNES et al., 2021).

É conveniente destacar que são doenças persistentes por grandes períodos com seu desenvolvimento normalmente lento. Os grupos principais de doenças que fazem parte das DCNTs são: doenças cardiovasculares (ataques cardíacos e derrames), câncer, doenças respiratórias crônicas (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma) e diabetes (WHO, 2021). Destaca-se dentre elas as DCV que são as principais causas de mortes no mundo, como observado em 2016 no qual 17,9

milhões de pessoas morreram de DCV, o que representou 31% de todas as mortes globais (WHO, 2017).

De acordo com as projeções da OMS o número de pessoas com 60 anos ou mais foi superior ao de crianças com menos de cinco anos, em 2020. Outro dado relevante traz que no período de 2015 e 2050, a proporção da população mundial nessa faixa etária dobrará de 12% para 22% (WHO, 2021). Diante disso, essas estimativas reforçam a importância de pesquisas que investigam os fatores de risco cardiovasculares nesse grupo populacional, uma vez que o envelhecimento, mesmo sendo um processo natural, é resultado do acúmulo de danos moleculares e celulares sofridos no decorrer da vida (WHO, 2021). Por conseguinte, o envelhecimento está associado a modificações metabólicas que podem influenciar no aumento da obesidade abdominal, modificar os perfis lipídicos e outros fatores cardiometabólicos. Além disso, essas alterações metabólicas agravam-se pela inatividade física e por hábitos alimentares pouco saudáveis adquiridos ao longo da vida, conseqüentemente há um aumento da prevalência de CHT com a idade, chegando a quase 30% nas pessoas de 60 a 69 anos (GOMEZ-HUELGAS et al., 2011). Por isso, ter uma dieta equilibrada e praticar atividade física são fundamentais para um estilo de vida saudável e são as bases essenciais para a prevenção e o tratamento de doenças cardiovasculares.

### 3.3.2 Nível de atividade física

Para a OMS atividade física (AF) é "qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos, com o conseqüente consumo de energia". Dentre as atividades consideradas pela definição acima há as realizadas durante o trabalho, brincar e viajar, tarefas domésticas e atividades recreativas (WHO, 2018). A prática regular de AF traz benefícios para a saúde e tem papel relevante na prevenção e tratamento de morbidade relacionada ao envelhecimento e as DCNTs, como as doenças cardiovasculares (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012; WHO, 2018). Conseqüentemente, a intensidade e frequência da atividade ideal são específicas para cada faixa etária (quadro 2).

**Quadro 2-** Intensidade e quantidade de atividade física recomendada pela OMS.

<b>Atividade física</b>	<b>5 a 17 anos</b>	<b>18 a 64 anos</b>	<b>65 anos ou mais</b>
Moderada	60 min/dia	150 min/semana	150 min/semana
Vigorosa ou intensa	ou 60 min/dia	75 min/semana	75 min/semana
Moderada ou equivalente	-	300 min/semana	300 min/semana
Fortalecimento muscular	Ao menos 3 vezes/semana	2 ou mais dias/semana	2 ou mais dias/semana
Melhorar o equilíbrio e prevenir quedas	-	-	Ao menos 3 dias/semana

Fonte: WHO (WHO, 2010; 2018).

Um número crescente de estudos tem considerado a AF como um fator na redução de riscos e mortes por doenças cardiovasculares (LEAR et al., 2017; HIDALGO-SANTAMARIA et al., 2018; O'DONOVAN et al., 2018; CLARÁ et al., 2020). Nesse sentido, a prática de AF assim como seu aumento é uma ferramenta simples e de baixo custo que pode ser aplicada para diminuir as DCV e mortes. Dentre seus efeitos positivos no sistema vascular tem-se: redução da PA, colesterol total, TG e LDL-C; assim como melhora nos níveis séricos de colesterol e HDL-C; há ainda influência no controle glicêmico e nas respostas fisiológicas por aumento da demanda metabólica (ABETE et al., 2011).

A obesidade abdominal é uma das alterações metabólicas que a AF está intimamente relacionada. Por isso, essa interação entre os hábitos de vida sedentários e o nível de atividade física com gordura abdominal em afro-americanos e caucasianos com idades entre 42–59 anos foi investigada por Whitaker et al. (2017). Os achados do trabalho anterior sugerem que o comportamento sedentário (assistir televisão) e atividade física têm associações distintas e independentes com os padrões de deposição de tecido adiposo abdominal (WHITAKER et al., 2017). Outra pesquisa analisou como o volume total de AF e a realocação de tempo gasto em várias intensidades de AF medidas objetivamente estão associados à distribuição de gordura abdominal e geral em um estudo populacional de adultos *Inuit* na Groenlândia. Seus dados demonstraram que o gasto energético total foi negativamente relacionado ao IMC, CC, gordura visceral e gordura subcutânea para homens e mulheres. Além disso, reforçou que a prática de AF vigorosa está relacionada a um menor acúmulo de gordura subcutânea e visceral e também que transferir o tempo sedentário para AF de intensidade moderada pode contribuir com

a redução da obesidade abdominal em nível populacional (DAHL-PETERSEN et al., 2017).

No Brasil, o trabalho de Silva et al. (2020) analisou o nível de atividade física e a prevalência de fatores de risco cardiometabólico em 1527 usuários da atenção básica (AB) de saúde em Fortaleza- CE. Seus resultados mostram que uma alta prevalência de usuários da AB (63,1% dos homens e 50,7% dos idosos) não cumprem as recomendações mínimas de AF para saúde. Assim como, a prevalência dos fatores de risco cardiometabólico foi maior em indivíduos de meia-idade e idosos. Enquanto isso, a capacidade da AF na modulação do risco cardiovascular foi avaliada por Cichocki et al. (2017) e seus dados demonstram que os indivíduos que praticam AF regular de moderada a intensa podem ter um efeito positivo sobre o escore de *Framingham*. Observaram também que a prática de atividades leves como única AF não têm influência positiva no risco de DCV.

Pitanga et al. (2018) identificaram uma associação inversa entre atividade física no tempo livre com os escores de *Framingham*: doença coronariana (colesterol); doença coronariana (lipoproteína de baixa densidade - LDL-C); doença cardiovascular (colesterol); doença cardiovascular (índice de massa corpórea - IMC); e equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica. Além disso, mostrou que há um efeito dose-resposta nessa associação descrita acima, principalmente em homens. E a pesquisa de Cassiano et al. (2020) verificou os efeitos de exercícios físicos sobre o risco cardiovascular em idosos hipertensos. Seus achados sugerem que o esquema composto por exercícios funcionais em circuito e caminhada, com intensidade moderada e duração de 12 semanas, pode reduzir o risco cardiovascular por até 10 anos. No que diz respeito ao fenótipo CHT, a pesquisa de Andrade et al. (2017) demonstrou que a AF de intensidade fraca foi associada à maior prevalência desse fenótipo.

### 3.3.3 Padrão alimentar

A avaliação do padrão alimentar reflete um panorama mais amplo do consumo de alimentos e nutrientes, pois considera o consumo combinado ao invés de observar nutrientes ou alimentos individuais (HU, 2002). Dessa forma, o padrão alimentar pode ser determinado como a quantidade, diversidade ou mistura de

alimentos e bebidas diferentes em uma dieta como também a frequência com que são consumidos normalmente (SÁNCHEZ-VILLEGAS; MARTÍNEZ-LAPISCINA, 2018). Além disso, esse padrão alimentar analisa as consequências do acúmulo e interação entre os elementos da dieta para representar a complexidade da dieta humana, por isso retrata as preferências alimentares reais (AGNOLI; POUNIS; KROGH, 2019). Em vista disso, a análise dos padrões alimentares pode ser efetiva quando a finalidade de uma pesquisa é investigar a diversidade de componentes alimentares implicados no desenvolvimento de uma doença (HU, 2002).

Nesse sentido, essa dieta padrão pode ser considerada como um fator relevante na avaliação de risco cardiovascular (quadro 3), já que a má qualidade nutricional pode levar ao desenvolvimento de alterações metabólicas (SALAZAR LUGO et al., 2016). Assim, uma dieta saudável é uma das bases para o controle do excesso de peso e obesidade (ANS, 2017), sendo uma das formas de prevenção e controle das DCV, pois há uma forte relação entre hábitos alimentares e doenças cardiometabólicas (MICHA et al., 2017).

**Quadro 3-** Evidências de associações nutricionais com o risco de DCV, elencadas pela OMS.

Redução do risco	Aumento do risco
Consumo de frutas e vegetais	Ácidos mirístico e palmítico
Peixes e óleos de peixe (ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA))	Ácidos graxos trans
Alimentos ricos em ácido linoléico e potássio	Ingestão elevada de sódio
Ingestão de álcool de baixa a moderada	Ingestão elevada de álcool
Ingestão de flavonóides	Gorduras ricas em ácido láurico
Consumo de produtos de soja	Suplementos de b-caroteno
Ácido alfa-linolênico, ácido oleico	Colesterol da dieta
Polissacarídeos sem amido, cereais integrais, nozes (sem sal)	Café fervido não filtrado
Folato, esteróis vegetais e estanois	

Fonte: OMS (2003).

Contudo, vale ressaltar que ao longo das gerações e facilidades da vida moderna o padrão alimentar populacional sofreu alterações, principalmente, no

consumo de alimentos processados, a rápida urbanização e mudanças no estilo de vida (WHO, 2019). Como demonstrado pelo relatório da *World Heart Federation* (Federação Mundial do Coração), o qual traz as principais modificações observadas no padrão mundial de consumo alimentar: 1) preferência por carboidratos e grãos refinados e açúcares adicionais; 2) ampliação da ingestão de óleos vegetais e redução de gorduras animais; 3) aumento do consumo de carne; 4) crescente uso de alimentos e bebidas embalados; 5) diminuição do consumo de frutas e vegetais (ANAND et al., 2015).

A pesquisa de De Mestral et al. (2020) investigou na população adulta suíça a associação entre as barreiras para uma alimentação saudável e o comportamento alimentar. Seus dados revelaram que as barreiras relacionadas ao preço e à disponibilidade foram associadas à maior adesão às orientações dietéticas, enquanto as barreiras relacionadas ao sabor, tempo, hábitos diários e falta de força de vontade foram associadas à menor adesão. Por isso, atualmente é tão complexo manter uma alimentação saudável e fazer uma reeducação alimentar.

Com base nas recomendações da OMS (WHO, 2019) e Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), como também de evidências científicas atuais (TOH; KOH; KIM, 2019), uma dieta saudável deve incluir a ingestão de grãos integrais, frutas e vegetais, legumes, nozes, peixes, aves, leite e óleo vegetal. Além disso, nessa alimentação saudável é preciso reduzir o consumo de grãos refinados, açúcares adicionados, gorduras trans e carnes vermelhas e processadas (ANAND et al., 2015). Esse padrão alimentar ajuda a proteger contra as DCNT (WHO, 2019) e pode reduzir o risco de DCV em cerca de um terço (ANAND et al., 2015).. Nesse contexto, o aumento do consumo de frutas e verduras para mais de três porções diárias melhora os fatores de risco de DCV, especificamente os triglicerídeos, quando associado a outras mudanças dietéticas saudáveis (TOH; KOH; KIM, 2019).

Por outro lado, uma má alimentação, por exemplo, uma rica em gordura tem sido associada ao desenvolvimento de doenças, como as DCV (DE SOUZA et al., 2015). Ademais, o trabalho de Mouodi et al. (2019) mostrou que a maioria dos adultos iranianos (40-60 anos) consumiam diariamente mais carboidratos e proteínas do que a ingestão alimentar de referência (*Dietary Reference Intakes, The National Academies, The Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, EUA*) para adultos e apresentavam de um a quatro fatores de risco fisiológico para doença cardiovascular (MOUODI et al., 2019). Assim, como uma ingestão maior de sódio na

dieta está associada a uma pressão arterial mais elevada (GRILLO et al., 2019). A meta-análise de Huang et al.(2020) mostrou que os efeitos da redução do consumo de sódio foram perceptíveis em níveis iniciais de pressão arterial mais elevados, idades mais avançadas e entre populações não brancas, mas quase todos os grupos populacionais examinados alcançaram uma redução na pressão arterial. Como observado, a dieta pode ter influência negativa ou positiva na saúde, dessa forma, a análise do padrão alimentar pode identificar comportamentos de risco associados à dieta. Essa identificação permitiria o desenvolvimento de ações para diminuir a progressão ou reverter o processo das doenças.

Assim, um número crescente de estudos tem examinado a associação entre os padrões dietéticos e os fatores de risco de DCV (ANAND et al., 2015; DE SOUZA et al., 2015; FAZELI MOGHADAM et al., 2017; MOUODI et al., 2019; NAJAFI et al., 2020). Como o trabalho de Najafi et al. (2020) que investigou a obesidade, PA, parâmetros glicêmicos, perfil lipídico e biomarcadores inflamatórios para proporcionar um melhor entendimento da relação entre os principais padrões alimentares e fatores de risco de DCV em adultos iranianos. Seus achados demonstraram que a adesão a um padrão alimentar saudável pode proteger contra baixos níveis de HDL-C, enquanto dietas mistas e do tipo ocidental podem contribuir para altos níveis séricos de TG.

Quanto à influência nutricional no desenvolvimento do fenótipo CHT, a pesquisa de Andrade et al.(2017), não encontrou associação entre o consumo de gorduras e a CHT, mesmo após ajuste pelas variáveis socioeconômicas e de saúde. Seus dados também não revelaram associação do fenótipo com o consumo de fibras. Ademais, o estudo de Lévesque et al. (2017) sugere que um estilo de vida sedentário e uma má qualidade nutricional também têm um papel fundamental no desenvolvimento da obesidade abdominal.

#### 3.3.4 Obesidade abdominal

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, resultado da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais (ABESO, 2016). Nesse contexto, diretrizes internacionais têm elencado algumas das causas da obesidade, como apresentado no quadro 4.

**Quadro 4-** Causas da obesidade.

<b>Causas primárias</b>		
Causas genéticas	Distúrbios monogênicos	Mutação do receptor de melanocortina-4
		Deficiência de leptina
		Deficiência de proopiomelanocortina
Causas genéticas	Síndromes	Prader-Willi
		Bardet-Biedl
		Cohen
		Alström
		Froehlich
<b>Causas secundárias</b>		
	Neurológica	Lesão cerebral
		Tumor cerebral
		Consequências da irradiação craniana
		Obesidade hipotalâmica
		Hipotireoidismo
	Endócrina	Síndrome de Cushing
		Deficiência de hormônio do crescimento
		Pseudo-hipoparatiroidismo
	Psicológica	Depressão
		Distúrbios alimentares
	Droga induzida	Antidepressivos tricíclicos
		Contraceptivos orais
		Antipsicóticos
		Anticonvulsivantes
		Glucocorticóides
		Sulfonilureias
		Glitazonas
		Bloqueadores beta

Fonte: Apovian et al. (2015).

A obesidade é caracterizada pelo aumento de gordura no corpo, com consequente ganho de peso, esse acúmulo pode variar com a idade, sexo, origem genética ou cultura (Obesity, 2019). Além disso, esse excesso de tecido adiposo

pode ser correlacionado com o risco aumentado de morbidade por doença da vesícula biliar, problemas respiratórios, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, alguns tipos de câncer, dislipidemia, diabetes do tipo 2, hipertensão, acidente vascular cerebral e doença cardiovascular (JENSEN et al., 2014). Outro aspecto relevante é que a obesidade abdominal, identificada pelo excesso de gordura no abdômen e definida pela medida da circunferência da cintura ( $\geq 90$  cm para homens e  $\geq 88$  cm para mulheres), também aumenta o risco de desenvolver diabetes, hipertensão e síndrome metabólica (Obesity, Abdominal, 2010; DE OLIVEIRA, A. et al., 2014).

Em decorrência dessa associação, a circunferência da cintura é utilizada como um indicador para determinar a obesidade abdominal (JANSSEN; KATZMARZYK; ROSS, 2004; BRENNER et al., 2010), bem como, para prever o risco relacionado às DCV (POULIOT et al., 1994; LEBLANC et al., 2018). Nessa perspectiva, o excesso de peso pode ser considerado um fator preditivo para doenças coronarianas entre os indivíduos com o CHT (ARSENAULT et al., 2010; ANDRADE et al., 2017). Ademais, a CC nos idosos, bem como em pré-idosos (53-59 anos) pode sofrer modificações por alterações no peso corporal, na ingestão de fibras e atividade física, assim como na presença de doenças crônicas (YUNITA; SARTIKA, 2019). Outro ponto a considerar, são as particularidades estabelecidas pelas diferenças biológicas nas características ligadas à obesidade que emergem em diferentes populações ou grupos étnico/raciais e que podem ser esclarecidas pela perspectiva das pesquisas de mistura genética (FERNÁNDEZ et al., 2013).

### 3.3.5 Hipertrigliceridemia

A hipertrigliceridemia (HTG) é estabelecida pelo aumento da concentração de triglicérido (ou triacilglicerol) (TG) plasmático em jejum, acima do percentil 95° para idade e sexo (HODIS et al., 1999; HEGELE, 2001). As principais fontes de triglicéridos plasmáticos são exógenas (gordura da dieta) e transportadas em quilomícrons, e endógenas (fígado) e transportadas em partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (YUAN; AL-SHALI; HEGELE, 2007). Em síntese, a HTG é resultado do acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático devido à diminuição da hidrólise dos TG pela LPL ou do aumento da

síntese de VLDL. Esse aumento dos níveis de triglicerídeos é fator de risco independente para a DCV, em particular a DAC (THOMPSON; GAU, 2009).

Nesse sentido, a HTG considerada um perfil clínico simples sinaliza a presença de gordura visceral excessiva associada ao aumento da CC. Além disso, a concentração de TG plasmático pode ser alterada por alterações do peso corporal e nutricionais (consumo de carboidratos e gorduras) (FALUDI et al., 2017). A hipertrigliceridemia pode ser dividida em causa primária ou secundária (quadro 5).

**Quadro 5-** Principais causas primárias e secundárias de hipertrigliceridemia.

<b>Primárias</b>	<b>Secundárias</b>
Hipertrigliceridemia familiar	Diabetes não controlado
Disbetalipoproteinemia familiar	Ingestão excessiva de álcool
Hiperlipidemia combinada familiar	Doenças endócrinas
Quilomicronemia familiar e distúrbios relacionados	Doença renal
Deficiência de ApoC-II	Doença hepática
Produção aumentada de ApoC-III	Doenças autoimunes
Deficiência da lipase lipoproteica	Gestação
Doença do armazenamento de éster de colesterol	Obesidade
Suscetibilidade genética primária	Síndrome nefrótica e insuficiência renal
Síndrome metabólica	
Diabetes tipo 2 tratado	
	Medicamentos (estrogênio, tamoxifeno, glicocorticoides, inibidores de protease etc.)

Fonte: Berglund et al. (2012) e Faludi et al. (2017).

A hipertrigliceridemia é uma característica com causas complexas e sua classificação é diversa, assim, diferentes diretrizes e recomendações apresentam definições relativamente distintas de diferentes categorias de TG em jejum (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; CHAPMAN et al., 2011; BERGLUND et al., 2012; HEGELE et al., 2014; CATAPANO et al., 2016). Além disso, as diferentes diretrizes recomendam vários valores para sua classificação como hipertrigliceridemia "leve", "moderada" e "grave" como apresentada no quadro 6.

**Quadro 6-** Critérios para o diagnóstico de triglicerídeos em jejum elevados.

Instituição	Categorias	Níveis
NCEP ATPIII 2002	Triglicerídeos normais	< 150 mg/dL
	Triglicerídeos aumentados	150-199 mg/dL
	Triglicerídeos elevados	200-499 mg/dL
	Triglicerídeos muito elevados	> 500 mg/dL
Sociedade de endocrinologia Americana 2012	Triglicerídeos normais	< 150 mg/dL
	Hipertrigliceridemia leve	150-199 mg/dL
	Hipertrigliceridemia moderada	200-999 mg/dL
	Hipertrigliceridemia severa	1000-1999 mg/dL
Sociedade Europeia de Cardiologia 2011/2016	Hipertrigliceridemia muito severa	> 2000 mg/dL
	Triglicerídeos normais	< 150 mg/dL
	Hipertrigliceridemia leve a Moderada	150 - 880 mg/dL
Sociedade Brasileira de Cardiologia 2017	Hipertrigliceridemia severa	> 880 mg/dL
	Desejável	< 150 mg/dL
	Limítrofe	150-199 mg/dL
	Alto	200-499 mg/dL
American College of Cardiology/American Heart Association 2018	Muito alto	> 500 mg/dL
	Triglicerídeos normais	< 175 mg/dL
	Hipertrigliceridemia moderada	175 - 499 mg/dL
	Hipertrigliceridemia severa	≥ 500 mg/dL

Fonte: Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; CHAPMAN et al., 2011; BERGLUND et al., 2012; HEGELE et al., 2014; CATAPANO et al., 2016.

### 3.4 GENÉTICA E DISTÚRBIOS CARDIOMETABÓLICOS

Os distúrbios cardiometabólicos, como a SMet, podem ser consideradas condições multifatoriais, em decorrência da complexa rede de interações entre fatores de risco genéticos e ambientais. Assim, além do fator ambiental, o genético é importante para o entendimento das interações entre todos os componentes de risco cardiovascular. Ademais, é muito provável que exista uma influência genética no desenvolvimento da SMet, uma vez que se tem observado a contribuição genética nos níveis de pressão arterial, desenvolvimento de DM2, obesidade e dislipidemias.

Neste contexto, vários locos gênicos estão envolvidos na expressão dos elementos do metabolismo energético, o que torna complexo determinar a influência das interações gene-ambiente, gene-nutrição e gene-gene de cada um dos componentes de risco cardiometabólico (TURECK, 2015) implicados na SMet.

### 3.4.1 Polimorfismos genéticos

Pequenas variações na sequência de DNA causadas por mutações pontuais do tipo substituição, denominadas Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP), representam a classe de marcadores mais comum no genoma humano, correspondendo a cerca de 90% das diferenças de sequência (COLLISN; BROOKS; CHAKRAVARTI, 1998; HARAKSINGH; SNYDER, 2013), tendo em vista a existência de aproximadamente um nucleotídeo diferente a cada 1200 nucleotídeos entre dois cromossomos homólogos. Logo, há três milhões de diferenças de uma base e cerca de 10.0000 aminoácidos diferentes entre duas pessoas (MICKLOS; FREYER; CROTTY, 2005). Exatamente por essas características os SNPs são amplamente estudados e aplicados em investigações que visam entender as interações entre o genótipo e o fenótipo.

Um dos principais objetivos de pesquisas com SNPs é compreender a variação fenotípica humana influenciada pelo background genético da população, o que é especialmente importante quando se trata de fenótipos associados a doenças complexas (PALMER; SCHUTTE; HUISMAN, 2009; ABU-AMERO et al., 2011). De fato, o background genético pode explicar parte do aumento do risco cardiovascular (PEREIRA et al., 2014), o que se justifica pelo envolvimento de diversos genes com o controle de diferentes vias metabólicas. Assim, os mecanismos determinados por alelos gênicos incluem processos inflamatórios, atividade das plaquetas, atividade neuro-hormonal (sistema renina-angiotensina), metabolismo de lipídeos e estresse oxidativo (RYWIK et al., 2011). Diversos estudos levaram à identificação de muitos marcadores genéticos de risco/proteção cardiovascular em diferentes populações do mundo, entre eles temos os genes *PPARG* (ROCHA et al., 2015), *IL6* (TEIXEIRA et al., 2015; BARATI et al., 2019), *IL10* (MAINTINGUER NORDE et al., 2017), *ALOX5AP* (YANG et al., 2016), *loci 9p 21.3* (MENDONÇA et al., 2011)), *PON1* (RIOS et al., 2007; SCHERRER et al., 2015).

Uma ferramenta útil para entender toda a diversidade genômica e sua influência é o sequenciamento do genoma inteiro (*Whole-genome Sequencing* - WGS) que dentre sua utilização pode ser aplicado para aperfeiçoar a detecção de novos genes (LI et al., 2018), na identificação de alelos raros em genes de doenças conhecidas (KARCZEWSKI et al., 2020), como também descobrir sequências genômicas ausentes no genoma humano de referência disponíveis em bancos de dados (SHERMAN et al., 2019). Como, por exemplo, a pesquisa de Naslavsky et al. (2020) que sequenciou genomas brasileiros com o objetivo de fornecer sequência genômica de referência para populações miscigenadas ainda pouco representadas nos bancos genéticos, segundo os autores esse é o primeiro WGS de alta cobertura de uma coorte censitária latino-americana composta por 1.171 idosos brasileiros.

A elaboração dos estudos de associação do genoma completo (*Genome Wide Association Studies* - GWAS) permite identificar SNPs e informações de haplótipo detalhados associados a determinadas características ou doenças (YANG et al., 2016). Dentre outras aplicações, o método do GWAS pode ser utilizado para identificar a associação de novos SNPs e traços/características da DCV. Nesse contexto, pelo banco de dados do catálogo online de GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>) organizado pelo *National Human Genome Research Institute* - NHGRI-EBI é possível relacionar até o presente momento (2021) uma grande variedade de genes, aproximadamente 331 SNPs, com o fenótipo/traço para doenças cardiovasculares e seus fatores de risco (BURDETT et al., 2016). Enquanto isso, para a hipertrigliceridemia há 35 SNPs associados e para a circunferência da cintura um total de 444 SNPs dos quais podem estar envolvidos no fenótipo CHT, é importante destacar que essas quantidades de SNPs não são fixas, ou seja, mais genes podem ser incluídos à lista ao longo dos próximos anos.

Dentre os genes incluídos nas associações anteriores tem-se *LPL* que é relatado em 499 associações e a 52 traços/características (ex. síndrome metabólica); *PON1* a 25 associações e sete características (ex. atividade de paraoxonase no risco cardiovascular); *PON2* a quatro associações e três características (ex. diabetes mellitus tipo II); e *IL1B* a oito associações e cinco características (ex. massa corporal magra). Importante constar ainda que diversos trabalhos investigam a prevalência do fenótipo CHT em populações de alto risco (WANG et al., 2018), sua associação com DM2 (FERNÁNDEZ-MIRÓ et al., 2017) e as influências genéticas ou epigenéticas de cada variável (LARIFLA et al., 2016;

WANG et al., 2017). Destaca-se o estudo de Mamtani et al. (2016) que analisou a base genética e epigenética do fenótipo CHT em mexicanos americanos com alto risco de obesidade e DM2. Suas análises de associação em todo o epigenoma e em todo o genoma revelaram que a CHT pode ser mediada por fatores epigenéticos e afetada pelo ambiente. Ademais, seus dados demonstram que três locais de CpG nos genes *CPT1A* (cg00574958 e cg17058475) e *ABCG1* (cg06500161) foram significativamente e independentemente associados ao fenótipo CHT.

Além disso, outros estudos sugerem que o papel dos fatores de risco cardiovascular pode variar em função do grupo étnico, ou seja, em uma população um determinado *lócus* pode conferir "proteção" e em outra estar envolvido, direta ou indiretamente, no desenvolvimento da doença (SAAD et al., 1991; BAHRAMI et al., 2008; WALKER et al., 2012; JOSEPH et al., 2016). Nesse sentido, o mapeamento de mistura/mapeamento fino do IMC em brasileiros identificou uma variante regulatória (rs114066381) associada à África Ocidental com um forte efeito específico na massa corporal e nos índices de massa gorda da mulher. Adicionalmente, demonstrou que as populações miscigenadas podem ser uma fonte de alelos gênicos ligados a fenótipos relevantes que ainda não foram catalogados (SCLIAR et al., 2021). Assim, no contexto do background genético como fator de risco para doenças cardiovasculares, os marcadores informativos de ancestralidade (*Ancestry Informative Markers* - AIMs) têm sido propostos na investigação de associações entre a composição genética individual e/ou de uma população com fenótipos relacionados a risco cardiovascular e outras condições clínicas (SOARES-SOUZA et al., 2018).

### 3.4.2 Ancestralidade genômica

A abordagem de mistura ou ancestralidade genética pode ser indicada tanto como uma ferramenta clínica que pode fornecer informações úteis sobre a dimensão em que a ancestralidade genética influencia uma doença ou fator de risco. Como também, fornecer insights sobre a compreensão dos processos de migração e colonização (GIOLO et al., 2012; MANTA et al., 2013). Isso porque as populações miscigenadas resultam do cruzamento de duas ou mais populações ancestrais e conseqüentemente seu genoma será formado por diferentes fragmentos herdados

dos ancestrais (SUAREZ-PAJES et al., 2021). Assim, os cruzamentos entre grupos humanos de populações ancestrais diferentes, ao longo das gerações, favoreceram o desenvolvimento de haplótipos específicos para esses grupos populacionais, em consequência do desequilíbrio de ligação. Assim sendo, alguns marcadores genéticos baseados nesses haplótipos são característicos de populações específicas (MICKLOS; FREYER; CROTTY, 2005) e exatamente por isso podem fornecer informações sobre sua história demográfica, como também ser utilizados na identificação desses grupos em pesquisas que buscam conhecer a influência da ancestralidade genética em uma amostra populacional.

Um dos marcadores utilizados com esse objetivo são os AIMS que apresentam grande diferença de frequência alélica populacional ( $\delta \geq 30\%$ ) definidas geográfica e/ou etnicamente (BONILLA et al., 2004). Esse diferencial de frequência ( $\delta$ ) pode ser entre populações europeias, africanas, ameríndias e asiáticas (FITZPATRICK, 2012), por isso considerado ideal para alocar amostras individuais em seus grupos étnico-ancestrais correspondentes (LINS et al., 2010; HALDER et al., 2012). Nesse sentido, discriminar grupos étnicos dentro de uma população é, portanto, uma forma eficiente de estimar a mistura étnica de um indivíduo e assim gerar estimativas mais precisas das proporções ancestrais de uma população miscigenada (PARRA et al., 1998; SHRIVER et al., 2003; TOH; KOH; KIM, 2019). Os AIMS podem pertencer a qualquer classe molecular, como inserções/deleções, inserções *Alu* e SNPs todos com taxas de mutação diferentes e, portanto, com valores informativos diferentes.

Considerando a heterogeneidade étnica de uma população, como a população baiana, é interessante a utilização de marcadores genéticos para caracterização da ancestralidade genética. Para isso, podem-se analisar as amostras populacionais miscigenadas utilizando os AIMS. Assim, os AIMS são úteis para controlar a estratificação populacional ou podem ser usados para o controle genético em populações geneticamente mistas (mosaico genético) por causa do seu processo de miscigenação. Isso porque é fundamental identificar a estrutura genética de determinada população já que muitas doenças apresentam manifestações variáveis em diferentes grupos étnicos (ERDEI et al., 2011; HALDER et al., 2012).

Nesse sentido, um número crescente de estudos tem considerado o papel dos SNPs e sua associação com o desenvolvimento de alterações fisiopatológicas

em diversas populações (DE FARIA et al., 2017; MAINTINGUER NORDE et al., 2017; BARATI et al., 2019; FONSECA et al., 2020). Assim, a diversidade e grande quantidade de dados produzidos nessas investigações podem ser utilizadas na prática clínica para desenvolver e/ou validar estratégias de prevenção ou tratamentos individualizados em cada grupo populacional. Tal método é viabilizado pela medicina personalizada, modelo médico que integra a caracterização dos fenótipos (ambiente, imagens médicas, estilo de vida, etc.) e genótipos (perfis moleculares) dos pacientes para adequar as estratégias preventivas e terapêuticas corretas e individualizadas (NIMMESGERN; BENEDIKTSSON; NORSTEDT, 2017).

É cada vez mais evidente a complexa relação entre os *loci* e as alterações cardiometabólicas o que reforça as exaustivas investigações dessa relação em várias populações e grupos populacionais (MENDOZA-CAAMAL et al., 2020). No que tange às Américas, caracterizadas pela mistura de composição genômica herdada de ancestrais europeus, africanos e indígenas (SOARES-SOUZA et al., 2018), estudos prévios já reportaram associação entre ancestralidade Ameríndia e Africana com desfechos clínicos cardiometabólicos (LINS et al., 2010; RUIZ-NARVÁEZ et al., 2010; HALDER et al., 2012). Contudo, é imprescindível que essas investigações sejam realizadas em grupos populacionais de risco, como idosos, em populações ainda pouco analisadas ou que não possuam dados suficientes para a elucidação das associações já identificadas em outras populações.

#### 3.4.2.1 Ancestralidade e outros fatores de risco cardiovascular

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é representada pela elevação persistente da pressão arterial (PA) e identificada por níveis pressóricos, PA sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou PA diastólica  $\geq 90$  mmHg (BARROSO et al., 2021). Constata-se que HAS é uma doença multifatorial resultante de fatores ambientais, genéticos, de gênero e étnicos e que afeta  $\leq 1$  bilhão ( $92,57 \times 10^7$ ) de adultos em todo o mundo (ROTH et al., 2018). Quanto ao fator genético a PA é um traço altamente hereditário, com estimativas de herdabilidade ( $h^2$ ) de 6 a 68% em diferentes populações (FERMINO et al., 2009; DE CHAVES et al., 2010). Essa heterogeneidade na contribuição genética para a diferenciação de  $h^2$  é influenciada pelas diferenças na estrutura genética e frequências de alelos comuns e raros em diferentes grupos

étnicos/populações (MORRIS, 2011; CORAM et al., 2015). O trabalho de Kolifarhood et al. (2019) observou que a herdabilidade mais alta foi identificada nos europeus e mexicanos americanos e  $h^2$  mais baixa no Oriente Médio, asiáticos, africanos, latinos, hispânicos e índios americanos.

Pesquisas nas últimas décadas relatam diferenças étnico/raciais consideráveis na apresentação clínica da hipertensão em diversas populações (WANG et al., 2006; CARSON et al., 2011; HOWARD et al., 2018). Com isso, análises utilizando a ancestralidade genética podem revelar, ao menos em parte, a relação complexa entre os fatores genéticos relacionados à ancestralidade ou fatores socioculturais associados às desigualdades de saúde (BATAI; HOOKER; KITTLES, 2021).

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de transtornos metabólicos que compreende principalmente tipo 1, tipo 2 e gestacional caracterizado por hiperglicemia e intolerância à glicose (**Diabetes in America**, 2018; GENUTH; PALMER; NATHAN 2018). DM é uma doença com etiologia multifatorial, resultado de uma combinação complexa de fatores ambientais, comportamentais, metabólicos e genéticos (FLOREZ; UDLER; HANSON, 2018). A contribuição estimada de fatores genéticos com base em estudos de gêmeos e famílias para o risco de diabetes tipo 1 é de aproximadamente 50% (BARNETT et al., 1981) e de 25% a 72% para o diabetes tipo 2 (BARNETT et al., 1981; NEWMAN et al., 1987; KAPRIO et al., 1992; POULSEN et al., 1999; MEIGS et al., 2003).

A predisposição genética pode variar entre as populações e parte dessa heterogeneidade pode ser devido à sua história genética divergente e pressões de seleção desiguais em regiões geográficas específicas (FLOREZ; UDLER; HANSON, 2018). Outros fatores que também influenciam a predisposição do DM em grupos étnico/raciais diferentes são as diferenças na prevalência de obesidade, fatores de risco comportamentais e nível socioeconômico (LEY SH, 2018).

As dislipidemias fazem parte dos fatores de risco cardiovasculares por atuar na formação e desenvolvimento da aterosclerose, assim associam-se ao risco de doenças cardiovasculares (SARWAR et al., 2007), as DCNTs responsáveis por mais mortes prematuras anualmente globalmente (WHO, 2021). A dislipidemia é um quadro clínico determinado pelo desequilíbrio de lipídios, perfis alterados de lipídios séricos que incluem níveis elevados de colesterol total- CT, triglicerídeos - TG e colesterol de lipoproteína de baixa densidade - LDL-C, como também concentrações

baixas de colesterol de alta densidade - HDL-C (FALUDI et al., 2017; PAPPAN; REHMAN, 2021). Sabe-se que as características fenotípicas desta condição são determinadas por fatores ambientais como dieta e estilo de vida, assim como por fatores genéticos. Evidências moleculares demonstram que os níveis de lipídios séricos, incluindo LDL-C, HDL-C e TG são altamente hereditários, estima-se que mais de 50% da variação interindividual total nos lipídios séricos pode ser explicada pela variação genética (KATHIRESAN et al., 2007).

De fato, a ancestralidade genética pode influenciar na etiologia de doenças relacionadas ao perfil lipídico, conforme demonstrado na associação de ancestral africano com níveis de triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL em afro-americanos (DEO et al., 2009), ou uma associação inversa em indivíduos com ancestralidade europeia (BASU et al., 2009).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de abordagem quantitativa de caráter descritivo e corte transversal, pois busca compreender, caracterizar e interpretar prováveis relações sobre o tema em estudo, como também fundamentar hipóteses que permitam orientar estudos futuros. Dessa forma, na perspectiva quantitativa são aplicadas análises estatísticas (percentagem, média, desvio padrão, coeficiente de correlação, etc.) para investigar e classificar relações entre variáveis (PRODANOV; DE FREITAS, 2013). Por outro lado, as pesquisas descritivas apoiam-se no registro, análise, ordenação e descrição de fenômenos observados. Sua proposta é usar técnicas padronizadas para identificar as características, frequência e possíveis relações de determinados fatos de uma população ou fenômeno estudado (SOUSA; DRIESSNACK; MENDES, 2007; PRODANOV; DE FREITAS, 2013).

### 4.2 METODOLOGIA DO MANUSCRITO DE REVISÃO

O manuscrito, revisão de literatura, seguiu as etapas: 1) formulação do problema; 2) coleta de dados; 3) avaliação dos dados; 4) análise dos dados e 5) interpretação e apresentação dos resultados (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; HOPIA; LATVALA; LIIMATAINEN, 2016).

O levantamento online de artigos e a coleta de dados ocorreram no mês de agosto de 2021. A busca foi realizada na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) a partir do portal PubMed. Três conjuntos diferentes de termos de pesquisa, limitados aos presentes no título, resumo ou palavras-chaves de artigos em inglês, espanhol e português, foram usados nas buscas:

- ("dyslipidemia" OR "high total cholesterol" OR "triglyceride levels" OR "levels lipid" OR "either low levels of high-density lipoprotein cholesterol") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation");

- ("hypertension" OR "elevated blood pressure") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation");
- ("diabetes mellitus" OR "type 1 diabetes" OR "type 2 diabetes") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation").

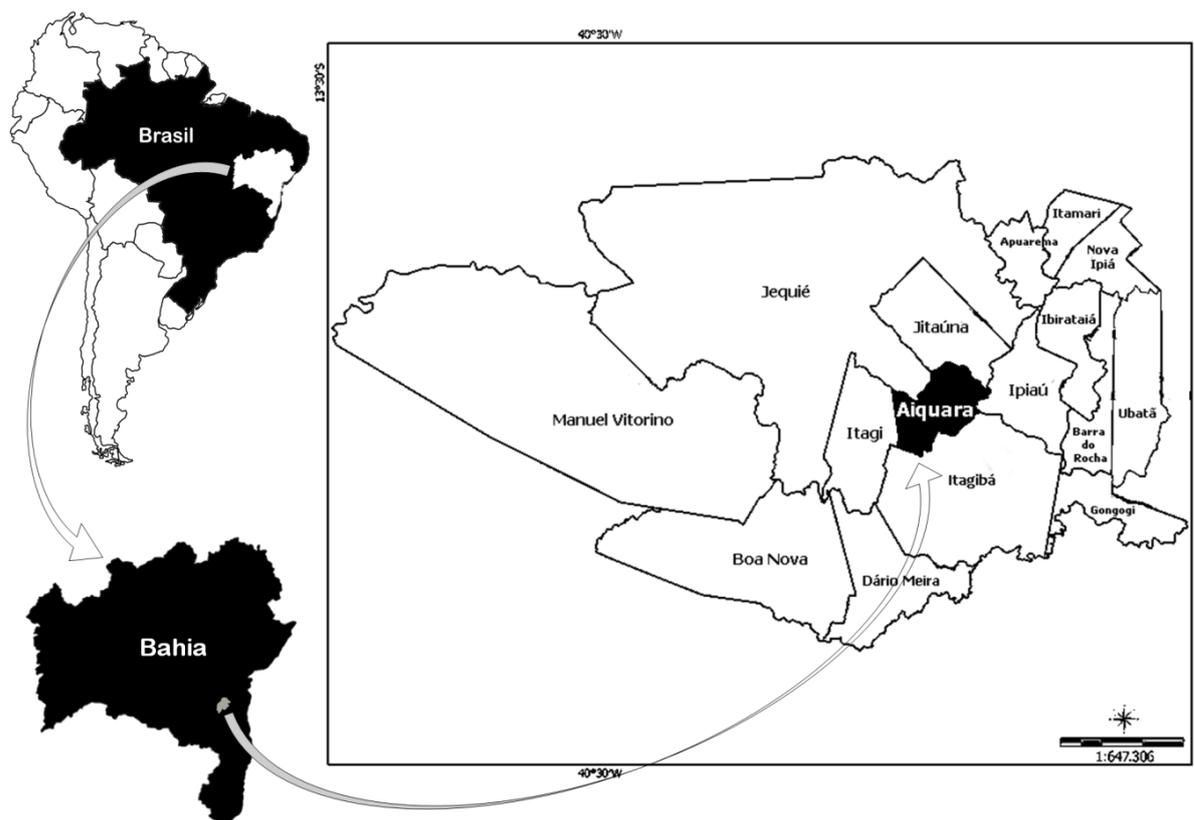
Foram incluídos artigos com a proposta de comparar dois ou mais grupos ancestrais diferentes em grupos populacionais apresentando casos de hipertensão, diabetes e dislipidemia por meio de AIMS e publicados entre 2010 a 2021. Apenas estudos originais que verificaram a relação da ancestralidade genética e as três DCNT ou fatores de risco associados foram selecionados. Não foram incluídos documentos do tipo: editoriais, resenhas, comentários, teses, dissertações, revisões, relatos de casos, séries de casos, com sujeitos não humanos. Além disso, foram excluídos os estudos que avaliaram nas associações apenas a etnia/raça autodeclarada, cor da pele ou métodos de identificação apenas visual. Os trabalhos identificados em mais de uma busca foram considerados apenas uma vez.

O processo de análise de dados foi realizado nos artigos incluídos e suas informações compiladas e inseridas em planilha para registrar os dados relevantes para a revisão. Esta listagem teve por objetivo organizar, agrupar e facilitar a análise e a interpretação dos resultados e a apresentação desta revisão. Os dados extraídos dos trabalhos e avaliados foram: referência, categoria, metodologia (amostra), resultados e conclusão. A síntese desses dados ocorreu de forma descritiva a fim de agrupar as informações produzidas a respeito do tema da presente revisão.

#### 4.3 LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRA

O município de Aiquara está localizado a 14° 7' 19" de Latitude Sul e 39° 53' 3" de Longitude Oeste, na mesorregião Centro Sul Baiano (microrregião de Jequié), a 36.9 km de Jequié e a 196 km (distância em linha reta) ou 402 km de Salvador (Município de Aiquara, 2020) (Figura 1). Sua área total é de 167,877 km<sup>2</sup> com densidade demográfica de 28,82 habitantes por km<sup>2</sup>. A população de acordo com o último censo é de 4.602 habitantes, sendo composta por 2.680 indivíduos da zona urbana, e destes, 618 indivíduos encontram-se na faixa etária de 60 anos ou mais (IBGE, 2010).

A amostra do presente estudo foi constituída por idosos, de acordo com a Lei nº 8.842/94 (Política Nacional do Idoso), que consentiram em participar do projeto “**Saúde e estilo de vida de idosos**”. A triagem ocorreu inicialmente em 2013 a partir do censo da população idosa realizado por visitas a todos os domicílios urbanos e baseado no cadastro de idosos da Estratégia de Saúde da Família da secretaria de saúde do município.



**Figura 1-** Localização geográfica do município de Aiquara- BA (Território Rio das Contas).

Fonte: Adaptado de Secretaria de desenvolvimento Territorial (Desenvolvimento Territorial- elaborado por CGMA, mai/2015) e Google Imagens.

Ao longo do processo de triagem alguns idosos foram excluídos por: não aceitar participar da pesquisa, apresentar déficit cognitivo, não consentir a realização dos exames sanguíneos, ausência de dados nos questionários, acamados, com problemas auditivos, comprometimento de suas amostras de sangue e/ou DNA ou quantidades insuficientes para realização dos procedimentos.

Assim, foram incluídos idosos com idade de 60 anos ou mais, de ambos os sexos, não institucionalizados e residentes no perímetro urbano do município de Aiquara. É conveniente destacar que a quantidade de participantes variou nas análises, sendo 298 para as análises de ancestralidade genética e 161 para as análises de relação entre as proporções de mistura interétnica e o diagnóstico de

Síndrome Metabólica e cada componente de seu diagnóstico. Isso porque, algumas informações dos participantes estavam ausentes no banco de dados.

#### 4.4 COLETA DE DADOS

A coleta foi realizada em dois momentos, 2015 e 2018 entre janeiro a março e dividida em três etapas em ambos: 1) aplicação de questionários - coletados dados sobre o estilo de vida, condições de saúde, sociodemográficos, nutricionais, etc.; 2) avaliação antropométrica e clínica e 3) coleta de material biológico. A primeira fase foi realizada por entrevistadores treinados em visitas domiciliares e constituída pela exposição e esclarecimentos sobre o estudo, como também pela aplicação do instrumento de coleta padronizado (Anexo A). Os questionários foram organizados em blocos de perguntas com informações sociodemográficas, condições de saúde, hábitos de vida e saúde mental. Durante as explicações e orientações foi informado que o provável participante deveria participar das etapas subsequentes da pesquisa e que seria essencial seu comparecimento às dependências de um posto de saúde gentilmente cedido pela prefeitura de Aiquara. Os indivíduos que concordaram com o exposto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B) e foram agendados para avaliação antropométrica e clínica e coleta dos dados biológicos.

Enquanto isso, as fases seguintes da pesquisa ocorreram nas dependências do posto de saúde em sala pré-determinada. Assim, o participante teria que se apresentar na data marcada em jejum de 12 horas para coleta de sangue por profissional qualificado. O sangue periférico de cada indivíduo foi coletado por uma única punção venosa utilizando-se sistema a vácuo, tubos *Vacutainer* com e sem EDTA (anticoagulante). Os tubos de coleta foram apropriadamente identificados e mantidos em caixa térmica até seu transporte até a cidade de Jequié para realização dos exames bioquímicos e hematológicos. Um tubo com EDTA e aproximadamente 5 ml de sangue foi encaminhado para UESB para as análises genéticas. Adicionalmente, a avaliação antropométrica e a aferição da pressão arterial de repouso foram realizadas por outros profissionais habilitados (enfermeiro, fisioterapeuta e professores de educação física).

#### 4.4.1 Definição de Síndrome Metabólica

Os critérios para SMet propostos pelo NCEP-ATP III foram usados visando identificar os idosos com e sem SMet. Estes consideram o diagnóstico de SMet quando pelo menos três das cinco características listadas estão presentes: circunferência abdominal elevada (homens > 102 cm, mulheres > 88 cm); hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg / dL), colesterol HDL (homens < 40mg / dL, mulheres < 50mg / dL), hipertensão (diagnóstico prévio ou pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg) e glicemia em jejum  $\geq 110$  mg / dL ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus.

#### 4.4.2 Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo CHT foi definido com: circunferência da cintura  $\geq 92.2$  cm para homens e  $\geq 88.2$  cm para mulheres e nível de triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL para ambos os sexos. O valor de corte para circunferência da cintura foi definido a partir dos pontos de corte propostos por Roriz et al. (2011), que identificou estes valores associados à gordura visceral em idosos. O valor de corte da trigliceridemia foi estabelecido seguindo as recomendações de Alberti et al. (2009). Os indivíduos que apresentaram as duas medidas aumentadas simultaneamente foram considerados do grupo que apresenta o fenótipo CHT, e os demais foram incluídos no grupo sem esse fenótipo.

#### 4.4.3 Avaliação antropométrica e da composição corporal

As medidas foram realizadas por fisioterapeutas e professores de educação física, treinados seguindo padronização intra e interavaliadores visando minimizar erros na técnica de mensuração. Os dados antropométricos foram produzidos pela mensuração da estatura (metros) com estadiômetro. O posicionamento foi feito com os membros inferiores paralelos, pés descalços, braços livres ao lado do corpo, com calcanhares, panturrilhas, nádegas, costas e parte superior da cabeça encostados na parede, com o olhar direcionado para a frente (cabeça no plano de Frankfurt)

tocando a superfície vertical do estadiômetro (PETROSKI, 1999). A medida da massa corporal foi realizada com uso da balança digital, com os indivíduos em posição ortostática, descalço, braços estendidos ao corpo, face direcionada para frente e com o mínimo de roupa possível (PETROSKI, 1999). E medida das dobras cutâneas com adipômetro. O Índice de Massa Corporal foi calculado com o peso (kg) dividido pela estatura (metros) ao quadrado, sendo classificado em eutrófico e distrófico (baixo peso, sobrepeso e obesidade I, II e III) (WHO, 2000). A circunferência da cintura (cm) foi medida com o participante em pé por fita métrica, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

#### 4.4.4 Determinação da pressão arterial

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram verificadas por meio de método oscilométrico, com aparelho digital HEM 742 (Omron®) certificado para tal (CHRISTOFARO et al., 2009) e seguindo as recomendações de diretriz nacional (**VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**, 2010). Para classificar HAS utilizou-se um arranjo de três variáveis (HAS autorreferida, uso de fármaco anti-hipertensivo e PA aferida por método oscilométrico). Para fins de análise os idosos foram categorizados em hipertensos e não hipertensos, sendo considerados hipertensos os idosos que se autodeclararem hipertensos e os que apresentarem pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg. Adicionalmente, foi verificado o uso de fármacos anti-hipertensivos para a inclusão no grupo de idosos hipertensos, conforme proposto por Alberti et al. (2009).

#### 4.4.5 Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida

Por meio de questionário, foram obtidas as variáveis: sexo, idade (60 ou mais), situação conjugal (casado, união estável, solteiro, divorciado/separado e viúvo), escolaridade (nunca foi à escola, lê e escreve o nome, fundamental I, fundamental II, Ensino médio e Superior), cor da pele (branca, amarela, parda, indígena e preta), consumo de alimentos, tabagismo e consumo de bebida alcoólica,

etc. O nível de atividade física foi examinado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Questionnaire- IPAQ*) ( $\geq 150$  min. Suficientemente ativo; e  $< 150$  min. Insuficientemente ativo) (MATSUDO et al., 2001).

#### 4.4.6 Variáveis bioquímicas e exames laboratoriais

A coleta e análise sanguínea foram realizadas por profissionais especializados com utilização de materiais descartáveis, com agendamento prévio, sendo os idosos orientados a realizar jejum de 08 a 12 horas. As amostras de sangue foram transportadas e preservadas em recipiente térmico, garantindo a sua estabilidade desde a coleta até a realização do exame. Ao final da coleta, as amostras de sangue foram encaminhadas para análise laboratorial. A partir do tubo com ativador de coágulo (sem EDTA) foi obtido o soro para determinação das dosagens bioquímicas: colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia de jejum. A análise bioquímica foi processada por profissionais do Laboratório Central Municipal de Vitória da Conquista (LACEM), por reações enzimáticas colorimétricas e dosada no Analisador Automatizado Beckman Coulter® AU 680 pelo método de espectrofotometria.

#### 4.5 EXTRAÇÃO DE DNA

O DNA genômico foi isolado a partir de 200  $\mu\text{L}$  da camada leuco-plaquetária obtida após a centrifugação do sangue armazenado em tubo com EDTA. Para a extração utilizou-se o *QIAamp Blood DNA Mini Kit* (Qiagen, Hilden, Alemanha) segundo instruções do fabricante. O microtubo contendo DNA foi armazenado em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$ , para análises moleculares posteriores, no Laboratório de Biologia e Genética Humana da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, campus Jequié.

#### 4.6 MARCADORES MOLECULARES

Para a identificação da ancestralidade genômica foram selecionados *loci* (quadro 7), de acordo com seus diferenciais de frequência alélica ( $\delta$ ) entre as populações parentais (Africana, Ameríndia e Europeia). Para identificação desses marcadores moleculares foi realizada a técnica de PCR e PCR/RFLP nas amostras de DNA previamente isoladas e armazenadas no Laboratório de Genética Humana-UESB.

Para a definição dos genótipos, foi denominado de alelo \*1 (ex., FY\*1) o fragmento correspondente à banda de maior peso molecular observada no gel de poliacrilamida ou agarose, devido à presença de uma inserção (*AT3-I/D*, *Sb19.3*, *APO* e *PV92*) ou à ausência de um sítio de restrição (*FY-null*, *RB1*, *LPL Pvu II*, *OCA2*, *IL1B*, *PON1-55*, *PON2-192*, *CKMM* e *DRD2*) (quadro 7).

**Quadro 7-** Tipo de polimorfismo, enzimas de restrição, número de identificação (dbSNP) e sequência dos primers dos *loci* analisados.

Lócus	Tipo	Enzima	dbSNP <sup>a</sup>	Sequência primers (5'-3')
<i>FY-null</i>	SNP	<i>StyI</i>	rs2814778	AGGCTTGTGCAGGCAGTG GGCATAGGGATAAGGGACT
<i>DRD2</i>	SNP	<i>BclI</i>	rs1079598	CACCAGCAGCCCTGCCTATC TCTGGAGGCCCTGTTTCTT
<i>LPL</i>	SNP	<i>PvuII</i>	rs285	AGGCTTCACTCATCCGTGCCTCC TTATGCTGCTTTAGACTCTTGTC
<i>RB1</i>	SNP	<i>BamHI</i>	rs2252544	CAGGACAGCGGCCCGGAG CTGCAGACGCTCCGCCGT
<i>CKM</i>	SNP	<i>TaqI</i>	rs4884	GCAGGCGCCTACTTCTGG AGTCATGGTGGAAATGGAG
<i>PV92</i>	Inserção <i>Alu</i>	–	rs3138523	AACTGGGAAAATTTGAAGAGAAAGT TGAGTTCTCAACTCCTGTGTGTTAG
<i>Sb19.3</i>	Inserção <i>Alu</i>	–	rs3138524	TCTAGCCCCAGATTTATGGTAACTG AAGCACAATTGGTTATTTTCTGAC
<i>APO</i>	Inserção <i>Alu</i>	–	rs3138522	AAGTGCTGTAGGCCATTTAGATTAG AGTCTTCGATGACAGCGTATACAGA
<i>AT3-I/D</i>	INDEL (76pb)	–	rs3138521	CCACAGGTGTAACATTGTGT GAGATAGTGTGATCTGAGGC

Lócus	Tipo	Enzima	dbSNP <sup>a</sup>	Sequência <i>primers</i> (5'-3')
<b>OCA2</b>	SNP	<i>HaeIII</i>	rs1800404	GCGGTAATTTCTGTGCTTC CAGTGCTGCAAGGGAACC
<b>PON1</b>	SNP	<i>Hinf I</i>	rs854560	GAGTGATGTATAGCCCCAGTTTC AGTCCATTAGGCAGTATCTCCG
<b>PON1</b>	SNP	<i>Hinf I</i>	rs662	TTGAATGATATTGTTGCTGTGGGACC TGAG CGACCACGCTAAACCCAAATACATCT CCCAGAA

a - Número de sequência de referência do banco de dados do Centro Nacional de Informação Biotecnológica (dbSNP / NCBI).

#### 4.7 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Os ensaios da PCR foram realizados em um volume total de 12,5µL para as inserções e 15µL para os SNPs. Todos os reagentes (Água, Tampão, dNTP – solução trabalho, *primers* – solução trabalho, MgCl<sub>2</sub> e a *Taq* DNA polimerase), com exceção do DNA, foram misturados em quantidade específica para cada lócus em um único tubo (mistura de reação) para garantir a homogeneidade das reações (ver quadro 8).

**Quadro 8-** Condições de PCR para os loci analisados no presente trabalho. Quantidade em µL suficiente para uma reação.

Lócus	Água	Tampão	DMSO	MgCl	dNTP	<i>Primers</i>	<i>Taq</i>
<i>Sb19.3, APO, PV92 e AT3</i>	5,6	2,5	-	0,75	0,125	1,5	0,025
<i>IL1B, LPL, DRD2, Fy-null, CKMM, OCA2, PON1-55 e PON1-192</i>	7,25	3	-	0,9	0,15	1,8	0,03
<i>RB 1</i>	5,12	2,5	2,5	0,9	0,15	1,8	0,03

Após a preparação do MIX da PCR e distribuição no microtubo de 0,2 mL na cabine de trabalho livre de contaminação, o material foi encaminhado para bancada isolada e limpa. Nesse momento foram pipetados 2 µL do DNA dos pacientes em cada microtubo. Para cada análise foi usado controle negativo contendo água no

lugar do DNA genômico. Em seguida, adicionamos os tubos no termociclador com programa correspondente a cada locus. Ao término da reação de PCR o produto foi armazenado em geladeira (4°C) até a realização da eletroforese para confirmação da amplificação

#### 4.8 REAÇÃO DE RESTRIÇÃO (PCR-RFLP)

Para a detecção dos SNPs analisados no presente estudo (*LPL*, *OCA2*, *CKM*, *DRD2*, *Fy-null*, *PON1-55*, *PON2-192* e *RB1*) foi utilizada a técnica da PCR-RFLP. Esta consiste basicamente de um ensaio onde o produto da PCR é posteriormente submetido à ação de endonuclease de restrição. Os *primers* utilizados na PCR flanqueiam a região do gene que contém, ou não, o sítio de restrição específico da enzima utilizada na reação de restrição para todos os loci. O indivíduo pode ser homocigoto para a presença do sítio de restrição da enzima (genótipo 02/02), heterocigoto (genótipo 01/02), ou homocigoto para a ausência do sítio de restrição (genótipo 01/01).

A reação de restrição foi realizada em microtubos de 500µL para cada amostra, ambas as séries contendo 5 µL do produto amplificado. O controle de reação foi o DNA amplificado de um indivíduo ao qual foi submetido somente água e o tampão comercial específico da enzima. O controle de leitura é o DNA amplificado de um indivíduo de genótipo conhecido.

Em microtubos de 1,5mL foi preparada a mistura de reação, onde o volume de cada componente utilizado foi multiplicado pelo número de amostras utilizadas na reação. A mistura de reação foi constituída por 0,3 ou 0,2 µL (3U) da enzima de restrição (10U/µL), 1,0 µL do tampão de reação (específico para cada enzima) e 5,7 µL de água deionizada autoclavada. O tampão de reação continha as condições de pH e salinidade ótimas para a atividade da enzima de restrição, sendo estas condições específicas para cada enzima.

Aplicou-se 7 µL da mistura de Reação em cada microtubo com o auxílio de uma micropipeta e ponteiros estéreis. Estes foram então levados a um banho Maria ou ao Termociclador, à temperatura de atividade específica para a enzima de restrição utilizada (geralmente 37°C), por um período de 1 a 3 horas.

Após este período os tubos foram retirados do banho Maria e realizou-se um choque térmico para inativação da enzima com água e gelo. Os tubos foram conservados em geladeira, sendo os fragmentos resultantes da reação de Restrição submetidos à eletroforese para detecção da presença ou ausência do sítio de restrição investigado.

#### 4.9 ANÁLISE DO PRODUTO AMPLIFICADO

Os produtos amplificados para os marcadores de inserção *Alu* (*Sb19.3*, *APO* e *PV92*), inserção deleção (*AT3*) e os SNPs (*DRD2*, *CKMM*, *OCA2*, *LPL* e *RB1*) foram separados em gel de agarose a 2 e 3%. Os outros SNPs (*Fy-null*, *PON1* e *PON2*) oriundos das reações de restrição foram separados por eletroforese em géis de poliacrilamida (PAGE) não- desnaturante a 10 e 12% de concentração.

##### 4.9.1 Reagentes e Soluções para os géis de acrilamida

- Solução de acrilamida/bis- acrilamida (29:1): 29 g de acrilamida; 1 g de bis-acrilamida diluídas em 100 mL de água deionizada.
- Solução de EDTA pH 8,0: 186 g de EDTA; 1 L de H<sub>2</sub>O. Acertar o pH com pastilhas de hidróxido de sódio (NaOH).
- Solução saturada de persulfato de amônio (20%): 650 mg de amônia de potássio; 6,5 mL de H<sub>2</sub>O.
- TEMED: tetrametilenodiamina
- Tampão TBE 10X (0,9M) pH 8,0: 108 g de Tris (PM=121,1); 53 g de ácido bórico; 40 mL de solução de EDTA; H<sub>2</sub>O qsp 1 L.
- Tampão TBE cubas (1X): 100 mL do tampão TBE (10X); 900 mL de H<sub>2</sub>O.
- Gel não desnaturante 6%: 21 mL de H<sub>2</sub>O; 6 mL solução de bis-acrilamida; 3 mL TBE (10X); 20 µL TEMED; 250 µL solução de persulfato de amônia.
- Gel não desnaturante 12%: 15 mL de H<sub>2</sub>O; 12 mL solução de bis-acrilamida; 3 mL TBE (10X); 20 µL TEMED; 250 µL solução de persulfato de amônia.

Os géis não-desnaturantes 6% e 12% foram feitos como no protocolo acima determinado. Os catalisadores da reação de polimerização do gel, TEMED e persulfato de potássio foram adicionados à mistura do gel imediatamente antes de vertê-la em um cassete previamente montado, composto de duas placas de vidro de 12 cm de altura por 16,5 cm de largura, separadas por espaçadores de teflon e

presas com grampos. Logo após, um pente de teflon foi colocado na borda superior, formando poços no gel, onde posteriormente foram aplicadas as amostras de DNA amplificado por PCR ou oriundos das reações de restrição. Aguardou-se a polimerização por cerca de 30 minutos.

Após a polimerização do gel o pente foi retirado e os poços foram lavados com água. O gel polimerizado foi montado em cuba de eletroforese vertical contendo tampão TBE cubas (1X), em ambos os polos (porção superior e inferior). Esta cuba foi conectada a uma fonte de voltagem e ajustada à voltagem constante de 200V, necessária para uma separação dos fragmentos amplificados.

Aproximadamente 7 uL de amostra de DNA amplificado oriundo da PCR ou Reação de restrição, juntamente com 4 uL de tampão amostra, foram aplicados nos géis. Para os *loci* que são SNPs uma eletroforese prévia era realizada, no intuito de confirmar a amplificação positiva do fragmento de interesse, antes de submetê-lo à ação de enzima de restrição adequada.

Após a aplicação das amostras, as fontes foram novamente ligadas e a eletroforese prosseguiu da maneira descrita acima. Com término da corrida eletroforética, o gel foi retirado cuidadosamente das placas de vidro e submetido aos procedimentos de coloração e secagem.

#### 4.9.2 Reagentes e soluções para os géis de agarose

- Agarose: AGR-LE-500 (Uniscience)
- Tampão TBE 1X: 100mL do tampão TBE (10X); 900 mL de H<sub>2</sub>O.
- GelRed: GelRed 10.000x in Water.
- GelRed 10X: 1mL de H<sub>2</sub>O; 1 µL de GelRed 10.000X
- Azul de Bromofenol (corante tipo IV): 8g de sacarose; 0,05g de bromofenol; 20mL de água destilada.
- Tampão da amostra: 2µL de GelRed 10X; 1 µL de azul de bromofenol, para cada amostra.
- Gel a 2%: 2g de agarose; 100 ml de TBE 1X; 1µL de GelRed 10X.
- Gel a 3%: 3g de agarose; 100 ml de TBE 1X; 1µL de GelRed 10X.

Os géis de 2 e a 3% foram preparados como no protocolo acima determinado. A mistura de agarose e tampão foi levada ao micro-ondas por aproximadamente 1 minuto, até a total dissolução. O corante GelRed foi adicionado à mistura do gel depois de resfriada imediatamente antes de vertê-la em um cassete previamente

montado, composto de uma bandeja de 150mL, suporte para gel e pentes colocados na borda superior e no meio, que formarão poços no gel após a polimerização, que posteriormente foram aplicadas as amostras de DNA amplificado por PCR ou oriundos das reações de restrição.

Após a polimerização do gel o suporte foi retirado da bandeja, em seguida o pente. O gel polimerizado foi montado em cuba de eletroforese horizontal contendo tampão TBE cubas (1X). Esta cuba foi conectada a uma fonte de eletroforese e ajustada à voltagem constante de 100V, necessária para uma separação dos fragmentos amplificados.

Aproximadamente 7 $\mu$ L de amostra de DNA amplificado oriundo da PCR ou reação de restrição, juntamente com 3 $\mu$ L de tampão amostra, foram aplicados nos géis. Para os SNPs uma eletroforese prévia foi realizada, no intuito de confirmar a amplificação positiva do fragmento de interesse, antes de submetê-lo à ação das enzimas de restrição.

Após a aplicação das amostras, as fontes foram ligadas e a eletroforese prosseguiu da maneira descrita acima. Com o término da corrida eletroforética, os géis foram retirados cuidadosamente da cuba e submetidos aos procedimentos de documentação através da captura de imagem realizada pelo fotodocumentador L-PIX ST (Loccus Biotecnologia).

#### 4.9.3 Coloração com nitrato de prata e secagem do gel

- Solução de nitrato de prata: 10g nitrato de prata; 100 mL de H<sub>2</sub>O. Dissolver a prata em uma parte da água e depois completar com o restante, manter a solução ao abrigo da luz (volume final 100 mL).
- Solução fixadora: 160mL etanol (PA) e 7 mL de ácido acético glacial (PA); 833 mL de H<sub>2</sub>O (volume final 1L).
- Solução reveladora: 22,5g de NaOH; 1L de H<sub>2</sub>O. Dissolver em um agitador o hidróxido de sódio em uma parte da água e depois completar com o restante (volume final 1L). Na hora da coloração adicione 1 mL de formaldeído para cada 100mL da solução.

A coloração do gel foi feita de acordo com protocolo adaptado de Sanguinetti et al., (1994):

Fixação: após a retirada das placas de vidro e dos espaçadores o gel foi colocado em um recipiente de vidro contendo 100mL de solução fixadora.

Impregnação com nitrato de prata: adicionou-se 2,0mL de solução de nitrato de prata, e agitou-se por 5 minutos. A solução foi então descartada e o gel lavado em água quente por cerca de 10 segundos, agitando levemente e, ao final, descartando a água.

Revelação: a solução reveladora foi despejada cuidadosamente no recipiente contendo o gel, que foi submetido à agitação por alguns minutos até a visualização nítida das bandas. A solução foi pré-aquecida em estufa a 65°C, para facilitar a reação de coloração.

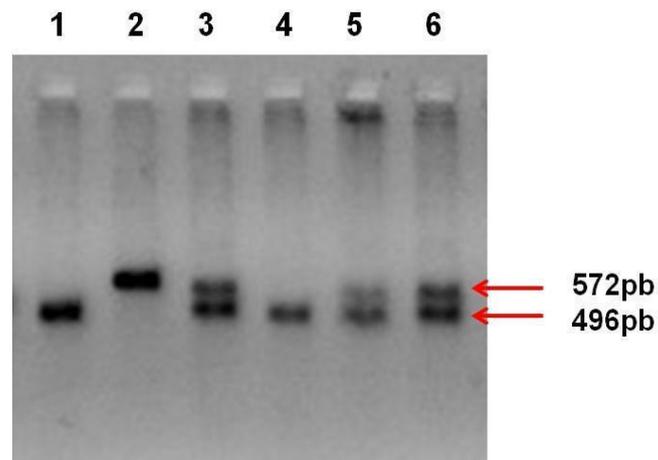
Bloqueio da reação: após ter sido revelado, a solução reveladora foi descartada e a reação bloqueada com a lavagem direta do gel em 100mL de solução fixadora.

- Secagem do gel: após a leitura, todos os géis passaram por um simples processo de secagem para que pudessem ser armazenados para análises e confirmações posteriores. Duas folhas de papel celofane foram molhadas; uma placa de vidro, com a área maior que a do gel, foi coberta com uma das folhas; o gel foi colocado sobre a placa com o celofane sem deixar bolhas; o gel foi então bem molhado e coberto com a outra folha de celofane, também com cuidado de não deixar bolhas; este gel foi deixado secando a temperatura ambiente por dois ou três dias até secagem completa, sendo então devidamente identificado e arquivado

#### 4.10 DETERMINAÇÃO DOS POLIMORFISMOS

##### 4.10.1 AT3 (rs3138521)

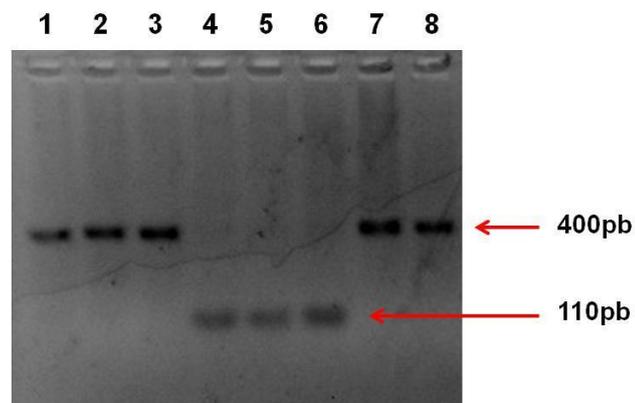
O gene *AT3* (Antitrombina 3) do cluster Inibidor peptidase serpin de classe C, membro 1 (*Serpin Peptidase Inhibitor, Clade C, Member 1- SERPINC1*) está localizado na região 1q25.1. O polimorfismo rs3138521 é caracterizado pela inserção/deleção de uma sequência de 76pb no exon 1. A amplificação do alelo com a inserção gera um produto de 572pb, enquanto o alelo com a deleção de 76pb apresenta 496pb (figura 2).



**Figura 2-** Padrão de bandas observado para o marcador AT3. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1 e 4 encontram-se homozigotos para a deleção (-/-); na raia 2 homozigoto para a inserção (+/+); e nas raias 3, 5 e 6 têm-se heterozigotos (-/+).

#### 4.10.2 APO (rs3138522)

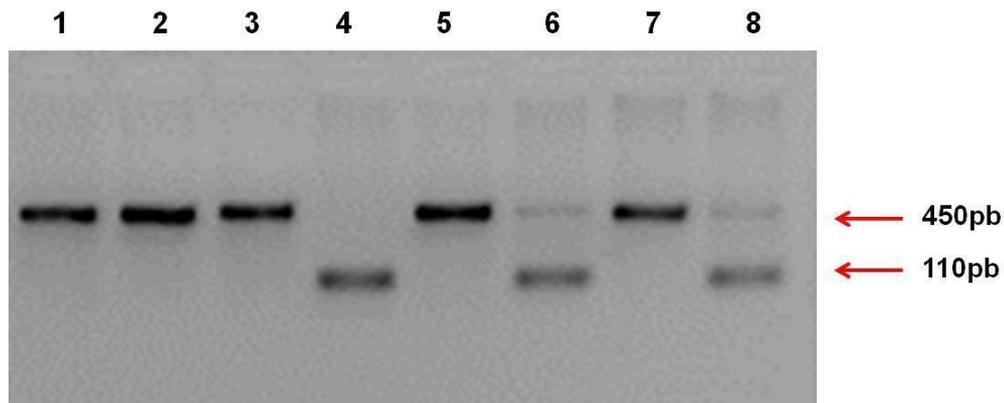
O locus para a inserção *Alu APO* se situa no braço longo do cromossomo 11 (BATZER et al., 1996), localizado a 4.3kb upstream (telomérica) do gene APOA1, na região não codificadora próxima ao complexo de genes da apolipoproteína AI-CIII-AIV (KARATHANASIS, 1985). A figura 3 apresenta o padrão de bandas pela amplificação por PCR com um fragmento de 400pb (presença da inserção) e outro de 110pb (ausência da inserção) (NOVICK et al., 1995).



**Figura 3-** Padrão de bandas observado para o marcador APO. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 3, 7 e 8 encontram-se os homozigotos com a inserção (+/+) e nas raias 4, 5 e 6 homozigotos sem inserção (-/-).

#### 4.10.3 SB19.3 (rs3138524)

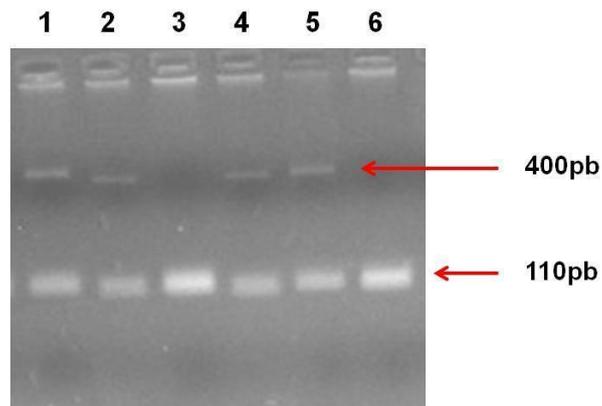
A inserção *Alu Sb19.3* pertence à subfamília Yb8 e está localizada no cromossomo 19p 12 (ARCOT et al., 1998). A presença da inserção *Alu* gera um fragmento de aproximadamente 450pb e ausência da inserção um de 110pb (figura 4).



**Figura 4-** Padrão de bandas observado para o marcador SB19.3. Gel de agarose 1%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 3, 5 e 7 encontram-se homozigotos para inserção (+/+), na raia 4, homozigotos para ausência da inserção (-/-), e nas raias 6 e 8 heterozigotos (-/+).

#### 4.10.4 PV92 (rs3138523)

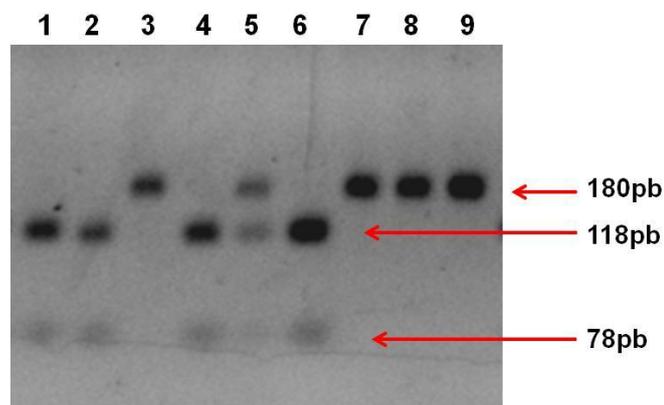
O locus para essa inserção *Alu* encontra-se no cromossomo 16 (BATZER et al., 1994). O elemento de inserção PV92 *Alu* pertence à subfamília mais jovem de sequências *Alu*, a subfamília *Alu Y*, e, dentro dela, à subfamília Ya5, que é definida por cinco mudanças diagnósticas em relação ao consenso Y (BATZER et al., 1996). A inserção PV92 é mais frequente em ameríndios (NOVICK et al., 1998) e asiáticos (STONEKING et al., 1997). A figura 5 apresenta o padrão de bandas pela amplificação por PCR, com fragmento de aproximadamente 400pb (presença de inserção) e um de 110pb (ausência da inserção) (NOVICK et al., 1995).



**Figura 5-** Padrão de bandas observado para o marcador PV92. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 4 e 5 observam-se heterozigotos (-/+); nas raias 3 e 6 homozigotos para a ausência da inserção (-/-).

#### 4.10.5 RB1 (rs2252544)

O gene *RB1* (Retinoblastoma 1) codifica uma fosfoproteína nuclear com atividade de ligação ao DNA. O gene *RB1* apresenta 27 éxons e 26 íntrons espalhados em aproximadamente 200kb e localizado no cromossomo 13q14 (SPARKES et al., 1980; SPARKES et al., 1983; MCGEE et al., 1989). O polimorfismo rs2252544 é causado pela troca A>G, os *primers* utilizados para sua amplificação flanqueiam uma região de 180pb do gene (BOOKSTEIN et al., 1990). Após a reação de restrição, à presença de um sítio de restrição da enzima *BamHI* nesta região permite a detecção dos fragmentos 118pb e 78pb que identifica o alelo G. Já o alelo A é determinado pela ausência do sítio de corte sendo visualizado apenas o fragmento de 180pb (figura 6).

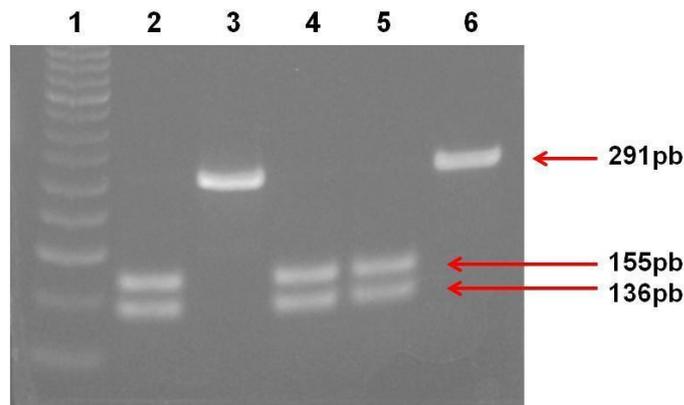


**Figura 6-** Padrão de bandas observado para o marcador RB1. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1, 2, 4 e 6 observam-se homozigotos para presença

do sítio de restrição (-/-); nas raias 3, 7, 8 e 9 encontram-se homozigotos para ausência do sítio de restrição (+/+); e na raia 5 o heterozigoto (-/+).

#### 4.10.6 DRD2 (rs1079598)

O gene *DRD2* (*Dopamine Receptor D2*) produz um receptor acoplado à proteína G localizada em neurônios dopaminérgicos pós-sinápticos. Esse gene possui mais de 270kb (EUBANKS et al., 1992) e está localizado no cromossomo 11q22-q23 (GRANDY et al., 1989). O polimorfismo rs1079598 é causado pela troca A>G, os *primers* utilizados para sua amplificação flanqueiam uma região de 291pb do gene. A figura 7 apresenta o padrão de bandas após a reação de restrição, a ausência do sítio de restrição da enzima *BclI* identifica uma sequência de 291pb. Enquanto, a presença de um sítio da enzima nesta região permite a detecção de dois fragmentos, 155pb e 316pb.

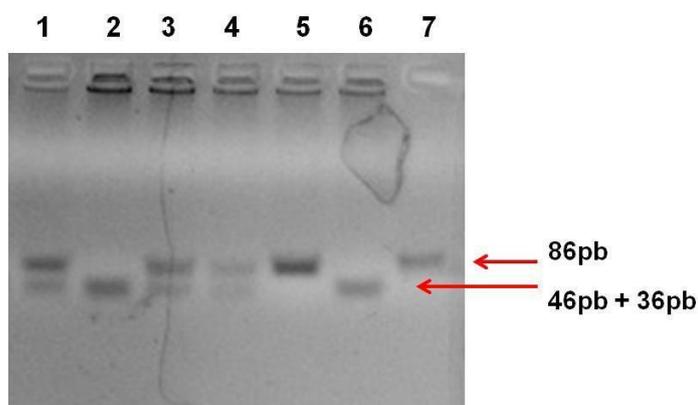


**Figura 7-** Padrão de bandas observado para o marcador DRD2. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Na raia 1 o *Ladder*, de 50pb, nas raias 2, 4 e 5 encontram-se homozigotos para o sítio de corte, nas raias 3 e 6, amostras não digeridas.

#### 4.10.7 CKMM (rs4884)

O gene *CKM* (*Creatine Kinase, M-type*) que produz a enzima creatina quinase possui 8 exons e está localizado no cromossomo 19q13.32 (NIGRO et al., 1987). O polimorfismo rs4884 é causado pela troca A>G, os *primers* utilizados para sua amplificação flanqueiam uma região de 82pb do gene. A figura 8 apresenta o padrão de bandas após a reação de restrição, a ausência do sítio de restrição da enzima

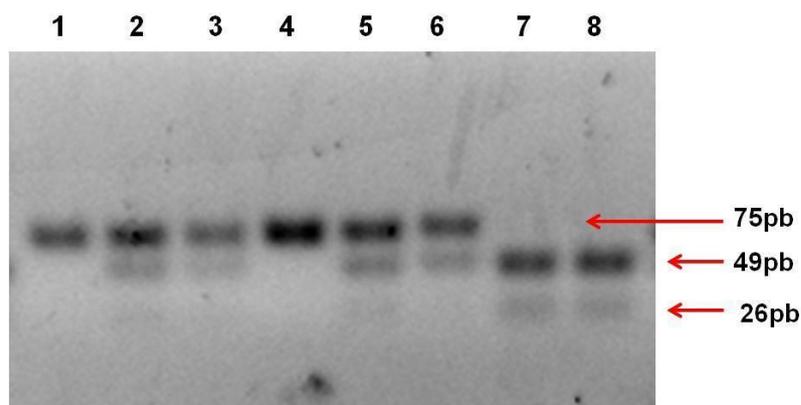
*TaqI* identifica uma sequência de 86pb. Enquanto, a presença de um sítio da enzima nesta região permite a detecção de dois fragmentos, 46pb e 36pb.



**Figura 8-** Padrão de bandas observado para o marcador CKM. Gel de agarose 2%, corado com GelRed. Nas raias 1, 3 e 5 encontram-se heterozigotos (-/+); nas raias 2 e 6 observam-se homozigotos para o sítio de restrição (-/-); e na raia 5, homozigoto para ausência do sítio de restrição (+/+).

#### 4.10.8 OCA2 (rs1800404)

O gene *OCA2* (*Oculocutaneous Albinism II*) codifica a proteína P, transportadora de cloreto, contendo 12 domínios transmembranares, localizada nos melanócitos e afeta a pigmentação modulando o pH melanossômico (BELLONO et al., 2014). O *OCA2* é formado por 25 exons e está localizado no cromossomo 15q12-q13.1. O polimorfismo rs1800404 é caracterizado pela troca A>G, sendo uma mutação neutra. A figura 9 apresenta o padrão de bandas após a reação de restrição, a presença de um sítio de restrição da enzima *HaeIII* nesta região permite a detecção dos fragmentos 49pb e 26pb que identifica o alelo G. Já o alelo A é determinado pela ausência do sítio de corte sendo visualizado apenas o fragmento de 75pb.

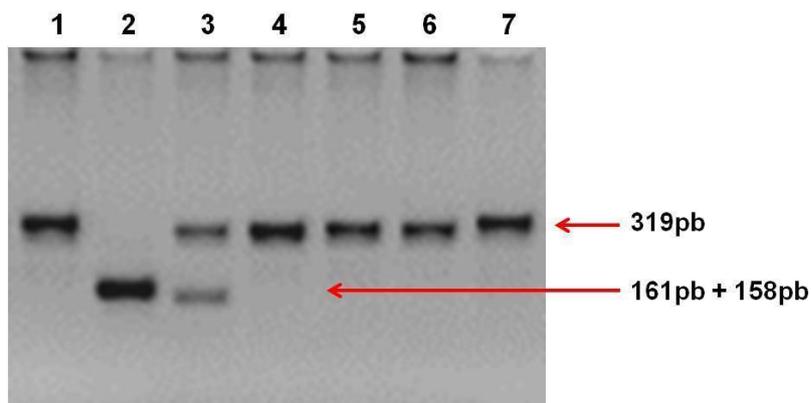


**Figura 9-** Padrão de bandas observado para o marcador OCA2. Gel de agarose 3%, corado com GelRed. Nas raias 1 e 4 observa-se os homozigotos para ausência do sítio de restrição (+/+); nas raias 2, 3, 5 e 6 encontram-se os heterozigotos (-/+); e nas raias 7 e 8 tem-se os homozigotos para a presença do sítio de restrição (-/-).

#### 4.10.9 LPL (rs285)

Lipoproteína lipase (LPL) proteína que atua no metabolismo e transporte de lipídios, assim, tem muitas funções fisiológicas pelas quais regula o fornecimento de ácidos graxos a vários tecidos. O gene *LPL* estende-se por cerca de 35kb, contém 10 éxons e está localizado no cromossomo 8p22 (OKA et al., 1991).

O polimorfismo *LPL*- *Pvu* II é causado pela ausência ou presença de uma transição C> T na posição 497 no *íntron* 6 e pode interferir com o *splicing* correto do mRNA, diminuindo a atividade enzimática. Os primers utilizados para o SNP rs285 flanqueiam uma região de 319pb. A presença de um sítio de restrição da enzima *Pvu*II nesta região permite a detecção de dois fragmentos após a reação de restrição: 161pb e 158pb, alelo C. A ausência do sítio da *Pvu*II, e consequentemente a presença do fragmento de 319pb após a reação de restrição caracteriza o alelo T (figura 10).

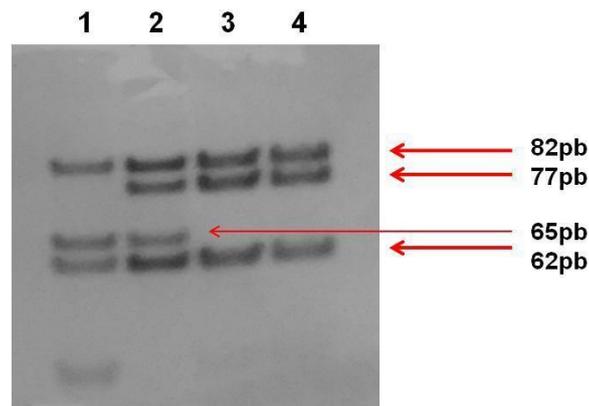


**Figura 10-** Padrão de bandas observado para o marcador LPL. Gel de agarose 1%, corado com GelRed. Nas raias 1, 4, 5, 6 e 7 encontram-se homocigotos para ausência do sítio de restrição (+/+), na raia 2, homocigoto para a presença do sítio de restrição (-/-), e na raia 3 o heterocigoto (-/+).

#### 4.10.10 Fy<sub>null</sub> (rs2814778)

O locus Duffy, FY, do gene *DARC* (do inglês, *Duffy antigen receptor for chemokines*) codifica o antígeno do grupo sanguíneo Duffy (TOURNAMILLE et al., 1995) e está localizado no cromossomo 1 na posição q22-q23. É composto por dois exons que abrangem mais de 1.500pb de DNA genômico. Os dois alelos principais, *FyA* e *FyB*, diferem por um único nucleotídeo na posição 125 (G>A). O alelo Duffy negativo (*Fy a-b-*) não expressa nenhum dos dois alelos, caracterizando um terceiro alelo *Fy<sub>null</sub>* (também chamado *FY\*B* silencioso, nulo ou *FY\*O*), gerado por uma mutação de ponto T – 46C na região promotora (GATA) desses alelos não havendo, dessa forma, síntese de antígenos Fy(a) e Fy(b).

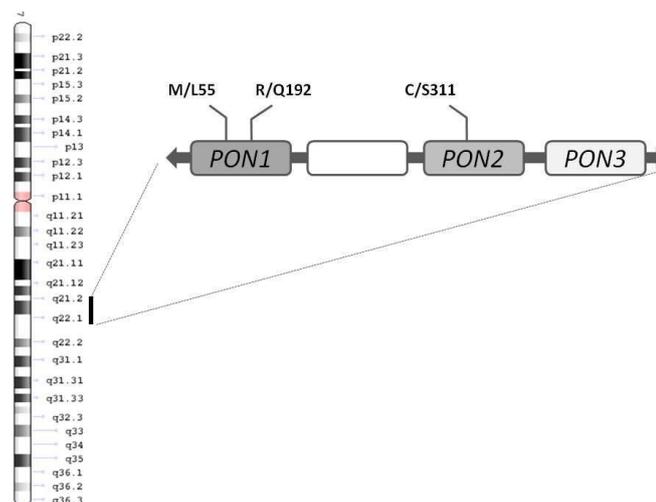
O polimorfismo rs2814778 está dentro do gene *DARC*, este SNP mostra uma diferença quase perfeitamente fixa na frequência entre europeus e aqueles com ascendência africana. O alelo rs2814778 (C) está associado a populações africanas, enquanto rs2814778 (T) está associado a populações europeias. Esse SNP é identificado pela presença de dois sítios de restrição da enzima *Sty I* no promotor do gene *DARC*. A reação de restrição do produto da PCR com a enzima *Sty I* resulta em três fragmentos: 82bp, 77bp e 62bp, sendo que o fragmento de 77bp caracteriza o alelo T. Enquanto, a clivagem do fragmento de 77bp nos fragmentos de 65bp e 12bp identifica o alelo C (figura 12).



**Figura 11-** Padrão de bandas observado para o marcador Fy-null. Gel de poliacrilamida 12%, corado com nitrato de prata. Na raia 1 observa-se o homocigoto para a presença de dois sítios de restrição (CC); na raia 2 encontra-se o heterocigoto (CT); e nas raia 3 e 4 têm-se os homocigotos para a ausência de um dos sítios de restrição (TT).

#### 4.10.11 PON

A família do gene da paraoxonase (*PON*) inclui pelo menos três membros: *PON1*, *PON2* e *PON3*, localizados consecutivamente no cromossomo 7q21.3-22.1 (figura15) (PRIMO-PARMO et al., 1996). E são constituídos por nove *exons*, oito *introns* e uma sequência de promotores TATA-less (LA DU et al., 1999).



**Figura 12-** Localização dos Genes PON

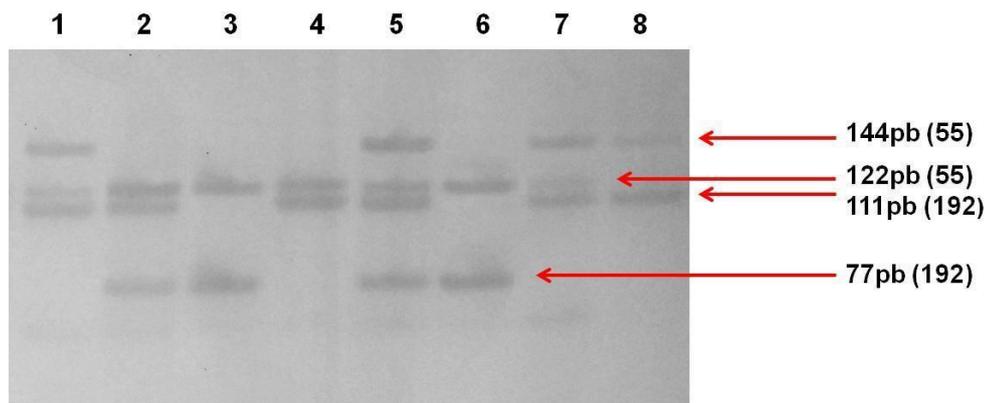
Fonte: Primo-Parmo (1996) e <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/7#idiogram> (adaptado).

***PON1 (rs662)***

O polimorfismo Q192R (rs662) no gene *PON1* codifica o aminoácido 192 da proteína paraoxonase. Sua forma normal, rs662 (A), codifica uma glutamina (Q), enquanto a variante, rs662 (G), codifica uma arginina (R). Enfim, esse SNP é responsável pela troca A>G no códon 192 que gera uma substituição de uma glutamina pela arginina. Variantes desse SNP afetam a eficiência catalítica da PON e estão correlacionadas com os escores de doença cardíaca e traço-ansiedade. Os *primers* utilizados na sua amplificação flanqueiam uma região de 111pb do gene. Após a reação de restrição, a presença de um sítio de restrição da enzima *Hinf I* nesta região permite a detecção dos fragmentos 77pb e 34pb que identifica o alelo G. Já o alelo A é determinado pela ausência do sítio de corte sendo visualizado apenas o fragmento de 111pb (figura 13).

***PON1 (rs854560)***

O polimorfismo M55L (rs854560) também do gene *PON1* codifica o aminoácido 55 (ou 54, dependendo da numeração) da proteína paraoxonase. A forma aparentemente mais favorável, rs854560 (T), codifica uma metionina e leva a níveis elevados da proteína, o que geralmente é bom. A variante, rs854560 (A), codifica uma leucina, levando a menos atividade de paraoxonase. Sendo caracterizado pela troca T>A no códon 55 que substitui uma metionina por uma leucina. Variantes desse SNP afetam os níveis de proteína PON e mRNA e estão correlacionadas com doenças cardíacas, aspectos do diabetes, incluindo retinopatia diabética e escores de traço-ansiedade (GARIN et al., 1997). Os *primers* utilizados na sua amplificação flanqueiam uma região de 144pb do gene. Após a reação de restrição, o alelo T é identificado pela presença de um sítio de restrição da enzima *Hinf I* que produz os fragmentos 122pb e 22pb. Já o alelo A é determinado pela ausência do sítio de corte sendo visualizado apenas o fragmento de 144pb (figura 13).



**Figura 13-** Padrão de bandas observado para o multiplex do gene *POM1*. Gel de poliacrilamida 12%, corado com nitrato de prata. Na raia 2 observa-se o homocigoto para M55L (TT) e heterocigoto para os Q192R (AG); nas raias 1 e 7 encontra-se o heterocigoto para M55L (AT) e homocigota para Q192R (AA); nas raias 3 e 6 tem-se o homocigoto para M55L (TT) e homocigoto para Q192R (GG); na raia 4 observa-se o homocigoto para M55L (TT) e homocigoto para Q192R (AA); na raia 5 encontra-se o duplo heterocigoto (AT-M55L e AG-Q192R) e na raia 8 tem-se o duplo homocigoto (AA-M55L e AA-Q192R).

#### 4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

##### 4.11.1 Frequências alélicas e genóticas, Equilíbrio de Hardy-Weinberg

O programa FSTAT 2.8 (GOUDET, 2001) foi utilizado para calcular as frequências alélicas ( $x_i$ ) e genóticas ( $X_{ii}$ ) dos *loci* na amostra por contagem direta, de acordo com as equações:  $x_i = \frac{2n_{ii} + \sum n_{ji}}{2n}$  e  $X_{ii} = \frac{n_{ii}}{n}$ , onde  $x_i$  é a frequência do alelo “i”;  $X_{ii}$  é a frequência do genótipo “ii”;  $n_{ii}$  e  $n_{ji}$  correspondem ao número de homocigotos e heterocigotos observados para o alelo  $i$ , respectivamente; e  $n$  corresponde ao número de indivíduos analisados.

O Equilíbrio de Hardy-Weinberg (Hardy Weinberg Equilibrium- HWE) é um modelo matemático que descreve as frequências de alelos e genótipos esperados na ausência de fatores perturbadores da distribuição basal. De acordo com o teorema de HW, as frequências genóticas esperadas no equilíbrio podem ser estimadas a partir da expansão do binômio:  $(x_i + x_j)^2 = x_i^2 + 2x_i x_j + x_j^2$ , em que:

$x_i^2$  é a frequência esperada dos homozigotos do alelo  $i$ ;  $2x_i x_j$  é a frequência esperada do heterozigoto  $ij$ ;  $2x_j^2$  é a frequência esperada dos homozigotos para o alelo  $j$ . Assim, foi utilizado o programa GENEPOP 4.7 (ROUSSET, 2008) para verificar a aderência ao HWE. As análises foram realizadas por três testes, assumindo-se independência entre os *loci* e baseados na hipótese nula de união aleatória dos gametas: teste de probabilidade (o valor de  $P$  corresponde à soma de probabilidades de todas as tabelas com probabilidade menor ou igual ao observado); teste para detecção da deficiência e para detecção do excesso de heterozigotos (testes mais sensíveis do que o de probabilidade e utilizam uma hipótese alternativa ( $H_1$ ) de excesso ou de deficiência de heterozigotos).

#### 4.11.2 Desequilíbrio de ligação

Para verificar a ocorrência de desequilíbrio de ligação (LD) entre os *loci* aqui analisados, foi utilizada a estatística de razão de probabilidade de log (teste G), executada pelo o programa GENEPOP 4.7. A hipótese nula  $H_0$  é: "Os *genótipos em um locus são independentes dos genótipos no outro locus*". O LD indica a ligação entre *loci*, ou seja, quando a herança de um é dependente da de outro, tal ocorrência pode ser causada pela proximidade física na molécula de DNA, seleção natural, deriva genética, mistura recente e estruturação populacional (SLATKIN, 2008).

#### 4.11.3 Estimativas de mistura

As estimativas das proporções de mistura em nível de grupo populacional foram realizadas com o uso do programa Admix95 ([www.genetica.fmed.edu.uy](http://www.genetica.fmed.edu.uy)), pelo método de identidade gênica (CHAKRABORTY, 1985). O qual analisa os dados das frequências alélicas e seu modelo de mistura é avaliado pelo coeficiente de correlação múltipla ( $R^2$ ) esperado das frequências de alelos em uma população miscigenada e aquelas das populações parentais (CHAKRABORTY, 1986). As populações pseudoparentais utilizadas nas análises foram aquelas que contribuíram

para o povoamento da região. Assim, os dados referentes aos valores mundiais de frequência das populações pseudoparentais foram escolhidos buscando manter proximidade com dados históricos de colonização e migração (SHRIVER et al., 2003; LUIZON et al., 2008; RIOS et al., 2010).

Enquanto isso, as estimativas das proporções individuais foram obtidas segundo o algoritmo de agrupamento Bayesiano realizadas com o uso do programa STRUCUTRE 2.3.4 (PRITCHARD; STEPHENS; DONNELLY, 2000; HUBISZ et al., 2009). Esse algoritmo utiliza dados genotípicos para inferir o agrupamento da amostra em  $k$  grupos correspondentes à estruturação existente no conjunto de dados. A partir desses cálculos cada indivíduo é associado a uma distribuição de probabilidades que corresponde ao grau de afiliação a cada um desses grupos. Neste estudo, as análises foram realizadas com a seleção: do modelo de mistura (cada indivíduo extrai uma fração de seu genoma de cada uma das populações  $K$ ), ajuste predefinido de  $K = 3$  para o número de populações e opção "*Use Pop Info Selection FLAG*". Além disso, foram utilizados os parâmetros: 30.000 interações de *burn-in* seguidas por 100.000 interações adicionais de Markov Chain Monte Carlo e uso da opção POPFLAG=1 para as amostras do estudo e POPFLAG=0 para as outras.

Como pseudoancestrais foram utilizadas as seguintes amostras do projeto 1000 *Genomes* (RIOS et al., 2010): 405 africanos (Yoruba in Ibadan, Nigéria, Esan in Nigeria e Mende in Sierra Leone), 207 Asiático do leste (Han Chinese in Beijing e Japanese in Tokyo) e 305 europeus (Iberian populations in Spain, Toscani in Italy e British in England and Scotland). A amostra EAS foi incluída como pseudoancestral em substituição da ameríndia, uma vez que uma população nativa americana não está representada no conjunto de dados para os *loci* selecionados na presente pesquisa. Essa população foi selecionada, pois apresenta similaridades estabelecidas das frequências alélicas com os ameríndios, sendo uma alternativa para distinguir os ancestrais ameríndios de africanos e europeus na amostra do estudo (COLLINS-SCHRAMM et al., 2004; HERNANDEZ-SUAREZ et al., 2014; MYCHALECKYJ et al., 2017).

#### 4.11.4 Análises de associação entre ancestralidade genética e distúrbios cardiometabólicos

A prevalência de SMet na população estudada, bem como a prevalência de cada componente do diagnóstico de SMet foram apresentados com frequência absoluta e relativa. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição normal dos dados de porcentagem de ancestralidade EUR, EAS e AFR. Teste de Mann-Whitney foi usado para comparar o percentual de ancestralidade EUR, EAS e EUR entre os idosos com e sem SMet, assim como com e sem cada um dos componentes do diagnóstico de SMet.

Os dados foram relatados como mediana [Q1-Q3]. As diferenças entre as medianas com seus respectivos intervalos confiança 95% foram reportadas e usadas e interpretadas como uma medida do tamanho do efeito. Essa abordagem permite identificar a direção e a magnitude do efeito, justificando o uso como uma medida de tamanho de efeito adequada (HERBERT et al., 2011). Todas as análises foram realizadas no software IBM SPSS V.21.0 (SPSS, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) e o nível de significância foi estabelecido em  $p \leq 0,05$  para todos os testes.

#### 4.12 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa faz parte do projeto guarda-chuva intitulado “Saúde e estilo de vida de idosos” que tem a finalidade de avaliar o estilo de vida e estado de saúde da população idosa de Aiquara por uma abordagem censitária. O estudo foi avaliado e aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (CAAE: 10786212.3.0000.0055) (Anexo C). Além disso, as novas análises desse estudo foram aprovadas em seus aspectos éticos por meio de adendo encaminhado ao CEP, respeitando as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

A aplicação dos questionários foi realizada por meio de visitas domiciliares, em que foi perguntado a cada voluntário sobre a concordância na participação no estudo, aqueles que aceitaram sua inclusão assinaram o TCLE. Nesse contexto, a

coleta das informações clínicas, antropométricas e de material biológico dos participantes envolvidos ocorreu seguindo rigorosamente os preceitos de conscientização, autorização dos participantes, aquiescência voluntária e garantia de anonimato.

Vale ressaltar que durante a explicação sobre os desdobramentos da pesquisa foi informado: 1) o direito de recusar a participar ou de se retirar da pesquisa em qualquer momento; 2) a confidencialidade das informações e; 3) o anonimato dos participantes, cada indivíduo foi identificado com um código, que apenas os pesquisadores têm acesso, ademais os dados gerados na pesquisa serão disponibilizados no contexto populacional e não individual.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da presente pesquisa são apresentados e discutidos a seguir na forma de três manuscritos em processo de submissão, organizados e apresentados de acordo com as normas dos periódicos selecionados. Os textos foram elaborados a partir dos dados que contemplam o objetivo desta tese:

1. Revisar a literatura científica no contexto da interação entre a ancestralidade genética e três das principais doenças crônicas não transmissíveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemias) observadas na sociedade;
2. Estimar as proporções de mistura interétnica na população idosa do interior do estado da Bahia por Marcadores Informativos de Ancestrais autossômicos
3. Analisar a relação entre as proporções de mistura interétnica e o diagnóstico de Síndrome Metabólica e cada componente de seu diagnóstico (i.e., DM, Hipertensão, Hipertrigliceridemia, dislipidemia, circunferência abdominal excessiva) em uma população idosa do interior do estado da Bahia.

A SMet foi definida como o distúrbio cardiometabólico principal desta tese é investigada no manuscrito 3, por se tratar de um cluster de alterações cardiometabólicas.

## 5.1 MANUSCRITO 1

O manuscrito será submetido à revista *Ethnicity & Health* (2.772, fator de impacto em 2020), elaborado conforme as instruções para autores do mesmo. As normas para submissão estão disponíveis em: <https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=ceth20>.

## **Interação entre ancestralidade genética, hipertensão, diabetes e dislipidemias: atualização das evidências científicas**

Jamille Silva Oliveira<sup>1</sup> and Rafael Pereira<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Brazil*

Jamille Silva Oliveira. Laboratório de Biologia e Genética Humana, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Pavilhão Administrativo, Avenida José Moreira Sobrinho s/n, 45208-091. Bahia, BA, Brazil. E-mail: oliveira.j.s@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-7275-5352

## Interação entre ancestralidade genética, hipertensão, diabetes e dislipidemias: atualização das evidências científicas

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica no contexto da interação entre a ancestralidade genética e três das principais doenças crônicas não transmissíveis observadas na sociedade. **Metodologia:** Nesta revisão, descrevemos as particularidades de 31 estudos publicados entre 2010 e 2021 triados a partir de pesquisas realizadas no Pubmed. **Resultados:** A pesquisa identificou que a maioria dos estudos analisou as DCNTs em amostras norte americanas. Os achados revelaram que a hipertensão, controle da PA e HAS gestacional e seus fatores de risco são impactados pela ancestralidade AFR nas populações latina (Costa Rica) e americana (latinos americanos e afro-americanos). Enquanto que o diabetes, risco de glicemia de jejum e retinopatia diabética sofrem influência da ancestralidade NAA entre os mexicanos, costa riquinhos e mexicanos americanos. Já a ancestralidade AFR está associada ao risco de DM2 e retinopatia diabética em afro-americanos, euros-americanos, mexicanos americanos e colombianos. Ademais, a ancestralidade polinésia está ligada ao risco de DM2 nos havaianos nativos. Por fim, nas dislipidemias a ancestralidade NAA foi relacionada aos perfis alterados de lipídios séricos TG, LDL e HDL nos colombianos, hispânicos americanos, brasileiros e mexicanos, enquanto a ancestralidade AFR foi ligada a alterações nas concentrações de TG, VLDL e LDL em mulheres brasileiras. **Conclusões:** Nossos resultados revelam que o número e diversidade de pesquisas atuais parecem ser limitados ao continente americano, por isso é importante o aprofundamento do conhecimento desse tema em relação às DCNT em outros continentes. Essa ampliação da análise com AIMS em outras populações possibilitará o acréscimo de mais informações sobre a relação complexa da ancestralidade genética em pacientes com DCNTs ou com seus fatores de risco, o que aumentará a compreensão da influência ancestral genética nessas doenças.

Palavras-chave: ancestralidade genômica; diabetes mellitus; hipertensão arterial sistêmica; dislipidemias.

**Lista de abreviaturas:**

AF-BGA- ancestralidade biogeográfica africana

AFR- Africana

AIM- Ancestry Informative Marker

AME- ameríndia

CC- circunferência da cintura

CSAS- sul e central asiática

DHGNA- doença hepática gordurosa não alcoólica

DM- diabetes mellitus

DM1- Diabetes mellitus tipo 1

DM2- Diabetes mellitus tipo 2

DNT- doenças não transmissíveis

EAS- leste asiático

EUR- europeia

GBR- British in England and Scotland

HAS- hipertensão arterial sistêmica

LC-PUFAs- ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa

NAA- nativo americano

NTproBNP- N-terminal pro B-type natriuretic peptide

OR- oriente médio

PA- pressão arterial

PAD- pressão sanguínea diastólica

PCSK9- pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

PNS- polinésia

RD- retinopatia diabética

SM- síndrome metabólica

TFG- taxa de filtração glomerular

YRI- Yoruba

## **Introdução**

Alterações no meio ambiente e no estilo de vida, novas tecnologias, como também o envelhecimento populacional nas últimas décadas têm impactado substancialmente a saúde e o bem-estar das populações, aumentando mundialmente a prevalência de doenças não transmissíveis (DNT) (WHO 2021), por exemplo, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Nesse contexto relativo às causas de mortes, as DNTs corresponderam a maior parcela (73,4%- [IC 95%] 72,5-74,1) do total de mortes em 2017 (Roth et al. 2018). Dados também reforçados pela OMS, em que 41 milhões de pessoas morrem a cada ano mundialmente em decorrência das DNTs, representando 71% de todas as mortes no mundo (WHO 2021). As principais DCNT, responsáveis por mais de 80% de todas as mortes prematuras anualmente, são as doenças cardiovasculares (17,9 milhões), cânceres (9,3 milhões), doenças respiratórias crônicas (4,1 milhões) e diabetes (1,5 milhão) (WHO 2021).

O impacto das DCNT não é distribuído uniformemente dentro ou entre os países, estimativas recentes demonstram que as DCNT afetam diferentemente pessoas de países de renda baixa e média, a título de exemplo, causam 77% de todas as mortes anuais no mundo (WHO 2021). Além disso, em países de renda alta, pessoas com baixo nível socioeconômico ou que vivem nas regiões mais pobres têm maior risco de morrer de DCNT (Bennett et al. 2018). Esse impacto desproporcional é diretamente influenciado pela diversidade e interações gene-ambiente entre as

populações ao redor do mundo. Neste contexto, outros fatores também influenciam essa desigualdade de manifestação das DCNT nas comunidades vulneráveis, por exemplo, uma maior exposição aos fatores de riscos e acesso reduzido aos serviços de saúde e às práticas de promoção à saúde e prevenção das doenças (Di Cesare et al. 2013; Ezzati et al. 2018). De fato, as DCNTs têm etiologia multifatorial, com destaque para a interação de múltiplos loci genéticos com os outros fatores de risco ambientais e comportamentais.

A situação se agrava devido ao alto custo com tratamento das próprias DCNTs e com a elevada morbimortalidade associadas a estas (Kazibwe, Tran, and Annerstedt 2021). De acordo com as estimativas da OMS (WHO 2021) a influência das DCNTs sobre o sistema de saúde dos países está aumentando mundialmente e a atribuição de fatores de risco ambientais é significativa, como as mudanças climáticas (Dhimal, Neupane, and Lamichhane Dhimal 2021). Dentre os fatores de risco modificáveis, destacam-se: tabagismo, uso prejudicial de álcool, dieta pouco saudável, atividade física insuficiente, sobrepeso/obesidade, aumento da pressão arterial, glicemia e colesterolemia elevadas (WHO 2003). Quanto às mortes atribuídas, o principal fator de risco metabólico globalmente é o aumento da pressão arterial, seguida por sobrepeso e obesidade e glicemia elevada (Forouzanfar et al. 2016).

Contudo, vale ressaltar que o background genético representa um importante fator de risco não modificável, nesse sentido as pesquisas no campo da genética têm se dedicado à identificação de genes associados a maior susceptibilidade a doenças em diferentes populações. Por isso, é importante investigar a história evolutiva recente das populações nos padrões atuais de suscetibilidade às doenças (Marigorta et al. 2011). Já que a variabilidade genética humana foi moldada e é estruturada por sua história evolutiva. O padrão dessa estrutura populacional é

formado por um processo contínuo derivado da história demográfica das populações que inclui forças como a seleção natural, preferência de companheiro social, deriva genética, fluxo gênico e mutações (Livingstone and Dobzhansky 1962; Cavalli-Sforza et al. 1994; Serre and Pääbo 2004).

Nesse contexto, tem crescido o interesse na investigação da ancestralidade genética para avaliar e melhorar o entendimento acerca da relação entre os fatores genéticos relacionados à ancestralidade e fatores socioculturais que podem estar associados às DCNTs. Desse modo, a ancestralidade genética pode revelar a heterogeneidade nas contribuições genéticas ancestrais nas populações, como também permite investigar o efeito no tocante aos fatores genéticos ligados à ancestralidade nos fenótipos da doença e sua relação com os fatores socioculturais (Batai, Hooker, and Kittles 2021).

A interação heterogênea entre a ancestralidade genética e as DCNTs é cada vez mais evidente o que reforça as investigações dessa relação em várias populações e grupos étnico/raciais (Domínguez-Cruz et al. 2018; Norris et al. 2018; Soares-Souza et al. 2018; Bueno et al. 2020; Durães et al. 2020; Hanson et al. 2020; Keaton et al. 2021, . Por exemplo, indivíduos com ascendência ameríndia em populações do Brasil, Chile, Colômbia, México e Peru apresentam maior risco de obesidade, independentemente do indicador antropométrico usado (razão cintura-altura e razão cintura-quadril) quando ajustados por idade, sexo, país e nível socioeconômico (Ruderman, 2019 #595). Em relação ao diabetes mellitus (DM) tipo 2, as ancestralidades africana e nativa americana estão positivamente correlacionada, enquanto a ancestralidade europeia em populações hispânico-latina da Colômbia e dos EUA está negativamente correlacionada (Chande et al. 2020). Enquanto a hipertensão está negativamente associada à ancestralidade europeia (GBR) e

positivamente a ancestralidade africana (YRI) (Keaton et al. 2021). Há um crescente número de estudos que buscam investigar a associação entre a ancestralidade genética individual e/ou de uma população com doenças complexas (i.e., multifatoriais) (Domínguez-Cruz et al. 2018; Durães et al. 2020; Bueno et al. 2020; Hanson et al. 2020; Keaton et al. 2021; Soares-Souza et al. 2018).

Desta forma, o presente estudo se propõe a revisar e sintetizar o conhecimento acumulado a respeito da associação entre a ancestralidade genética individual e/ou de uma população com DCNTs.

## **Metodologia**

No presente estudo aplicou-se uma revisão de literatura, seguindo as etapas: 1) formulação do problema; 2) coleta de dados; 3) avaliação dos dados; 4) análise dos dados e 5) interpretação e apresentação dos resultados (Whittemore and Knafel 2005; Hopia, Latvala, and Liimatainen 2016).

O levantamento online de artigos e a coleta de dados ocorreram no mês de Agosto de 2021. A busca foi realizada na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) a partir do portal PubMed. Além da pesquisa bibliográfica realizada na base de dados PubMed, outras bibliografias de estudos relevantes também foram pesquisadas para identificar fontes adicionais. Três conjuntos diferentes de termos de pesquisa, limitados aos presentes no título, resumo ou palavras-chaves de artigos em inglês, espanhol e português, foram usados nas buscas:

- ("dyslipidemia" OR "high total cholesterol" OR "triglyceride levels" OR "levels lipid" OR " either low levels of high-density lipoprotein cholesterol") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation");
- ("hypertension" OR "elevated blood pressure") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation");
- ("diabetes mellitus" OR "type 1 diabetes" OR "type 2 diabetes") AND ("genetic ancestry" OR "genomic ancestry" OR "population differentiation").

### **Crêterios de elegibilidade**

Foram incluídos artigos que foram elaborados para comparar dois ou mais grupos ancestrais diferentes em grupos populacionais apresentando casos de hipertensão, diabetes e dislipidemia por meio de AIMS e foram publicados entre 2010 a 2021. Apenas estudos originais que verificaram a rela o da ancestralidade genética e as três DCNT ou fatores de risco associados foram selecionados. Não foram incluídos documentos do tipo: editoriais, resenhas, comentários, teses, disserta es, revisões, relatos de casos, séries de casos, com sujeitos não humanos. Além disso, foram excluídos os estudos que avaliaram nas associa es apenas a etnia/raça autodeclarada, cor da pele ou métodos de identifica o apenas visual.

A pesquisa inicial identificou 105 documentos científicos (Diabetes n = 55, Hipertensão n = 35 e Dislipidemia n = 15). Os trabalhos identificados em mais de uma busca foram considerados apenas uma vez. O fluxograma do processo de sele o, triagem e elegibilidade dos resultados da pesquisa   apresentado na Figura 1. Após a aplica o dos cr terios de exclusão, um total de 31 documentos científicos

foi selecionado para leitura do texto completo e inclusão na lista final desta revisão de literatura.

O processo de análise de dados foi realizado nos artigos incluídos e suas informações compiladas e inseridas em planilha para registrar os dados relevantes para a revisão. Esta listagem teve por objetivo organizar, agrupar e facilitar a análise e a interpretação dos resultados e a apresentação desta revisão. Os dados extraídos dos trabalhos e avaliados foram: referência, categoria, metodologia (amostra), resultados e conclusão. A síntese desses dados ocorreu de forma descritiva a fim de agrupar as informações produzidas a respeito do tema da presente revisão.

## **Resultados**

Os resultados da revisão aqui relatados incluem um resumo da metodologia dos estudos revisados, como também os achados relacionados com ancestralidade genética e as DCNTs nas diferentes populações. Aplicando os critérios de inclusão, 31 estudos foram elegíveis, dos quais 14 tinham como desfecho Diabetes ou parâmetros biológicos relacionados ao controle glicêmico, 10 tinham como desfecho a HAS ou parâmetros biológicos relacionados ao pressórico e 7 tinham como desfecho investigado algum tipo de dislipidemia (figura 1).

As DCNTs e seus fatores de risco foram estudados em diferentes países, localizações geográficas e populações. No entanto, a maioria desses estudos analisou as DCNTs em amostras norte americanas de grandes centros urbanos. Assim, os estudos incluídos nesta revisão incorporaram pesquisas principalmente sobre a ancestralidade genética na América. Dos 31 estudos, 48,38% envolveu

amostras da população dos Estados Unidos (n= 15), seguida por Brasil (n= 10), Colômbia (n= 3), Brasil e Portugal (n=1), México (n = 1) e Costa Rica (n = 1) (tabela 1). Considerando a idade dos indivíduos investigados, observou-se 4 estudos que incluíram apenas crianças ou adolescentes na amostra, 13 estudos incluíram apenas adultos jovens na amostra, 6 estudos que incluíram apenas idosos e em 8 estudos a amostra incluiu uma ampla faixa etária, especialmente adultos jovens e idosos. Os participantes das pesquisas caracterizaram-se de modo geral como: saudáveis/controlados ou afetados/casos, de ambos os sexos, em uma faixa etária abrangente (adolescentes, adultos jovens e idosos).

Dentre os estudos incluídos nesta revisão 4 estudos (Azulay et al. 2021; Barros et al. 2021; Gomes et al. 2020; Santos et al. 2018) não identificaram associação entre a ancestralidade genética e a DM ou parâmetros biológicos relacionados ao controle glicêmico, 5 estudos (Booth III et al. 2018; Bueno et al. 2020; Lima-Costa et al. 2016; Non, Gravlee, and Mulligan 2012; Van Tassell et al. 2020) não identificaram associação entre a ancestralidade genética e a HAS ou parâmetros biológicos relacionados ao pressórico e 1 estudo (Cavalcante et al. 2015) não identificou associação entre a ancestralidade genética e dislipidemias ou desfecho relacionado. Enquanto isso, dentre os estudos que reportaram associação significativa entre a ancestralidade genética e DM ou parâmetros biológicos relacionados ao controle glicêmico, 5 estudos (Chande et al. 2020; Chande et al. 2017; Cheng et al. 2012; Guzmán-Castañeda et al. 2020; Santos et al. 2020) indicaram maior risco associado a ancestralidade AFR, enquanto 6 estudos (Hu et al. 2015; Chande et al. 2020; Gao et al. 2014; Guzmán-Castañeda et al. 2020; Ruiz-Narváez et al. 2010; Sun et al. 2021) reportaram maior risco associado a ancestralidade ameríndia (AMR, NAA, PNS), enquanto a ancestralidade EUR foi reportada com associada significativa a

DM em apenas 1 estudo (Gomes et al. 2018), enquanto 1 estudo (Chande et al. 2020) indicou o grau de ancestralidade genética EUR como fator de proteção para DM.

No que tange o desfecho HAS ou parâmetros biológicos relacionados ao pressórico, a ancestralidade AFR foi significativamente associada a risco em 5 estudos (Muñoz, Velásquez, and Bedoya 2016; Nannini et al. 2016; Ruiz-Narváez et al. 2010; Shahabi et al. 2013; Halder et al. 2012), enquanto a ancestralidade EUR foi associada a risco em dois estudos (Gupta et al. 2015; Gupta et al. 2017) e proteção em 1 estudo (Muñoz, Velásquez, and Bedoya 2016). Quanto ao desfecho dislipidemias ou marcadores biológicos relacionados ao controle de lipídeos plasmáticos, a ancestralidade ameríndia (AME, NAA) foi significativamente associada a maior risco em 5 estudos (Coelho-Landell et al. 2019; Fritz et al. 2020; Yang et al. 2021; Muñoz, Velásquez, and Bedoya 2016; Sun et al. 2021), enquanto as ancestralidades EUR (Coelho-Landell et al. 2019) e judaica Ashkenazi (Theusch et al. 2014) foram associados a maior risco em 1 estudo cada.

## **Discussão**

Esta revisão da literatura indica que a predisposição às DCNT varia entre populações de diferentes grupos ancestrais. Esse padrão de variação genética é uma consequência da seleção natural, o qual depende da distribuição geográfica da pressão seletiva (Quintana-Murci 2016). Neste contexto, as variantes genéticas antigas refletem adaptações ao estilo de vida das populações do mundo antigo, e com as mudanças contemporâneas do ambiente e do estilo de vida, essas mesmas

variantes podem passar a representar maior risco de desenvolvimento das DCNT nas populações contemporâneas (Quintana-Murci 2016).

### ***Ancestralidade genética e hipertensão***

Ao longo das últimas décadas diferenças étnico/raciais consideráveis foram relatadas na apresentação clínica da hipertensão em diversas populações e as evidências aqui analisadas demonstram essa heterogeneidade genética ancestral. Em algumas populações ou grupos populacionais a ancestralidade genética AFR está ligada a uma maior prevalência da hipertensão e suas complicações. A população do Vale Central da Costa Rica com maior proporção de ancestralidade AFR apresenta uma prevalência de hipertensão na ausência de qualquer diferença no nível de atividade física e após ajuste para potenciais fatores de confusão (Ruiz-Narváez et al. 2010). Enquanto que a pressão arterial diastólica mais elevada foi significativamente associada a ancestralidade biogeográfica (BGA) da África Ocidental entre os afro-americanos do estudo Heart Strategies Concentrating on Risk Evaluation (HeartSCORE), sugerindo que a BGA deve ser considerada em estudos de epidemiologia cardiovascular genética realizados entre os afro-americanos (Halder et al. 2012). Latinos americanos hipertensos têm uma chance maior de apresentar pressão intraocular elevada quanto maior for a ancestralidade AFR (Nannini et al. 2016). A hipertensão gestacional e quaisquer distúrbios hipertensivos da gravidez também estão associados positivamente com uma maior proporção de ancestrais AFR em mulheres latinas americanas (Shahabi et al. 2013).

A ascendência AFR também influencia os fatores de risco da hipertensão, afro-americanos com menores níveis de peptídeos natriuréticos (N-terminal pro B-type

natriuretic peptide (NTproBNP) possuem um risco maior de desenvolver hipertensão em comparação com os caucasianos (Gupta et al. 2015; Gupta et al. 2017), visto que os níveis baixos NTproBNP estão associados a riscos aumentados de hipertensão (John et al. 1995).

Em uma amostra de jovens miscigenados da Colômbia a ancestralidade AFR conferiu risco e a EUR atuou como fator de proteção para hipertensão arterial sistólica (Muñoz, Velásquez, and Bedoya 2016). Contudo, algumas pesquisas não encontraram relação da ancestralidade genética com a hipertensão. O estudo do Family Blood Pressure Program sugere que a educação, e não a ancestralidade genética demonstrou relação significativa com a variação da PA em afro-americanos (Non, Gravlee, and Mulligan 2012). Da mesma maneira, o estudo Jackson Heart Study demonstrou não haver predisposição de hipertensão noturna em afro-americanos com ascendência AFR (Booth III et al. 2018). Em outra análise do mesmo estudo também não houve associação entre ascendência AFR e o controle da PA entre afro-americanos que relataram tomar medicação anti-hipertensiva (Van Tassell et al. 2020).

Em amostras brasileiras e portuguesas a ancestralidade genética também não mostrou efeito sobre a hipertensão em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (Lima-Costa et al. 2016). Ademais, em um ensaio clínico prospectivo randomizado do Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT) também realizado em hipertensos de diferentes estados do Brasil também não observou associação da ancestralidade genética nesse caso com a hipertensão resistente (Bueno et al. 2020).

### ***Ancestralidade genética e diabetes***

O impacto da raça ou ancestralidade genética no diabetes ainda é controverso e na tentativa de compreender essa relação, pesquisas genéticas com AIM são conduzidas em diversos grupos populacionais com origens ancestrais distintas. Em afro-americanos de três coortes (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Jackson Heart Study e Coorte Multiétnica) a ancestralidade AFR tem um efeito significativo sobre o risco de DM2, mesmo após o ajuste para IMC e marcadores de status socioeconômico (educação, renda e ocupação) (Cheng et al. 2012).

A ancestralidade AFR apresenta ainda associação positiva com o risco genético de DM2 em colombianos, afro-americanos, europeu-americanos (Chande et al. 2017; Chande et al. 2020) e mexicano-americano (Chande et al. 2020). Em contrapartida, a ancestralidade EUR foi negativamente correlacionada com o DM2 em europeu-americanos e mexicanos americanos, enquanto a NAA foi positivamente correlacionada (Chande et al. 2020). Enquanto isso, os mexicanos americanos exibiram uma associação da ascendência NAA entre o aumento do IMC e diminuição do risco de diabetes apenas entre as mulheres. Além disso, a ancestralidade NAA parece interagir com o IMC para determinar o desfecho diabetes, visto que, entre indivíduos com ancestralidade NAA o risco aumentado para diabetes é mais identificado em indivíduos com sobrepeso e obesos, mas não é significativo entre os grupos normais e gravemente acima do peso (Hu et al. 2015).

Ainda no contexto da ancestralidade NAA, latinos de origem mexicana do Los Angeles Latino Eye Study (LALES) apresentaram associação significativa entre a

ancestralidade NAA e retinopatia diabética (RD) grave em diabéticos, pressupõe-se que ao menos uma parte da prevalência mais alta de RD grave nos latinos do que em brancos não hispânicos e afro-americanos é explicada pela origem NAA dos genes (Gao et al. 2014).

Em havaianos nativos autoidentificados da Multiethnic Cohort (MEC) a ancestralidade polinésia está fortemente associada com o DM2 e insuficiência cardíaca. Além disso, outras análises revelaram que esse grupo exibe um risco aumentado de obesidade e alterações cardiovasculares (Sun et al. 2021).

Em uma população altamente miscigenada, é ainda mais desafiador estudar essa eventual associação entre a ancestralidade genética e o diabetes devido às particularidades da heterogeneidade genética desse grupo e os fatores intrínsecos étnico/raciais de cada localidade. Em um estudo realizado com marcadores autossômicos e do cromossomo Y não foi identificada associação com a ancestralidade genética tanto autossômica quanto ligada ao Y em adultos jovens com DM1 do Maranhão (Nordeste do Brasil) (Azulay et al. 2021).

A ancestralidade genética não teve influência sobre o DM1 e controle glicêmico em brasileiros miscigenados de 10 cidades do Brazilian type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG) (Gomes et al. 2018; Gomes et al. 2020). Outra pesquisa do BrazDiab1SG constatou que pacientes com DM1 e maior contribuição de ancestralidade africana apresentavam taxas mais baixas de qualidade de vida, essa associação persistiu mesmo após o ajuste para dados sociodemográficos e relacionados ao diabetes (Santos et al. 2018). Contudo, observa-se uma associação significativa, da circunferência da cintura (CC) e do colesterol HDL com a ancestralidade EUR em brasileiros com DM1. Achados que sugerem que o

colesterol HDL baixo e a CC elevada podem estar associados a altos níveis de ancestralidade EUR, distúrbios que são fatores de risco para o diabetes (Barros et al. 2021).

Ainda em relação ao DM1 em brasileiros, dados do Brazilian Multicenter Type 1 Diabetes Study mostraram que a ancestralidade AFR está estatisticamente associada à retinopatia diabética grave após o controle de fatores demográficos e clínicos. Verificou-se também interação significativa da ancestralidade AFR nos diabéticos com: presença de hipertensão, níveis mais elevados de HbA1c e níveis mais baixos de taxa de filtração glomerular (TFG) (Santos et al. 2020).

Quanto aos fatores relacionados à diabetes mellitus, a ancestralidade genética NAA foi associada ao risco de síndrome metabólica (SM) e risco de glicemia de jejum prejudicada na população miscigenada do Vale Central da Costa Rica. Cada aumento de 10% na ancestralidade ameríndia estava associado a um aumento de 14% no risco de SM, (OR IC 95% = 1,14: 1,00-1,30) e um aumento de 20% no risco de glicose em jejum prejudicada, (OR IC 95% = 1,20: 1,01-1,42) (Ruiz-Narváez et al. 2010). Além disso, nos mexicanos a ancestralidade NAA foi significativa e positivamente associada à glicemia, insulinemia e ao índice HOMA-IR (Fritz et al. 2020).

Enquanto isso, os níveis elevados de insulina em jejum foram relacionados com uma maior ancestralidade AFR e NAA em adultos colombianos de cinco grandes cidades que abrangem os Andes, as costas do Caribe e do Pacífico (Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla e Bucaramanga) (Guzmán-Castañeda et al. 2020). E a ancestralidade EUR foi associada a maiores concentrações de peptídeos natriuréticos (NTproBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide) e ancestralidade AFR ligada a menores

concentrações entre americanos de 6 comunidades nos Estados Unidos (Forsyth County, NC; Northern Manhattan e Bronx, NY; Baltimore e Baltimore County, MD; St. Paul, MN; Chicago, IL; e Los Angeles County, CA) (Gupta et al. 2017). Níveis reduzidos de NTproBNP estão associados a riscos aumentados de diabetes mellitus (Sanchez et al. 2015).

### ***Ancestralidade genética dislipidemias***

O maior percentual de ancestralidade AFR em uma amostra de brasileiros se mostrou associada a hipertrigliceridemia e hiperlipidemia (níveis elevados de colesterol LDL) (Lins et al. 2012), enquanto nenhuma associação foi identificada entre a ancestralidade genética e a dislipidemia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em amostras de Portugal e Brasil (Cavalcante et al. 2015).

Enquanto isso, a ancestralidade genética não foi associada com HDL, CC, IMC ou níveis de glicose em jovens miscigenados da Colômbia. Em contrapartida, o componente ancestral ameríndio foi associado a um risco aumentado de TGs elevados na mesma amostra (Muñoz, Velásquez, and Bedoya 2016). Da mesma forma, a ancestralidade AME foi positivamente relacionada aos níveis de TGs circulantes e negativamente com os níveis reduzidos de níveis de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFAs) na população hispânica dos EUA, podendo a interação positiva entre a ancestralidade AME e os níveis de TGs circulantes ser explicados em parte pela variação no locus FADS (Yang et al. 2021). É conveniente destacar que os LC-PUFAs têm efeitos sobre a inflamação e estão associados às concentrações séricas de lipídio, ou seja, atuam na sinalização que regulam a

dislipidemia e a inflamação (Serhan, Chiang, and Van Dyke 2008; Oscarsson and Hurt-Camejo 2017).

No Brasil a ancestralidade NAA e as diferenças no sexo previram 43% das mudanças nos níveis plasmáticos de LDL, enquanto a ancestralidade EUR e diferenças no sexo previram 30% da variação nos níveis plasmáticos de LDL em crianças brasileiras do Harmonized Micronutrient Project (Coelho-Landell et al. 2019). Em contrapartida, a ancestralidade NAA foi associada marginalmente com níveis baixos de HDL em mexicanos da Pesquisa Nacional de Saúde Mexicana 2000 (NHS 2000), mesmo após o ajuste para nível socioeconômico. Adicionalmente a NAA foi significativa e negativamente associada com peso, altura, circunferência da cintura e pressão diastólica, bem como diabetes e história familiar de doença cardiovascular (Fritz et al. 2020).

A ascendência judaica Ashkenazi foi associada à atenuação dos aumentos induzidos por estatinas nos níveis plasmáticos da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) entre os caucasianos autorreferidos dos EUA, mas a resposta da estatina no colesterol LDL não diferiu neste grupo. Sugerindo que a resposta da estatina no PCSK9 pode variar entre as populações caucasianas autorreferidas, assim diferenças pequenas na ancestralidade podem influenciar os fenótipos de resposta aos medicamentos (Theusch et al. 2014). Em síntese, a diferença na resposta da estatina no PCSK9 observada entre os caucasianos com e sem ascendência judaica Asquenazi deriva eventualmente das diferenças genéticas que se acumularam durante o período de isolamento genético da população judia Asquenazi (Theusch et al. 2014; Bray et al. 2010).

Em síntese, os resultados mostraram que: a HAS, a HAS gestacional e seus fatores

de risco sofrem influência principalmente da ancestralidade AFR nas populações latina (Costa Rica) e americana (latinos americanos e afro-americanos); por outro lado no diabetes, risco de glicemia de jejum alterada e retinopatia diabética a ancestralidade NAA tem grande impacto entre os mexicanos, costa riquinhos e mexicanos americanos. Enquanto isso, a ancestralidade AFR está associada ao risco de DM2 e retinopatia diabética em afro-americanos, euro americanos, mexicanos americanos e colombianos. Ademais, a ancestralidade polinésia está ligada ao risco de DM2 nos havaianos nativos; e quanto à dislipidemia a ancestralidade NAA foi relacionada aos perfis alterados de lipídios séricos TG, LDL e HDL nos colombianos, hispânicos americanos, brasileiros e mexicanos, enquanto a ancestralidade AFR foi ligada a alterações nas concentrações de TG, VLDL e LDL em mulheres brasileiras.

Sabe-se que as características fenotípicas da hipertensão, diabetes e dislipidemia são determinadas por fatores ambientais como idade, dieta e estilo de vida, assim como por fatores genéticos. Nesse sentido, o meio ambiente tem uma importante contribuição nas doenças aqui apresentadas. Além disso, destaca-se que as respostas variadas ao estresse ambiental podem ser influenciadas pela variação epigenômica, colaborando com a suscetibilidade dessas doenças. Com isso, análises utilizando a ancestralidade genética podem revelar, ao menos em parte, a relação complexa entre os fatores genéticos relacionados à ancestralidade ou fatores socioculturais associados às desigualdades de saúde (Batai, Hooker, and Kittles 2021).

A heterogeneidade observada na contribuição genética é influenciada pelas diferenças na estrutura genética e frequências alélicas de alelos comuns e raros em diferentes grupos étnicos/populações (Morris 2011; Coram et al. 2015). Assim, a

predisposição genética pode variar entre as populações e parte dessa heterogeneidade pode ser devido à sua história genética divergente e pressões de seleção desiguais em regiões geográficas específicas (Florez, Udler, and Hanson 2018).

## **Conclusão**

Diante os resultados, constata-se que apesar da crescente quantidade de pesquisas biomédicas utilizando a análise da ancestralidade genética em lugar da etnia/cor da pele autodeclarada, a quantidade e diversidade de pesquisas foram limitadas ao continente americano. É imprescindível que mais pesquisas investiguem e ampliem o conhecimento acerca desse tema em relação às DCNTs em grupos populacionais de outros continentes. Tendo em vista que nas últimas décadas a saúde e o bem-estar das populações mundiais foram afetados diferentemente por: modificações no meio ambiente e estilo de vida; novas tecnologias; e envelhecimento populacional, o que consequentemente promoveu a prevalência de doenças não transmissíveis. Outro aspecto relevante é que esse impacto desproporcional está diretamente relacionado com a diversidade e interações gene-ambiente entre as populações ao redor do mundo. Além disso, a variedade dos sujeitos que integraram as pesquisas demonstra a relevância das características fenotípicas das DCNTs em grupos com estrutura genética populacional distinta. Diante disso, para aumentar o entendimento da real relação da ancestralidade nesse contexto é indispensável aumentar a quantidade de pesquisas que exploram a influência da ancestralidade genética em pacientes com DCNTs ou de seus fatores de risco em mais grupos populacionais.

## Referências

- Azulay, Rossana Santiago de Sousa, Luís Cristóvão Porto, Dayse Aparecida Silva, Maria da Glória Tavares, Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis, Gilvan Cortês Nascimento, Sabrina da Silva Pereira Damianse, et al. 2021. "Genetic ancestry inferred from autosomal and Y chromosome markers and HLA genotypes in Type 1 Diabetes from an admixed Brazilian population." *Scientific Reports* 11 (1):14157-. doi: 10.1038/s41598-021-93691-x.
- Barros, B. S. V., D. C. Santos, L. G. N. Melo, M. H. Pizarro, L. H. Muniz, D. A. Silva, L. C. Porto, and M. B. Gomes. 2021. "Genomic ancestry and metabolic syndrome in individuals with type 1 diabetes from an admixed population: a multicentre, cross-sectional study in Brazil." *Diabetic Medicine* 38 (2):e14400. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14400>.
- Batai, Ken, Stanley Hooker, and Rick A. Kittles. 2021. "Leveraging genetic ancestry to study health disparities." *American journal of physical anthropology* 175 (2):363-75. doi: 10.1002/ajpa.24144.
- Bennett, James E., Gretchen A. Stevens, Colin D. Mathers, Ruth Bonita, Jürgen Rehm, Margaret E. Kruk, Leanne M. Riley, et al. 2018. "NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4." *The Lancet* 392 (10152):1072-88. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31992-5).
- Booth III, John N, Man Li, Daichi Shimbo, Rachel Hess, Marguerite R Irvin, Rick Kittles, James G Wilson, et al. 2018. "West African Ancestry and Nocturnal Blood Pressure in African Americans: The Jackson Heart Study." *American journal of hypertension* 31 (6):706-14. doi: 10.1093/ajh/hpy038.
- Bray, S. M., J. G. Mulle, A. F. Dodd, A. E. Pulver, S. Wooding, and S. T. Warren. 2010. "Signatures of founder effects, admixture, and selection in the Ashkenazi Jewish population." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (37):16222-7.
- Bueno, C. T., A. C. Pereira, H. C. Santos, L. M. G. Gómez, Arvr Horimoto, E. M. Krieger, J. E. Krieger, and PcjL Santos. 2020. "Association of the genetic ancestry with resistant hypertension in the ReHOT (Resistant Hypertension Optimal Treatment) randomized study." *Scientific Reports* 10 (1):020-58540.
- Cavalcante, Lourianne Nascimento, Jose Tadeu Stefano, Mariana V. Machado, Daniel F. Mazo, Fabiola Rabelo, Kiyoko Abe Sandes, Flair José Carrilho, Helena Cortez-Pinto, Andre Castro Lyra, and Claudia P. de Oliveira. 2015. "Genetic ancestry analysis in non-alcoholic fatty liver disease patients from Brazil and Portugal." *World journal of hepatology* 7 (10):1433-8. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1433.
- Cavalli-Sforza, Luigi Luca, Luca Cavalli-Sforza, Paolo Menozzi, and Alberto Piazza. 1994. *The history and geography of human genes*: Princeton university press.
- Chande, A. T., L. Rishishwar, A. B. Conley, A. Valderrama-Aguirre, M. A. Medina-Rivas, and I. K. Jordan. 2020. "Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk

- inference in Hispanic/Latino populations." *BMC Med Genet* 21 (Suppl 2):020-01068.
- Chande, Aroon T., Jessica Rowell, Lavanya Rishishwar, Andrew B. Conley, Emily T. Norris, Augusto Valderrama-Aguirre, Miguel A. Medina-Rivas, and I. King Jordan. 2017. "Influence of genetic ancestry and socioeconomic status on type 2 diabetes in the diverse Colombian populations of Chocó and Antioquia." *Scientific Reports* 7 (1):17127. doi: 10.1038/s41598-017-17380-4.
- Cheng, Ching-Yu, David Reich, Christopher A. Haiman, Arti Tandon, Nick Patterson, Elizabeth Selvin, Ermeg L. Akyzbekova, et al. 2012. "African ancestry and its correlation to type 2 diabetes in African Americans: a genetic admixture analysis in three U.S. population cohorts." *PLoS One* 7 (3):e32840-e. doi: 10.1371/journal.pone.0032840.
- Coelho-Landell, Carolina Almeida, Roberta Garcia Salomão, Maria Olimpia Ribeiro do Vale Almada, Mariana Giaretta Mathias, Roseli Borges Donega Toffano, Elaine Hillesheim, Tamiris Trevisan Barros, et al. 2019. "Metabo groups in response to micronutrient intervention: Pilot study." *Food science & nutrition* 8 (1):683-93. doi: 10.1002/fsn3.1357.
- Coram, Marc A, Sophie I Candille, Qing Duan, Kei Hang K Chan, Yun Li, Charles Kooperberg, Alex P Reiner, and Hua Tang. 2015. "Leveraging multi-ethnic evidence for mapping complex traits in minority populations: an empirical Bayes approach." *The American Journal of Human Genetics* 96 (5):740-52.
- Dhimal, Meghnath, Tamanna Neupane, and Mandira Lamichhane Dhimal. 2021. "Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases-A review." *FASEB bioAdvances* 3 (5):287-94. doi: 10.1096/fba.2020-00119.
- Di Cesare, Mariachiara, Young-Ho Khang, Perviz Asaria, Tony Blakely, Melanie J. Cowan, Farshad Farzadfar, Ramiro Guerrero, et al. 2013. "Inequalities in non-communicable diseases and effective responses." *The Lancet* 381 (9866):585-97. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61851-0.
- Domínguez-Cruz, Miriam Givisay, María de Lourdes Muñoz, Armando Totomoch-Serra, María Guadalupe García-Escalante, Juan Burgueño, Nina Valadez-González, Doris Pinto-Escalantes, and Álvaro Díaz-Badillo. 2018. "Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population." *Gene* 677:324-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.041>.
- Durães, Ronilson Oliveira, Gustavo Noriz Berardinelli, Allini Mafra da Costa, Cristovam Scapulatempo-Neto, Rui Pereira, Marco Antônio Oliveira, Denise Peixoto Guimarães, and Rui Manuel Reis. 2020. "Role of Genetic Ancestry in 1,002 Brazilian Colorectal Cancer Patients From Barretos Cancer Hospital." *Frontiers in Oncology* 10 (145). doi: 10.3389/fonc.2020.00145.
- Ezzati, Majid, Jonathan Pearson-Stuttard, James E. Bennett, and Colin D. Mathers. 2018. "Acting on non-communicable diseases in low- and middle-income

tropical countries." *Nature* 559 (7715):507-16. doi: 10.1038/s41586-018-0306-9.

- Florez, JC, MS Udler, and RL Hanson. 2018. "Genetics of Type 2 Diabetes." In *Diabetes in America*, edited by Catherine C. Cowie, Sarah Stark Casagrande, Andy Menke, Michelle A. Cissell, Mark S. Eberhardt, James B. Meigs, Edward W. Gregg, et al. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US).
- Forouzanfar, Mohammad H., Ashkan Afshin, Lily T. Alexander, H. Ross Anderson, Zulfiqar A. Bhutta, Stan Biryukov, Michael Brauer, et al. 2016. "Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *The Lancet* 388 (10053):1659-724. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Fritz, Jimena, Ruy Lopez-Ridaura, Shweta Choudhry, Christian Razo, and Hector Lamadrid-Figueroa. 2020. "The association of Native American genetic ancestry and high-density lipoprotein cholesterol: A representative study of a highly admixed population." *American Journal of Human Biology* 32 (6):e23426. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23426>.
- Gao, Xiaoyi, W. James Gauderman, Paul Marjoram, Mina Torres, Yii-Der I. Chen, Kent D. Taylor, Jerome I. Rotter, and Rohit Varma. 2014. "Native American ancestry is associated with severe diabetic retinopathy in Latinos." *Investigative ophthalmology & visual science* 55 (9):6041-5. doi: 10.1167/iovs.14-15044.
- Gomes, Marília B., Luis Eduardo Calliari, Deborah C. Santos, Luiza H. Muniz, Luis C. Porto, Dayse A. Silva, and Carlos A. Negrato. 2020. "Genomic ancestry and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: A multicenter study in Brazil." *Pediatric Diabetes* 21 (5):727-34. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13031>.
- Gomes, Marília Brito, Aline Brazão Gabrielli, Deborah Conte Santos, Marcela Haas Pizarro, Bianca S. V. Barros, Carlos Antonio Negrato, Sergio Atala Dib, Luís Cristóvão Porto, and Dayse A. Silva. 2018. "Self-reported color-race and genomic ancestry in an admixed population: A contribution of a nationwide survey in patients with type 1 diabetes in Brazil." *Diabetes Research and Clinical Practice* 140:245-52. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.021.
- Gupta, Deepak K., Brian Claggett, Quinn Wells, Susan Cheng, Man Li, Nisa Maruthur, Elizabeth Selvin, et al. 2015. "Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the atherosclerosis risk in communities study." *Journal of the American Heart Association* 4 (5):e001831. doi: 10.1161/jaha.115.001831.
- Gupta, Deepak K., Lori B. Daniels, Susan Cheng, Christopher R. deFilippi, Michael H. Criqui, Alan S. Maisel, Joao A. Lima, et al. 2017. "Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of

- Atherosclerosis)." *American Journal of Cardiology* 120 (6):1008-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.030.
- Guzmán-Castañeda, Sandra J., Esteban L. Ortega-Vega, Jacobo de la Cuesta-Zuluaga, Eliana P. Velásquez-Mejía, Winston Rojas, Gabriel Bedoya, and Juan S. Escobar. 2020. "Gut microbiota composition explains more variance in the host cardiometabolic risk than genetic ancestry." *Gut microbes* 11 (2):191-204. doi: 10.1080/19490976.2019.1634416.
- Halder, I, K E Kip, S. R. Mulukutla, A. N. Aiyer, O. C. Marroquin, G. S. Huggins, and S. E. Reis. 2012. "Biogeographic ancestry, self-identified race, and admixture-phenotype associations in the Heart SCORE Study." *Am J Epidemiol* 176 (2):146-55.
- Hanson, R. L., C. V. Van Hout, W. C. Hsueh, A. R. Shuldiner, S. Kobes, M. Sinha, L. J. Baier, and W. C. Knowler. 2020. "Assessment of the potential role of natural selection in type 2 diabetes and related traits across human continental ancestry groups: comparison of phenotypic with genotypic divergence." *Diabetologia* 63 (12):2616-27.
- Hopia, Hanna, Eila Latvala, and Leena Liimatainen. 2016. "Reviewing the methodology of an integrative review." *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 30 (4):662-9. doi: 10.1111/scs.12327.
- Hu, Hao, Chad D. Huff, Yuko Yamamura, Xifeng Wu, and Sara S. Strom. 2015. "The Relationship between Native American Ancestry, Body Mass Index and Diabetes Risk among Mexican-Americans." *PLoS One* 10 (10):e0141260. doi: 10.1371/journal.pone.0141260.
- John, S. W., J. H. Krege, P. M. Oliver, J. R. Hagaman, J. B. Hodgins, S. C. Pang, T. G. Flynn, and O. Smithies. 1995. "Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension." *Science* 267 (5198):679-81.
- Kazibwe, Joseph, Phuong Bich Tran, and Kristi Sidney Annerstedt. 2021. "The household financial burden of non-communicable diseases in low- and middle-income countries: a systematic review." *Health research policy and systems* 19 (1):96-. doi: 10.1186/s12961-021-00732-y.
- Keaton, J. M., J. N. Hellwege, A. Giri, E. S. Torstenson, C. P. Kovesdy, Y. V. Sun, P. W. F. Wilson, et al. 2021. "Associations of biogeographic ancestry with hypertension traits." *J Hypertens* 39 (4):633-42.
- Lima-Costa, M. Fernanda, Juliana Vaz de Mello Mambrini, Maria Lea Corrêa Leite, Sérgio Viana Peixoto, Josélia Oliveira Araújo Firmo, Antônio Ignácio de Loyola Filho, Mateus H. Gouveia, et al. 2016. "Socioeconomic Position, But Not African Genomic Ancestry, Is Associated With Blood Pressure in the Bambui-Epigen (Brazil) Cohort Study of Aging." *Hypertension* 67 (2):349-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06609.
- Lins, T. C., A. S. Pires, R. S. Paula, C. F. Moraes, R. G. Vieira, L. G. Vianna, O. T. Nobrega, and R. W. Pereira. 2012. "Association of serum lipid components

- and obesity with genetic ancestry in an admixed population of elderly women." *Genet Mol Biol* 35 (3):575-82.
- Livingstone, Frank B, and Theodosius Dobzhansky. 1962. "On the non-existence of human races." In.
- Marigorta, Urko M., Oscar Lao, Ferran Casals, Francesc Calafell, Carlos Morcillo-Suárez, Rui Faria, Elena Bosch, et al. 2011. "Recent human evolution has shaped geographical differences in susceptibility to disease." *BMC Genomics* 12:55-. doi: 10.1186/1471-2164-12-55.
- Morris, Andrew P. 2011. "Transethnic meta-analysis of genomewide association studies." *Genetic epidemiology* 35 (8):809-22.
- Muñoz, Angélica M., Claudia M. Velásquez, and Gabriel Bedoya. 2016. "Cardio-metabolic parameters are associated with genetic admixture estimates in a pediatric population from Colombia." *BMC genetics* 17 (1):93-. doi: 10.1186/s12863-016-0402-5.
- Nannini, Drew, Mina Torres, Yii-Der I. Chen, Kent D. Taylor, Jerome I. Rotter, Rohit Varma, and Xiaoyi Gao. 2016. "African Ancestry Is Associated with Higher Intraocular Pressure in Latinos." *Ophthalmology* 123 (1):102-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.042.
- Non, Amy L., Clarence C. Gravlee, and Connie J. Mulligan. 2012. "Education, genetic ancestry, and blood pressure in African Americans and Whites." *American journal of public health* 102 (8):1559-65. doi: 10.2105/ajph.2011.300448.
- Norris, Emily T., Lu Wang, Andrew B. Conley, Lavanya Rishishwar, Leonardo Mariño-Ramírez, Augusto Valderrama-Aguirre, and I. King Jordan. 2018. "Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America." *BMC Genomics* 19 (8):861. doi: 10.1186/s12864-018-5195-7.
- Oscarsson, Jan, and Eva Hurt-Camejo. 2017. "Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review." *Lipids in health and disease* 16 (1):1-13.
- Quintana-Murci, Lluís. 2016. "Understanding rare and common diseases in the context of human evolution." *Genome Biology* 17 (1):225. doi: 10.1186/s13059-016-1093-y.
- Roth, Gregory A., Degu Abate, Kalkidan Hassen Abate, Solomon M. Abay, Cristiana Abbafati, Nooshin Abbasi, Hedayat Abbastabar, et al. 2018. "Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet* 392 (10159):1736-88. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32203-7.
- Ruiz-Narváez, E A, L Bare, A Arellano, J Catanese, and H Campos. 2010. "West African and Amerindian ancestry and risk of myocardial infarction and

metabolic syndrome in the Central Valley population of Costa Rica " *Human Genetics* 127 (6):629-38.

- Sanchez, OA, DA Duprez, H Bahrami, CA Peralta, LB Daniels, JA Lima, A Maisel, AR Folsom, and DR Jacobs. 2015. "Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and incidence of diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." *Diabetes & Metabolism* 41 (5):378-86.
- Santos, Deborah Conte, Laura Gomes Nunes de Melo, Marcela Haas Pizarro, Bianca S. V. Barros, Carlos Antonio Negrato, Luís Cristóvão Porto, Dayse A. Silva, et al. 2020. "Genomic ancestry as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes from an admixed population: a nested case–control study in Brazil." *Acta Diabetologica* 57 (8):937-45. doi: 10.1007/s00592-020-01498-5.
- Santos, Deborah Conte, Marcela Haas Pizarro, Bianca S. V. Barros, Laura G. Nunes de Melo, Luis Cristovão Porto, Dayse A. Silva, and Marília Brito Gomes. 2018. "Does ancestry influence health-related quality of life in type 1 diabetes patients? A nationwide study in Brazil." *Acta Diabetologica* 55 (4):377-85. doi: 10.1007/s00592-017-1096-5.
- Serhan, Charles N, Nan Chiang, and Thomas E Van Dyke. 2008. "Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators." *Nature Reviews Immunology* 8 (5):349-61.
- Serre, David, and Svante Pääbo. 2004. "Evidence for gradients of human genetic diversity within and among continents." *Genome research* 14 (9):1679-85.
- Shahabi, A., M. L. Wilson, J. P. Lewinger, T. M. Goodwin, M. C. Stern, and S. A. Ingles. 2013. "Genetic admixture and risk of hypertensive disorders of pregnancy among latinas in los angeles county." *Epidemiology* 24 (2):285-94.
- Soares-Souza, Giordano, Victor Borda, Fernanda Kehdy, and Eduardo Tarazona-Santos. 2018. "Admixture, genetics and complex diseases in Latin Americans and US Hispanics." *Current Genetic Medicine Reports* 6 (4):208-23.
- Sun, Hanxiao, Meng Lin, Emily M. Russell, Ryan L. Minster, Tsz Fung Chan, Bryan L. Dinh, Take Naseri, et al. 2021. "The impact of global and local Polynesian genetic ancestry on complex traits in Native Hawaiians." *PLoS genetics* 17 (2):e1009273-e. doi: 10.1371/journal.pgen.1009273.
- Theusch, Elizabeth, Marisa W. Medina, Jerome I. Rotter, and Ronald M. Krauss. 2014. "Ancestry and other genetic associations with plasma PCSK9 response to simvastatin." *Pharmacogenetics and genomics* 24 (10):492-500. doi: 10.1097/fpc.0000000000000081.
- Van Tassell, Jon C., Daichi Shimbo, Rachel Hess, Rick Kittles, James G. Wilson, Lynn B. Jorde, Man Li, et al. 2020. "Association of West African ancestry and blood pressure control among African Americans taking antihypertensive medication in the Jackson Heart Study." *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 22 (2):157-66. doi: 10.1111/jch.13824.

Whittemore, Robin, and Kathleen Knafel. 2005. "The integrative review: updated methodology." *Journal of Advanced Nursing* 52 (5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

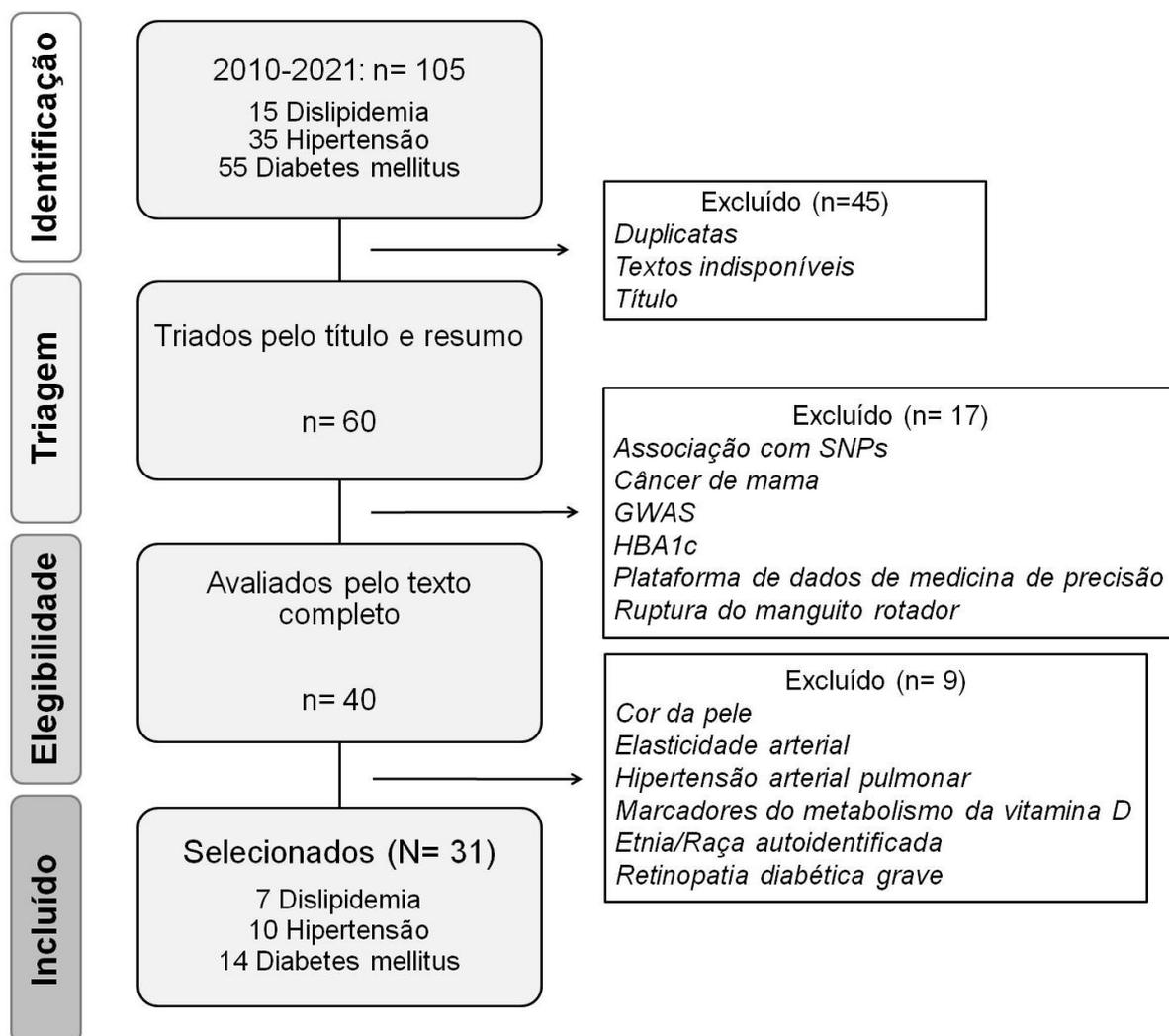
WHO. 2003. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation*. Edited by 916, *WHO Technical Report Series*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

———. 2021. "Noncommunicable diseases." World Health Organization, Accessed August 6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

Yang, Chaojie, Brian Hallmark, Jin Choul Chai, Timothy D. O'Connor, Lindsay M. Reynolds, Alexis C. Wood, Michael Seeds, et al. 2021. "Impact of Amerind ancestry and FADS genetic variation on omega-3 deficiency and cardiometabolic traits in Hispanic populations." *Communications Biology* 4 (1):918. doi: 10.1038/s42003-021-02431-4.

Tabela 1. Relação entre ancestralidade genética e DCNTs (hipertensão, diabetes e dislipidemias) nos vários grupos étnico/raciais.

Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos adaptado do método PRISMA.



**Figura. 1.** Fluxograma das etapas de seleção dos artigos adaptado do método PRISMA.

**Table 1.** Relação entre ancestralidade genética e DCNTs (hipertensão, diabetes e dislipidemias) nos vários grupos étnico/raciais.

Ref.	Local do estudo	Tipo do estudo	Amostragem	Faixa etária (média)	Desfecho estudado	Ancestralidade das estudadas	Ancestralidade associada ao desfecho
Azulay et al. 2021	Brasil	Caso/controle	Estratificada	Adultos (29 anos)	DM 1	EUR, NAA e AFR	Sem associação/DM1
Barros et al. 2020	Brasil	Transversal	Aleatória estratificada	Adultos (29 anos)	SM	AFR, EUR e AME	Sem associação/DM 1
Booth et al. 2018	EUA	Coorte	Estratificada	Adultos (59,4 anos)	HAS noturna	AFR	Sem associação/ hipertensão noturna
Bueno et al. 2020	Brasil	Ensaio clínico prospectivo randomizado	Aleatória estratificada	Adultos (53,8 anos)	HAS resistente	EUR, AFR e AME	Sem associação/ hipertensão resistente
Cavalcante et al. 2015	Brasil e Portugal	Transversal	Estratificada	Adultos (50 anos)	Doença hepática gordurosa não alcoólica	AFR, AME e EUR	Sem associação/ doença hepática gordurosa não alcoólica
Chande et al. 2020	EUA	Observacional	Aleatória	Adultos e idosos (20- 79 anos)	Score de risco poligênico para DM2	AFR, EUR e NAA	AFR: +/-risco de DM2 (COL) EUR: -/risco de DM2 (EUA) NAA: +/-risco de DM2 (EUA)
Chande et al. 2017	Colômbia	Coorte	Aleatória	-	DM 2	AFR, EUR e NAA	AFR: +/-DM2
Cheng et al. 2012	EUA	Coorte	Aleatória estratificada	Adultos e idosos	DM 2	AFR	AFR: +/-DM 2 e HbA 1c
Coelho-Landell et al. 2019	Brasil	Coorte longitudinal	Aleatória estratificada	Crianças (11,6 anos)	Níveis de vitaminas e lipídios	EUR, EAS, CSAS, NAA, AFR, OR	EUR e NAA: +/-LDL

Ref.	Local do estudo	Tipo do estudo	Amostragem	Faixa etária (média)	Desfecho estudado	Ancestralidade das estudadas	Ancestralidade associada ao desfecho
Fritz et al. 2020	México	Transversal	Aleatória estratificada	Adultos jovens e de meia idade e idosos	Colesterol HDL	NAA, EUR e AFR	NAA: +/- low Colesterol HDL levels
Gao et al. 2014	EUA	Caso/controle	Aleatória estratificada	Idosos (62,75 anos)	Retinopatia diabética	NAA e AFR	NAA: +/-retinopatia diabética
Gomes et al. 2018	Brasil	Caso/controle	Aleatória estratificada	Adultos (30,6 anos)	DM 1	AFR, EUR e NAA	EUR: +/-DM 1
Gomes et al. 2020	Brasil	Coorte	Aleatória estratificada	Adolescentes (16,4 anos)	Controle glicêmico	AFR, EUR e AME	Sem associação/controle glicêmico
Gupta et al. 2015	EUA	Observacional	Probabilística estratificada	Adultos e idosos (45 a 64 anos)	Níveis de peptídeo natriurético (NTproBNP)	AFR e EUR	EUR: +/- níveis de NTproBNP elevado
Gupta et al. 2017	EUA	Observacional prospectivo	Estratificada	Idosos (62,5 anos)	Níveis de peptídeo natriurético (NTproBNP)	AFR e EUR	AFR: + / NT-proBNP baixo EUR: +/-NT-proBNP elevado
Guzmán-Castañeda et al. 2020	Colômbia	Transversal	Estratificada	Adultos e idosos (18-62 anos)	Risco cardiometabólico	EUR, NAA e AFR	NAA e AFR: +/-insulina em jejum, IMC e risco cardiometabólico
Halder et al. 2012	EUA	Transversal	Aleatória estratificada	Adultos (58, anos)	Doenças cardiovasculares	AF-BGA	AF-BGA: +/-IMC e PAD
Hu et al. 2015	EUA	Longitudinal prospectivo	Aleatória estratificada	Adultos (39,65 anos)	Risco de DM	NAA, EUR e AFR	NAA: +/- risco de DM

Ref.	Local do estudo	Tipo do estudo	Amostragem	Faixa etária (média)	Desfecho estudado	Ancestralidade das estudadas	Ancestralidade associada ao desfecho
Lima-Costa et al. 2016	Brasil	Coorte	Estratificada	Idosos (68,8 anos)	PA	AFR, EUR e NAA	Sem associação/ PAS
Lins et al. 2012	Brasil	Transversal	Aleatória estratificada	Idosos (60 anos)	Lipídeos séricos	EUR; NAA e AFR	AMR: +/LDL e triglicerídeos plasmáticos
Muñoz et al. 2016	Colômbia	Transversal	Estratificada	Adolescentes (14 anos)	Parâmetros cardiometabólico	EUR, AFR e AME	NAA: +/TG EUR: -/PAS AFR: +/PAS
Nannini et al. 2016	EUA	Associação genética de base populacional	Estratificada	Adultos (54,9 anos)	Pressão intraocular	AFR, EUR e NAA	AFR: +/-hipertensão e pressão intraocular
Non et al. 2012	EUA	Caso/controle	Estratificada	Adultos (45,29 anos)	Varição da PA	AFR e EUR	Sem associação/PA
Ruiz-Narváez et al. 2010	Costa Rica	Caso/controle	Estratificada	Adultos	Risco de infarto do miocárdio não fatal	EUR, AME e AFR	AFR: + risco de infarto e HAS AMR: +SMet e glicemia de jejum alterada
Santos et al. 2018	Brasil	Transversal	Aleatória estratificada	Crianças (12,2 anos)	DM 1	EUR, AFR e AME	Sem associação/DM1
Santos et al. 2020	Brasil	Caso/controle	Aleatória estratificada	Adultos (36,7 anos)	Risco de retinopatia diabética	EUR, NAA e AFR	AFR: +/-retinopatia diabética grave
Shahabi et al. 2013	EUA	Caso/controle	Estratificada	Adultos (27,2 anos)	Distúrbios hipertensivos da gravidez	EUR, AFR e NAA	AFR: +/- risco de hipertensão gestacional

Ref.	Local do estudo	Tipo do estudo	Amostragem	Faixa etária (média)	Desfecho estudado	Ancestralidade das estudadas	Ancestralidade associada ao desfecho
Sun et al. 2021	EUA	Coorte multiétnica	Aleatória estratificada	Adultos e idosos (45–75 anos)	Características complexas	PNS, NAA, EAS e AFR	PNS: +/IMC, HDL, DM 2, obesidade e insuficiência cardíaca
Theusch et al. 2015	EUA	Observacional prospectivo	Aleatória estratificada	Adultos (54,4 anos)	Resposta plasmática de PCSK9 à sinvastatina	EUR, OM AFR, AS NAA	judaica Ashkenazi: +/- PCSK9
Van Tassell et al. 2020	EUA	Transversal	Aleatória estratificada	Idosos (60 anos)	Controle da PA	AFR	Sem associação/ controle da PA
Yang et al. 2021	EUA	Coorte longitudinal	Aleatória estratificada	Idosos (61,2 anos)	Ácidos graxos	NAA, EUR e AFR	AME: -/ácidos graxos poli-insaturados AME: +/TG

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; DM1 = Diabetes mellitus tipo 1; HAS= hipertensão arterial sistêmica; PA= pressão arterial, CC = circunferência da cintura.

EUR = europeia, EAS= leste asiático, CSAS= sul e central asiático, NAA= nativo americano, AFR= africana, OR= oriente médio, AME= ameríndia, AF-BGA= ancestralidade biogeográfica africana; PAD= pressão sanguínea diastólica, NTproBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide, PNS = polinésia.

## 5.2 MANUSCRITO 2

O manuscrito será submetido à Revista *Genetics and Molecular Biology* (1.771, fator de impacto em 2020), elaborado conforme as instruções para autores do mesmo. As normas para submissão estão disponíveis em: <https://www.scielo.br/revistas/gmb/iinstruc.htm>.

**O GRAU DE ANCESTRALIDADE VARIA DENTRO DE UM MESMO GRUPO  
POPULACIONAL? EVIDÊNCIAS A PARTIR DA ANÁLISE DA ANCESTRALIDADE  
NO INTERIOR DA BAHIA**

Jamille Silva Oliveira<sup>1</sup> and Rafael Pereira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde, Bahia, BA, Brazil.

Corresponding Author

Jamille Silva Oliveira. Laboratório de Biologia e Genética Humana, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Pavilhão Administrativo, Avenida José Moreira Sobrinho s/n, 45208-091. Bahia, BA, Brazil. E-mail: oliveira.j.s@hotmail.com.  
ORCID: 0000-0002-7275-5352

## O GRAU DE ANCESTRALIDADE VARIA DENTRO DE UM MESMO GRUPO POPULACIONAL? EVIDÊNCIAS A PARTIR DA ANÁLISE DA ANCESTRALIDADE NO INTERIOR DA BAHIA

### RESUMO

O estado da Bahia apresenta o mesmo contexto histórico de formação populacional do Brasil (mistura entre os índios, europeus e africanos), em razão de ter sido o local inicial da colonização e povoamento do país. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar as proporções de mistura interétnica na população do interior do estado da Bahia. Para esta investigação, uma amostra de 298 indivíduos idosos de Aiquara (BA), foi avaliada por 12 *loci* para calcular as estimativas de ancestralidade. Analisando as frequências alélicas, observou-se desvio no EHW e desequilíbrio de ligação entre os *loci*, sinais de mistura recente e estruturação populacional. As estimativas de mistura demonstraram uma prevalência da ancestralidade europeia (EUR = 67%), seguida pelas contribuições africana (AFR = 19%) e "ameríndia" (AME = 14%). Contudo, um achado inesperado foi uma menor contribuição AFR na amostra estudada do interior da Bahia, diferentemente da proporção de grandes cidades do próprio estado e do Brasil. Dessa forma, as estimativas de ancestralidade, normalmente obtidas em grandes centros do Brasil, não deveriam ser aplicadas como estimativas globais para todas as regiões, devendo sim, ser avaliadas em cada localidade, já que estas podem influenciar as análises de associação com doenças cujo risco varia entre grupos ancestrais.

**Palavras-chave:** Brazil; Genetic ancestry; African Ancestry; European Ancestry; Amerindian Ancestry; Population substructure

## INTRODUÇÃO

Os brasileiros apresentam uma particularidade genética que a diferencia da população de outros países, o que se justifica por sua peculiar história de colonização, sendo, portanto, um exemplo de população a ser utilizada em investigações que buscam compreender o efeito da miscigenação no genoma e sua expressão. A população brasileira é resultado da mistura interétnica, ao longo de cinco séculos, de povos indígenas nativos, colonizadores portugueses e africanos escravizados, o que confere um padrão de mistura com grande heterogeneidade (Pena *et al.*, 2009). No que diz respeito à história de povoamento do Brasil esses grupos distribuíram-se por seu território de forma distinta, como demonstra a proporção estimada de ancestralidade genética nas suas cinco regiões do país (Lins *et al.*, 2010; Pena *et al.*, 2011; Souza *et al.*, 2019). Em síntese, a estrutura populacional é moldada pelas circunstâncias de cada localidade, assim o país apresenta um cenário de diversidade que gera subestruturas genéticas pelo grau de mistura (Kehdy *et al.*, 2015). Não obstante, a maioria das análises conhecidas até o momento envolvem populações de grandes centros do Brasil, o que limita o entendimento do grau de miscigenação nas regiões de interior do país.

O estado da Bahia (nordeste do Brasil) apresenta o mesmo cenário de formação populacional do país, já que foi o berço da colonização e povoamento. É conveniente destacar que houve uma mistura mais intensa por parte de europeus e africanos, uma vez que a população de índios foi dizimada, ao longo dos anos, pela violência e vulnerabilidade a doenças infecciosas trazidas pelos europeus (Salzano, 2012). Adicionalmente, a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Anual do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019), indica que a

Bahia é o estado com maior população de afrodescendentes segundo a autodeclaração da cor da pele (80,15% preta e parda). Porém, a cor da pele autodeclarada é um caráter insuficiente para inferir ancestralidade populacional/individual (Parra *et al.*, 2003), o que é confirmado por dados brasileiros de ancestralidade genética, que revelam um cenário distinto com as estimativas médias de 48,5% europeia, 43,18% africana e 8,29% ameríndia (Souza *et al.*, 2019).

Populações diferentes têm acumulado variação de SNPs dentro de uma dada região territorial ao longo do tempo e conseqüentemente haplótipos específicos foram gerados por conta do desequilíbrio de ligação. Nesse contexto, alguns marcadores genéticos são característicos de populações específicas (Micklos *et al.*, 2005). Diante dessas características distintas das populações foram desenvolvidos painéis de marcadores informativos de ancestralidade (AIM) capazes de estimar a ancestralidade individual/populacional. Nesse sentido, podem discriminar grupos étnicos dentro de uma população e são, portanto, ferramentas eficientes para fornecer estimativas de mistura étnica e assim gerar valores mais precisos das proporções ancestrais de uma população miscigenada (Parra *et al.*, 1998; Shriver *et al.*, 2003; Pena *et al.*, 2011; Rocha *et al.*, 2015).

Considerando o processo de miscigenação, a heterogeneidade étnica/racial e a pequena quantidade de trabalhos realizados na população baiana, principalmente no interior do estado (Nascimento *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2016), o presente estudo teve como objetivo avaliar as proporções de mistura interétnica na população do interior do estado da Bahia por Marcadores Informativos de Ancestrais autossômicos. Além de analisar os padrões de mistura e a estrutura genética obtidos a fim de compreender a história populacional desta região, e comparar os resultados

com os observados em outros territórios do país incluindo dados obtidos dentro do próprio estado da Bahia.

## **MATERIALS E MÉDOTOS**

### **AMOSTRA**

Foi incluído no estudo um total de 298 indivíduos, idosos ( $72.6 \pm 8.3$  anos – 60 a 95 anos), de ambos os sexos (60.1% mulheres), residentes no perímetro urbano do município de Aiquara, localizado no interior do estado da Bahia, nordeste do Brasil e com população estimada de 4.416 pessoas (IBGE, 2020). A amostragem deste estudo foi obtida na realização do projeto intitulado “Saúde e estilo de vida de idosos”, que visa avaliar o estilo de vida e estado de saúde da população idosa de Aiquara através de uma abordagem censitária. Todos os idosos foram visitados em suas residências e convidados a participar do estudo. Sendo todos esclarecidos a respeito dos procedimentos do estudo e os que concordaram em participar deram consentimento por escrito para o uso das amostras de forma anônima. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (CAAE: 10786212.3.0000.0055).

### **EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM**

Amostras de sangue venoso (5 ml) foram obtidas e usadas para extração do DNA a partir da camada leuco-plaquetária, usando o *QIAamp Blood DNA Mini Kit* (Qiagen, Hilden, Alemanha) segundo instruções do fabricante. Os ensaios de PCR foram realizados em condições específicas para cada marcador. Foi denominado de alelo \*1 (ex.: APO \* 1) o fragmento correspondente à banda de maior peso molecular

ou devido à presença de uma inserção, seguindo a convenção estabelecida por Parra *et al.* (1998). Os polimorfismos de nucleotídeo único *FY-NULL*, *RB1*, *LPL*, *OCA2*, *CKM*, *PON1* (rs854560), *PON1* (rs662) e *DRD2* foram identificados usando a PCR-RFLP (*Sty I*, *BamH I*, *Hae III*, *Taq I*, *Hinf I* e *BclI*, respectivamente). Enquanto, os polimorfismos inserção *Alu* e indel *AT3*, *APOA*, *PV92* e *SB19.3* por DNA amplificado por PCR. Os alelos foram identificados por detecção direta em gel de agarose após coloração com GelRed® ou gel de poliacrilamida após coloração com nitrato de prata.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

As frequências alélicas de cada locus foram estimadas por contagem direta, utilizando o programa FSTAT 2.8 (Goudet, 1995; Goudet, 2001). O programa GENEPOP 4.7 (Rousset, 2008) foi utilizado para identificar desvios no equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) nos testes de heterozigosidade observada e esperada. A análise de EHW foi realizada usando 100.000 de etapas de Markov Chain Monte Carlo e 100.000 de etapas de desmemorização. O GENEPOP também foi usado para calcular o desequilíbrio de ligação par a par usando o teste exato de Fisher para cada SNP.

As estimativas das proporções de mistura em nível de grupo populacional foram realizadas com o uso do programa Admix95, pelo método de identidade gênica (Chakraborty, 1985). Os dados referentes aos valores mundiais de frequência das populações pseudoparentais foram escolhidos buscando manter proximidade com dados históricos de colonização e migração (tabela1). Enquanto isso, para estimar a proporção de contribuição individual utilizou-se o software STRUCUTRE 2.3.4 (Pritchard *et al.*, 2000). As análises seguiram os parâmetros: 30.000 interações

de burn-in seguidas por 100.000 interações adicionais de Markov Chain Monte Carlo e ajuste predefinido de  $K = 3$  para o número de populações. Como pseudoancestrais foram utilizadas as seguintes amostras do projeto 1000 Genomes (Rios *et al.*, 2010): 405 africanos (Yoruba in Ibadan, Nigéria, Esan in Nigeria e Mende in Sierra Leone), 207 Leste asiático (Han Chinese in Beijing e Japanese in Tokyo) e 305 europeus (Iberian populations in Spain, Toscani in Italy e British in England and Scotland). A amostra do leste asiático foi incluída como pseudoancestral em substituição da ameríndia, uma vez que uma população nativa americana não está representada no conjunto de dados para os *loci* selecionados. Nesse sentido, esta última amostra populacional foi selecionada, pois apresenta similaridades estabelecidas das frequências alélicas com os ameríndios, sendo uma alternativa para distinguir os ancestrais ameríndios de africanos e europeus na amostra do estudo (Collins-Schramm *et al.*, 2004; Hernandez-Suarez *et al.*, 2014; Mychaleckyj *et al.*, 2017).

## RESULTADOS

### PARÂMETROS DESCRITIVOS DA POPULAÇÃO

As frequências alélicas dos *loci* genotipados no presente estudo divergiram moderadamente daquelas descritas na literatura para as populações pseudoancestrais (tabela 1). Análise para a verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) revelou que os loci *Sb19.3*, *APOA*, *Pv92*, *OCA2* e *Fy-null* estão em desvio ao esperado pelo EHW ( $p < 0,05$ ), os demais resultados aderem ao esperado pelo EHW. A análise mais detalhada indicou que os desvios observados são causados por déficit de heterozigotos na amostra. Além disso, o desequilíbrio

genotípico foi avaliado em um total de 1000 permutas, sendo observado desequilíbrio de ligação (LD) em 19,7% entre os pares de *loci* (tabela S2).

## ESTIMATIVA DE MISTURA

As estimativas de ancestralidade individuais (Structure) e as proporções de mistura ao nível de grupo ancestral (Admix95) geradas para a amostra populacional do sudoeste da Bahia apresentaram valores consistentes com o modelo tri-híbrido, como o esperado para a população brasileira. Nessa perspectiva, ambas as análises demonstraram que a contribuição europeia foi maior, seguida da africana e "ameríndia" (tabela 1). Vale ressaltar que as análises no software Structure não foram realizadas com os *loci* *APO*, *AT3*, *SB19.3* e *PV92*, por não possuírem dados genotípicos disponíveis para as populações consideradas pseudoparentais. Ademais, a figura 1 apresenta o gráfico de barra para as estimativas de mistura individuais das populações de referência (EUR, AFR e EAS), bem como as estimativas de Aiquara.

A figura 2 mostra o gráfico de triângulo que representa análise da estrutura populacional realizada pelo software *Structure* a partir dos genótipos das populações pseudoparentais. O valor assumido de K foi 3, sendo observado que os indivíduos de Aiquara apresentam-se distribuídos entre os três grupos populacionais pseudoancestrais, como esperado para uma população miscigenada. Além disso, observa-se que os *clusters* EUR e EAS não estão totalmente separados e, apesar da sobreposição, há um maior número de indivíduos de Aiquara agrupados próximo ao *cluster* EUR.

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar as proporções de mistura interétnica na população do interior do estado da Bahia por Marcadores Informativos de Ancestrais autossômicos. Nossos resultados indicam uma menor contribuição AFR na amostra estudada do interior da Bahia, diferentemente da proporção de grandes cidades do próprio estado e do Brasil.

A população brasileira é modelo para investigações de genética populacional em mistura por causa do modelo tri-híbrido do padrão de miscigenação de sua constituição. De fato, o processo de miscigenação gera particularidades no perfil genético de uma população, o que torna a população brasileira, e conseqüentemente a baiana, singular em comparação com outras. Assim, nossos dados são relevantes para compreender o cenário real da influência genética dos grupos ancestrais em amostras populacionais do interior do Brasil, já que o país possui proporções continentais e conseqüentemente apresenta povoamentos distintos em cada região e localidade do seu território. Ressalta-se que este é o primeiro trabalho a estimar a ancestralidade genética no sudoeste da Bahia com amostra superior a 100 indivíduos e com 12 loci aplicando o algoritmo de agrupamento Bayesiano (Structure).

A frequência alélica dos marcadores permitiu uma análise comparativa entre a amostra avaliada no presente estudo e populações mundiais, e o que se observa na região sudoeste do estado da Bahia, região Nordeste do Brasil, são sinais de mistura recente. As variações nas frequências alélicas entre a amostra e as populações pseudoancestrais podem ser explicadas pela história de formação (efeito fundador) e por eventos de mistura recentes. Além disso, quando a miscigenação é um evento recente, podem-se observar alguns efeitos sobre a

população, como os desvios ao esperado pelo EHW identificados na amostra do presente estudo. Nesse contexto, desvios no EHW são observados quando há a presença de fatores evolutivos ou problemas metodológicos, mas também quando a estruturação da população é real (Falush *et al.*, 2003).

Com efeito, a porcentagem de desequilíbrio de ligação observada entre os *loci* na amostra reforça a presença de mistura recente e estruturação populacional. Tal achado pode derivar da característica de povoamento da localidade, que ocorreu por volta de 1916 quando alguns retirantes fixaram moradia em terras doadas da Fazenda Preguiça, no território do município de Jequié, pertencente ao atual município de Aiquara (Aiquara, 2018). Neste contexto, a realização deste estudo com idosos do município permite estimar o grau de miscigenação do período referente ao povoamento do atual local de pesquisa.

Um ponto a se considerar é o fato de o município ser de pequeno porte populacional, o que pode levar a casamentos preferenciais, que também interferem no EHW e reduz os intercruzamentos aleatórios entre genótipos para manter o equilíbrio entre as gerações. A pesquisa de Kehdy *et al.* (2015) corrobora a inferência anterior, visto que, seus dados demonstraram que o acasalamento preferencial por ancestralidade é uma característica social que ocorre na história demográfica e do mesmo modo traça a estrutura genética do Brasil, com influência no desenho de estudos de associação genética em populações miscigenadas.

Considerando os *loci* analisados, verifica-se que a proporção de ancestralidade individual e em nível de grupo populacional apresenta dados distintos, porém próximos. Essa divergência pode ser atribuída aos diferentes modelos de análise dos programas Admix95 e Structure. Segundo Chakraborty (1985) os problemas na análise por identidade gênica (Admix95) geralmente estão

associados à identificação adequada de alelos ancestrais, assim pode ser que apenas certos grupos específicos de alelos ancestrais tenham contribuído para o processo de mistura. Além disso, se a migração do gene for assimétrica, por exemplo, quando um viés sexual for introduzido no processo de fluxo gênico, tal metodologia pode não fornecer meios de detectar o processo real de mistura.

Assim, as estimativas da contribuição média individual para EUR, AFR e EAS/AME foram de aproximadamente 67%, 19% e 14%, respectivamente. Esses resultados estão de acordo com outros achados que descrevem a maior contribuição EUR no Brasil (tabela 2). No entanto, observam-se diferenças na ancestralidade genômica entre grandes populações de regiões metropolitanas e as pequenas do interior do país. Essa heterogeneidade da população brasileira encontrada nas pesquisas (tabela 2) é influenciada pelo tipo de marcador molecular, tamanho e seleção da amostra, além do método de análise. Em suma, a ancestralidade observada em grandes populações das capitais não deveria ser extrapolada para populações menores do interior.

Em se tratando da Bahia observam-se valores de ancestralidade genômica heterogêneos entre os estudos realizados em cidades localizadas em territórios diferentes dentro do próprio estado (Silva *et al.*, 2015; Nascimento *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2016). Nesse contexto, observamos uma menor contribuição africana (18,5%) na presente amostra comparada com as proporções de grandes cidades do próprio estado e do Brasil. Tal dado é relevante e inesperado para a ancestralidade AFR dentro do estado brasileiro com maior contingente de pessoas declaradas pretas e pardas (80,15%) (IBGE, 2019), enquanto, para Aiquara foi de 75,13% (IBGE, 2010). e considerado, por essa razão, o estado com maior influência africana

A ancestralidade genômica moderadamente distinta encontrada entre os baianos também é influenciada pelos fatores já citados para a população brasileira e do mesmo modo está ligada às diferentes histórias de formação populacional de cada região. Assim, nossos achados corroboram a história do povoamento da Bahia com relação ao processo migratório dos africanos escravizados. Como exemplificado pela história da região portuária de Salvador e recôncavo baiano que receberam um grande número de imigrantes africanos (escravizados) durante o período colonial (Tavares, 2001), os quais em sua maioria estabeleceram-se em locais próximos, sendo assim, é esperado que as populações dessas regiões apresentem uma maior contribuição africana (Felix *et al.*, 2010). Enquanto isso, no interior do estado o povoamento e introdução dos africanos foram posterior a de Salvador, capital do estado da Bahia e recôncavo, os quais migraram para o interior em virtude, principalmente, da mineração (Tavares, 2001), limitando os locais que receberam uma maior influência africana em sua formação populacional. O que também influenciou a heterogeneidade populacional foi o fato de Aiquara até 1962 ter sido um distrito do município de Jequié (IBGE, 2020). Assim, Jequié desenvolveu no século XIX apoiado pelo comércio, sendo local de passagem de tropas e boiadas que vinham do norte de Minas em direção a Salvador (ARAÚJO, 1971) e nesse contexto recebeu um grupo grande de emigrantes, dentre eles mascates italianos (Santos, 1956).

Outro aspecto relevante observado é a estimativa para a contribuição AME/EAS (14,2%) maior na presente amostra quando comparada com as encontradas em outras cidades da Bahia (tabela 2). Essa estimativa particular pode ser atribuída ao efeito fundador, quando a formação da população se deu por um número pequeno indivíduos, os quais podem carregar genes com frequências AME

influenciando na estruturação genética, e assim a população terá uma amostra não aleatória dos genes. Nessa perspectiva, a mistura étnica presente na Bahia, representada pelas estimativas de ancestralidade do presente estudo, é consequência da sua história de povoamento, já que foi o ponto inicial da colonização do Brasil pelos portugueses e da imigração de africanos (escravizados), mas antes desses já havia os povos brasileiros, os índios. Em relação ao último grupo, há relatos e documentos históricos que evidenciam a presença de tribos das etnias Pataxó, Mongoyó e Ymboré no território do Centro sul baiano (Paraiso, 1982; Oliveira, 2012), conhecido como Sertão da Ressaca no período Colonial, sesmaria do capitão-mor João Gonçalves da Costa (Rocha, 2018).

Em síntese, nossos achados genéticos corroboram com os dados históricos de formação da população brasileira. A qual foi constituída por africanos oriundos de diferentes regiões da África em épocas diferentes, com traços culturais e genéticos exclusivos. Além disso, ocorreu uma grande miscigenação com o grupo de origem portuguesa, e, em menor proporção, com a população indígena nativa. Tal mistura cultural e genética deu origem a uma população distinta da de outros países o que pode ter afetado a frequência, distribuição e casualidade de doenças com forte determinação genética, como também ter influenciado a saúde da população brasileira. Nesse sentido, nossa população pode manifestar essas doenças com características específicas, tornando inviável a transferência dos resultados dos estudos sobre essas doenças conduzidas em outras populações (Martin *et al.*, 2017), por essa razão é relevante analisar o genoma brasileiro.

Não obstante, dados científicos bem estabelecidos demonstram que algumas doenças são mais frequentes na população afrodescendente brasileira, como: anemia falciforme, deficiência de 6-glicose-fosfato-desidrogenase, hipertensão

arterial, doença hipertensiva específica da gravidez e diabetes mellitus (Brasil, 2001). Já Brum et al. (Brum *et al.*, 2013) mostraram que em pacientes brasileiros com esclerose múltipla e neuromielite óptica há uma predominância da ancestralidade europeia 78,5% e 68,7%, respectivamente. Em parte, porque os descendentes de imigrantes europeus que desembarcaram no país no último século, em especial os italianos, pareciam ser mais suscetíveis à esclerose múltipla (Comini-Frota *et al.*, 2013).

Embora este estudo contribua com novas informações para a literatura existente, algumas limitações devem ser pontuadas. Esta pesquisa é limitada no tamanho da amostra e no número de marcadores. No entanto, o tamanho da amostra é representativo da localidade onde foi obtida, visto que se trata de um estudo censitário que buscou todos os idosos residentes na cidade. Adicionalmente, a inclusão somente de idosos permite estimar de forma mais próxima as estimativas de ancestralidade das primeiras gerações do município, visto que a migração é reportada em 1916 (~100 em relação à data de desenvolvimento deste projeto) e o presente estudo incluiu idosos de 60 a 95 anos. No que tange o número de marcadores genéticos, o pequeno número usado neste estudo pode ser apontado como uma limitação, no entanto, estudos prévios indicaram que um número reduzido de marcadores informativos pode ser adequado para estimar as proporções de ancestralidade (Silva *et al.*, 2010; Brum *et al.*, 2013; Coelho *et al.*, 2015). Além disso, o uso da população EAS do banco 1000 Genomes como pseudoancestral em vez de uma população nativa americana (NAA) também pode ter limitado o poder discriminatório dessas análises. Contudo, Silva et al. (2015) identificaram que o uso de bancos genômicos de população NAA e EAS gera resultados semelhantes na

estimativa da ancestralidade na população Brasileira, apoiando a substituição da população NAA pela EAS em nosso estudo.

## CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que os dados de ancestralidade genética do município de Aiquara são consistentes com a história de povoamento do interior da Bahia (Nordeste do Brasil), revelando uma estrutura genética específica na amostra oriunda do interior em comparação com a capital e região metropolitana do estado. Nessa perspectiva, esses achados ressaltam a heterogeneidade da população brasileira, evidenciando as particularidades do processo de miscigenação dessa população que ocorreu por cenários distintos dentro de um mesmo estado, o que reforça a necessidade de novas análises abrangendo outras populações do interior e mais marcadores para identificar a ancestralidade de cada localidade.

As estimativas de ancestralidade da população brasileira não devem ser extrapoladas para todo o território, ao invés disso devem ser investigadas pontualmente em cada localidade, o que seria mais coerente dadas as proporções continentais do Brasil.

Figura 1- Análises de ancestralidade (8 *loci*) para Aiquara considerando três populações pseudoparentais. Gráfico de barra gerado pelo STRUCTURE 2.3. (k: 3).

Figura 2- Análise da estrutura populacional considerando três grupos pseudoparentais e a população de estudo. Gráfico de triângulo gerado pelo STRUCTURE 2.3.

## REFERÊNCIAS

- Aiquara, Historia. <https://www.aiquara.ba.gov.br/detalhe-da-materia/info/historia/6505>
- ARAÚJO ÉPd (1971). A História de Jequié. EGB Editora, Salvador, Brasil (2001). Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Ministério Da Saúde. Secretaria De Políticas De Saúde. Brasília, Ministério da Saúde: 78.
- Brum DG, Luizon MR, Santos AC, Lana-Peixoto MA, Rocha CF, Brito ML, de Oliveira EM, Bichuetti DB, Gabbai AA, Diniz DS, *et al.* (2013). European ancestry predominates in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients from Brazil. *PLoS One*. 8: e58925.
- Chakraborty R (1985). Gene identity in racial hybrids and estimation of admixture rates. In: J. V. Neel and Y. R. Ahuja (eds) *Genetic micro-differentiation in man and other animals*. Indian Anthropological Association, Delhi: 171-180.
- Coelho A, Moura R, Cavalcanti C, Guimarães R, Sandrin-Garcia P, Crovella S and Brandão L (2015). A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil. *Genet Mol Res*. 14: 2876-2884.
- Collins-Schramm HE, Chima B, Morii T, Wah K, Figueroa Y, Criswell LA, Hanson RL, Knowler WC, Silva G, Belmont JW, *et al.* (2004). Mexican American ancestry-informative markers: examination of population structure and marker characteristics in European Americans, Mexican Americans, Amerindians and Asians. *Human Genetics*. 114: 263-271.
- Comini-Frota ER, Brum DG, Kaimen-Maciél DR, Fragoso YD, Barreira AA and Donadi EA (2013). Frequency of reported European ancestry among multiple sclerosis patients from four cities in the southern and southeastern regions of Brazil. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 115: 1642-1646.
- Falush D, Stephens M and Pritchard JK (2003). Inference of population structure using multilocus genotype data: linked loci and correlated allele frequencies. *Genetics*. 164: 1567-1587.
- Felix GES, Abe-Sandes K, Bonfim TM, Bendicho MT, Cisneiros P, Guedes R, Brandão CJF, Torres AJL, Brites C, Netto EM, *et al.* (2010). Ancestry informative markers and complete blood count parameters in Brazilian blood donors. *REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA*. 32: 282-285.
- Goudet J (1995). FSTAT (Version 1.2): A Computer Program to Calculate F-Statistics. *Journal of Heredity*. 86: 485-486.
- Goudet J (2001). FSTAT, a program to estimate and test gene diversities and fixation indices: Updated from Goudet (1995).
- Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, Zabaleta J and Tenesa A (2014). Genetic ancestry is associated with colorectal adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. *European Journal of Human Genetics*. 22: 1208-1216.
- IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Anual. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6408#resultado> (jan/2021).
- IBGE, Cidades: Aiquara. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/aiquara/historico> (08/27/2020).
- Kehdy FS, Gouveia MH, Machado M, Magalhães WC, Horimoto AR, Horta BL, Moreira RG, Leal TP, Scliar MO and Soares-Souza GB (2015). Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 112: 8696-8701.
- Lins TC, Vieira RG, Abreu BS, Grattapaglia D and Pereira RW (2010). Genetic composition of Brazilian population samples based on a set of twenty-eight ancestry informative SNPs. *Am J Hum Biol*. 22: 187-192.
- Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, Wojcik GL, Neale BM, Gravel S, Daly MJ, Bustamante CD and Kenny EE (2017). Human Demographic History Impacts Genetic Risk

- Prediction across Diverse Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 100: 635-649.
- Micklos DA, Freyer GA and Crotty DA (2005). A ciência do DNA. Artmed, Porto Alegre, Mychaleckyj JC, Havt A, Nayak U, Pinkerton R, Farber E, Concannon P, Lima AA and Guerrant RL (2017). Genome-wide analysis in Brazilians reveals highly differentiated Native American genome regions. *Molecular biology and evolution*. 34: 559-574.
- Nascimento AF, Oliveira JS, Silva Junior JC and Barbosa AA (2016). Genomic ancestry evaluated by ancestry-informative markers in patients with sickle cell disease. *Genet Mol Res*. 15: 15017604.
- Oliveira JS, Ferreira RS, Santos LM, Marin LJ, Corrêa RX, Luizon MR, Simões AL, Gadelha SR and Sousa SM (2016). Self-declared ethnicity and genomic ancestry in prostate cancer patients from Brazil. *Genet Mol Res*. 15.
- Oliveira RFd (2012). *ÍNDIOS PANELEIROS NO PLANALTO DA CONQUISTA: DO MASSACRE E O (QUASE) EXTERMÍNIO AOS DIAS ATUAIS*. Dissertação of Mestrado. Universidade Federal da Bahia- Salvador. Available at.
- Paraiso MHB (1982). *Caminhos de ir e vir e caminho sem volta: Índios, e estradas e Rios no Sul da Bahia*. Dissertação of Mestrado. Universidade Federal da Bahia, Salvador. Available at [[http://biblioteca.funai.gov.br/media/pdf/TESES/Caminhos\\_de\\_ir\\_e\\_vir\\_-\\_M\\_H\\_Paraiso\\_Parte\\_1.pdf](http://biblioteca.funai.gov.br/media/pdf/TESES/Caminhos_de_ir_e_vir_-_M_H_Paraiso_Parte_1.pdf)].
- Parra EJ, Marcini A, Akey J, Martinson J, Batzer MA, Cooper R, Forrester T, Allison DB, Deka R, Ferrell RE, *et al.* (1998). Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. *Am J Hum Genet*. 63: 1839-1851.
- Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM and *al. e* (2003). Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 177-182.
- Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FdS, Kohlrausch F, Magno LA, Montenegro RC, Moraes MO, *et al.* (2011). The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One*. 6: e17063.
- Pena SDJ, Pimenta JR and Bydlowski SP (2009). DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. October 42.
- Pritchard JK, Stephens M and Donnelly P (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*. 155: 945-959.
- Rios D, McLaren WM, Chen Y, Birney E, Stabenau A, Flicek P and Cunningham F (2010). A database and API for variation, dense genotyping and resequencing data. *BMC Bioinformatics*. 11: 238.
- Rocha AA (2018). *O PAPEL DE JOÃO GONÇALVES DA COSTA NA PRODUÇÃO DO ESPAÇO BAIANO – ENTRE OS SÉCULOS XVIII E XIX AS ORIGENS DO TERRITÓRIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA*. GEOPAUTA. 2.
- Rocha RM, Barra GB, Rosa EC, Garcia EC, Amato AA and Azevedo MF (2015). Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 59: 297-302.
- Rousset F (2008). genepop'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux. *Molecular Ecology Resources*. 8: 103-106.
- Salzano FM (2012). *Genômica e evolução: moléculas, organismos e sociedades*. Oficina de Textos, São Paulo,
- Santos N (1956). *A cidade de Jequié e sua região*. Revista Brasileira de Geografia, Rio de Janeiro,
- Shriver MD, Parra EJ, Dios S, Bonilla C, Norton H, Jovel C, Pfaff C, Jones C, Massac A, Cameron N, *et al.* (2003). Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. *Hum Genet*. 112: 387-399.
- Silva M, Zuccherato L, Soares-Souza G, Vieira Z, Cabrera L, Herrera P, Balqui J, Romero C, Jahuiria H and Gilman RH (2010). Development of two multiplex mini-sequencing panels of ancestry informative SNPs for studies in Latin Americans: an application to populations of the State of Minas Gerais (Brazil). *Genet Mol Res*. 9: 2069-2085.

- Silva TMd, Rani MS, Costa GNdO, Figueiredo MA, Melo PS, Nascimento JF, Molyneaux ND, Barreto ML, Reis MG, Teixeira MG, *et al.* (2015). The correlation between ancestry and color in two cities of Northeast Brazil with contrasting ethnic compositions. *Eur J Hum Genet.* 23: 984-989.
- Souza AMd, Resende SS, Sousa TNd and Brito CFAd (2019). A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genetics and molecular biology.* 42: 495-508.
- Tavares LHD (2001). *História da Bahia.* São Paulo, Editora UNESP. EDUFBA, Salvador, BA,

**Tabela 1-** Frequências alélicas observadas na amostra de Aiquara (AIQ) e previamente descritas em populações pseudoparentais. E estimativas de ancestralidade para Aiquara.

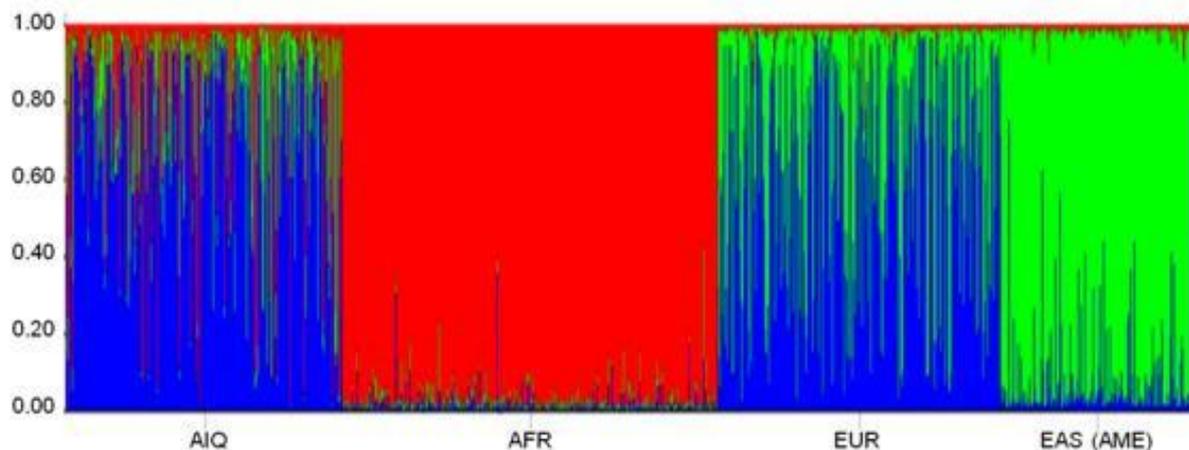
<i>Loci</i>	Frequência alélica				
	AIQ	EUR <sup>3,4</sup>	AFR <sup>3,4</sup>	AME <sup>1,2</sup>	EAS <sup>3,4</sup>
<i>APOA</i> (rs3138522)	0.546	0.965	0.782	0.997	0.856
<i>AT3</i> (rs3138521)	0.492	0.282	0.858	0.046	-
<i>Pv92</i> (rs3138523)	0.250	0.234	0.318	0.921	0.857
<i>SB19.3</i> (rs3138524)	0.728	0.918	0.373	0.711	0.761
<i>LPL</i> (rs285)	0.677	0.517	0.933	0.500	0.336
<i>DRD2</i> (rs1079598)	0.062	0.148	0.084	0.665	0.414
<i>CKM</i> (rs4884)	0.354	0.309	0.174	0.904	0.732
<i>RB1</i> (rs2252544)	0.529	0.287	0.909	0.106	0.373
<i>OCA2</i> (rs1800404)	0.480	0.786	0.127	0.488	0.386
<i>Fy -null</i> (rs2814778)	0.673	0.994	0.036	0.998	1.000
<i>PON1</i> (rs854560)	0.331	0.642	0.850	-	0.966
<i>PON1</i> (rs662)	0.510	0.710	0.247	-	0.334
Estimativas de ancestralidade					
	EUR	AFR	AME/EAS		
<b>Structure</b>	67.3	18.5	14.2	A = 0.043	
<b>Admix95</b>	69.56 ± 8.79	24.93±5.73	5.51±6.62	R <sup>2</sup> = 0.9283	

<sup>1</sup> Shriver et al., 2003; <sup>2</sup>Luizon et al., 2008; <sup>3</sup> <http://www.ensembl.org>; <sup>4</sup>Waltkins et al. 2001.  
AFR- africana, EUR- europeia, EAS- Leste Asiático e AME- ameríndias.

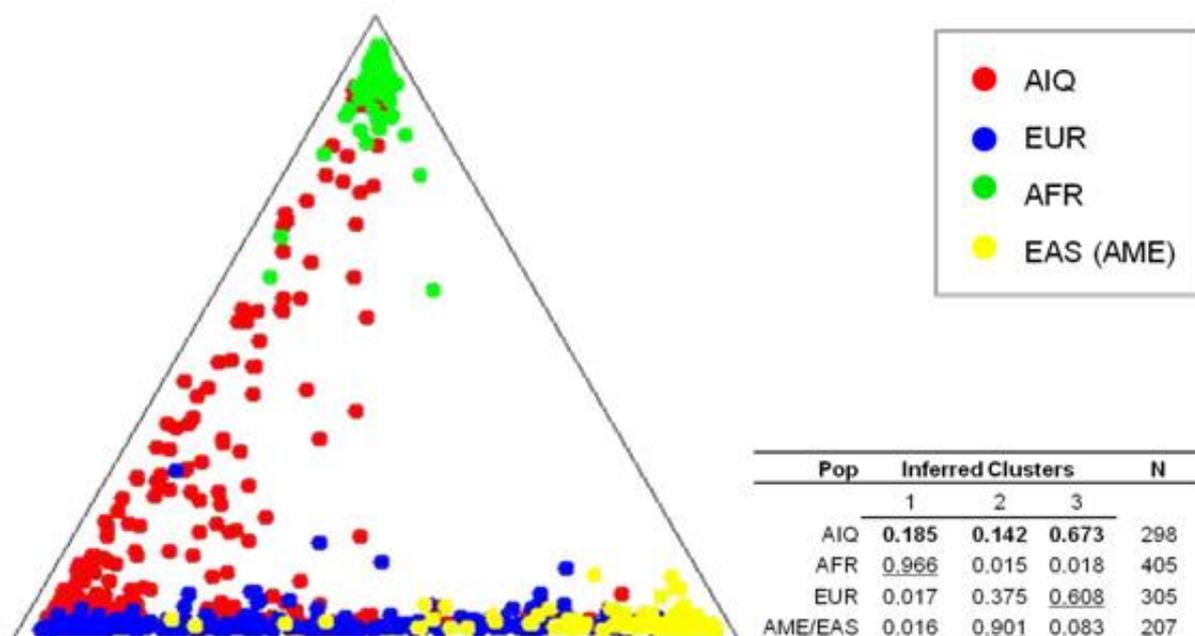
**Tabela 2-** Estimativas de ancestralidade genômica para o Brasil.

<b>Autor/ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Marcador</b>	<b>Software</b>	<b>EUR (%)</b>	<b>AFR (%)</b>	<b>AME/EAS (%)</b>
Moura et al., 2015	8.733 diversas regiões do Brasil-BR	Alu elements, STR/VNTRs, Indel e SNP	Meta-análise	62	21	17
Souza et al., 2019	31851 diversas regiões do Brasil-BR	Alu elements, STR/VNTRs, Indel e SNP	Meta-análise	68.1	19.6	11.6
Manta et al. 2013	294 Manaus- AM	46 Indel	Structure	45.9	16.3	37.8
Coelho et al., 2015	192 Recife- PE	12 SNP	Structure	59.7	23.0	17.3
Manta et al., 2012	413 Rio de Janeiro- RJ	46 Indels	Structure	55.2	31.1	13.7
Leite et al. 2011	172 Brasília-DF	21 SNP	Admixmap	69	21	10
Giolo et al. 2012	138 São Paulo-SP	250-750 SNP	Structure	61-56	15-17	15-17
Kehdy et al. 2015	Pelotas-RS	Indel e SNP	Admixture	76	16	8
Felix et al. 2010	289 Salvador- BA	Alu elements, INDEL e SNP	Admix	44	49	7
Silva et al. 2015	511 Salvador-BA	SNP	Structure	50.8	40.5	8.7
Nascimento et al. 2015	20 Jequié-BA	Alu elements, Indel e SNP	Admix	44	42	11
Oliveira et al., 2016	213 homens Itabuna e Ilhéus- BA	Alu elements, Indel e SNP	Admix	53.5	38.5	8
Oliveira et al., 2021*	298 Aiquara- BA	Alu elements, INDEL e SNP	Structure	67.3	18.5	14.2

\* Presente estudo.



**Figure 1-** Análises de ancestralidade (8 loci) para Aiquara considerando três populações pseudoparentais. Gráfico de barra gerado pelo STRUCTURE 2.3. (k: 3).



**Figure 2-** Análise da estrutura populacional considerando três grupos pseudoparentais e a população de estudo. Gráfico de triângulo gerado pelo STRUCTURE 2.3.

### 5.3 MANUSCRITO 3

O manuscrito será submetido à revista *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities* (2.192, fator de impacto em 2020), elaborado conforme as instruções para autores do mesmo. As normas para submissão estão disponíveis em: <https://www.springer.com/journal/40615>.

## **Relação entre ancestralidade genética e Síndrome Metabólica em uma população de idosos residentes na comunidade**

### **Jamille Silva Oliveira**

Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Avenida José Moreira Sobrinho s/n, 45208-091. Bahia, BA, Brazil

E-mail: oliveira.j.s@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-7275-5352

### **Rafael Pereira**

Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Avenida José Moreira Sobrinho s/n, 45208-091. Bahia, BA, Brazil

E-mail: rafaelpaula@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1800-1450

## Relação entre ancestralidade genética e Síndrome Metabólica em uma população de idosos residentes na comunidade

### RESUMO

**Introdução:** A ancestralidade genética e os fatores ambientais podem contribuir para as diferenças étnicas no risco da síndrome metabólica (SMet) ou de seus componentes individuais e não desconsiderar o patrimônio genético dos indivíduos pode produzir subestimação das diferenças étnicas no risco das DCV. O estabelecimento de muitas destas condições tem estreita relação com a capacidade de manutenção da homeostase, a qual declina com o envelhecimento. Neste contexto, é coerente investigar a relação entre marcadores genéticos de ancestralidade e a presença de alterações cardiometabólicas. Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar relação entre o grau de ancestralidade genética (Europeia, Africana e Ameríndia) com o diagnóstico de Síndrome Metabólica (SMet) e com cada um dos seus componentes isoladamente, em idosos residentes na comunidade. **Métodos:** Cento e sessenta e um idosos residentes na comunidade foram voluntários, sendo coletados dados sociodemográficos e do histórico de saúde, além de 10 ml de sangue venoso para avaliação de parâmetros bioquímicos e extração de DNA para análise da ancestralidade genética, avaliada por 12 *loci* para calcular as estimativas de ancestralidade (Leste asiático [EAS Ameríndia], Europeia [EUR] e Africana [AFR]). Os idosos foram estratificados de acordo com o diagnóstico de SMet, seguindo os critérios propostos pelo NCEP-ATPIII. Adicionalmente, a amostra foi estratificada de acordo com a presença ou ausência de cada critério que compõe o diagnóstico de SMet (i.e., diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, dislipidemia [HDL baixo], obesidade central (circunferência abdominal elevada)). O grau (i.e., percentual) de ancestralidade genética foi comparada entre idosos com e sem diagnóstico de SMet. As comparações foram realizadas com o teste Mann-Whitney, sendo o nível de significância estabelecido em  $p < 0.05$ . **Resultados:** A prevalência de SMet na população estudada foi de 40.4%. Não foi observada diferença significativa entre o grau de ancestralidade genética e o diagnóstico de SMet ( $p > 0.05$ ). Dentre os componentes do diagnóstico de SMet apenas o diagnóstico de Diabetes Mellitus (prevalência = 31.1%) apresentou diferença significativa no percentual de

ancestralidade, sendo observado uma maior proporção de ancestralidade Ameríndia entre os idosos diabéticos (Não diabéticos: 13.7% (6.3 a 35.8) x Diabéticos: 26.1% (10.6 a 48.5);  $p < 0.05$ ). **Conclusão:** Um maior percentual de ancestralidade EAS foi associado a maior prevalência de DM em idosos residentes na comunidade.

**Palavras-chave:** Estudos de Associação Genética; Medidas de Associação, Exposição, Risco ou Desfecho; Predisposição Genética para Doença; Doenças não Transmissíveis

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet) é um grupo de fatores de risco cardiometabólico e doenças não transmissíveis com alto risco de doença cardiovascular (DCV) [1], sendo uma das principais causas de mortalidade nos últimos 20 anos [2]. A SMet é caracterizada por uma natureza multifatorial e a ancestralidade genética tem sido associada a muitos fatores de risco cardiometabólico e doenças não transmissíveis que compõem o diagnóstico da SMet [3-5]. Na verdade, o background genético africano e ameríndio parece desempenhar um papel importante na suscetibilidade a doenças metabólicas [6-11].

Acredita-se que a suscetibilidade a doenças metabólicas associada à origem genética africana e ameríndia deriva da seleção natural, além de mudanças forçadas no estilo de vida [11-14], já que historicamente, em países colonizados, como o Brasil, os povos indígenas foram submetidos a drásticas mudanças de estilo de vida, incluindo hábitos alimentares [9]. A América Latina tem uma típica população miscigenada [15, 16] e a influência da ancestralidade genética como um determinante da saúde nesta população é de particular interesse.

O envelhecimento é outro fator não modificável que determina muitas doenças não transmissíveis [17], o que é particularmente relevante para países de baixa e média renda, uma vez que a taxa de crescimento da população  $\geq 60$  anos é cerca de três vezes mais rápida em países menos desenvolvidos do que em países mais desenvolvidos [18]. Não obstante, a interação do envelhecimento e ancestralidade genética para determinar os resultados clínicos tem sido investigada no Brasil, um país em desenvolvimento [6].

Lins et al. [6] apresentaram dados de componentes lipídicos séricos de idosas brasileiras e identificaram associações estatisticamente significativas entre a proporção de ancestralidade africana, bem como a proporção de ancestralidade ameríndia, e o lipídeo sérico. Apesar disso, a origem genética ameríndia tem sido consistentemente relatada como um determinante do controle glicêmico deficiente e Diabetes Mellitus tipo 2 [19-21] e a ancestralidade genética africana é relatada com determinante para a hipertensão nas Américas [22, 23], englobando outros dois componentes do diagnóstico da SMet.

Apesar de aumentar o conhecimento sobre a interação entre ancestralidade genética, envelhecimento e SMet (incluindo cada componente dos critérios diagnósticos) existe uma lacuna a ser investigada, como um grande estudo incluindo idosos de ambos os sexos e a análise da influência da ancestralidade genética no diagnóstico da SMet e cada componente dos critérios diagnósticos. Assim, o presente estudo teve como objetivo contemplar a lacuna exposta, investigando a relação entre o grau de ancestralidade genética com o diagnóstico de Síndrome Metabólica e com cada componente de seu diagnóstico (DM, hipertensão, hipertrigliceridemia, dislipidemia, circunferência da cintura aumentada), em idosos residentes na comunidade do Brasil, um país caracterizado pela mistura genética.

## **MÉTODOS**

### ***Amostra e local do estudo***

Todos os idosos ( $\geq 60$  anos) residentes na zona urbana de Aiquara, Bahia, Brasil foram convidados (visita domiciliar) a participar deste. Duzentos e oitenta e nove (289) indivíduos foram selecionados, no entanto, indivíduos acamados e / ou aqueles com deficiência cognitiva grave ( $n = 20$ ) foram excluídos. Além disso, onze indivíduos não consentiram a retirada de sangue e noventa e sete (97) tiveram problemas técnicos com suas amostras de sangue, limitando a identificação do polimorfismo do gene e/ou o diagnóstico de SMet. Desta forma, 161 idosos compuseram a amostra deste estudo. Os voluntários foram esclarecidos a respeito de todos os procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética local de acordo com a Declaração de Helsinque.

O município de Aiquara começou a ser povoado por volta de 1916 quando alguns retirantes fixaram moradia em terras doadas da Fazenda Preguiça, no território que pertencia o município de Jequié [24]. Assim, desenvolveu-se no século XIX apoiado pelo comércio, sendo local de passagem de tropas e boiadas oriundas do norte de Minas em direção a Salvador [25] e nesse contexto recebeu um grupo grande de emigrantes, dentre eles mascates italianos [26]. Há relatos e documentos históricos que evidenciam a presença de tribos das etnias Pataxó, Mongoyó e Ymboré no território do Centro sul baiano ao qual pertence [27, 28], conhecido como Sertão da Ressaca no período Colonial, sesmaria do capitão-mor João Gonçalves da Costa [29].

### ***Variáveis sociodemográficas e de estilo de vida***

Por meio de questionário, foram obtidas as variáveis: sexo, idade (60 ou mais), situação conjugal (tem acompanhante ou sem acompanhante), cor da pele autorreferida (branca, amarela, parda, indígena e preta), além da renda mensal.

### ***Definição de Síndrome Metabólica***

Utilizamos os critérios para SMet propostos pelo NCEP-ATP III, que consideram o diagnóstico de SMet quando pelo menos três das cinco características listadas estão presentes: circunferência abdominal (homens > 102 cm, mulheres > 88 cm); hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg / dL), colesterol HDL (homens < 40mg / dL, mulheres < 50mg / dL), hipertensão (diagnóstico prévio ou pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg) e glicemia em jejum  $\geq 110$  mg / dL ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus.

### ***Isolamento do DNA e genotipagem***

Amostras de sangue venoso (5 ml) foram obtidas e usadas para extração do DNA a partir da camada leuco-plaquetária, usando o *QIAamp Blood DNA Mini Kit* (Qiagen, Hilden, Alemanha) segundo instruções do fabricante. Os ensaios de PCR foram realizados em condições específicas para cada marcador. Os polimorfismos de nucleotídeo único *FY-NULL*, *RB1*, *LPL*, *OCA2*, *CKM*, *PON1* (rs854560), *PON1* (rs662) e *DRD2* foram identificados usando a PCR-RFLP (*Sty I*, *BamH I*, *Hae III*, *Taq I*, *Hinf I* e *BclI*, respectivamente). Enquanto, os polimorfismos inserção *Alu* e indel *AT3*, *APOA*, *PV92* e *SB19.3* por DNA amplificado por PCR. Os alelos foram

identificados por detecção direta em gel de agarose após coloração com GelRed<sup>®</sup> ou gel de poliacrilamida após coloração com nitrato de prata.

### ***Determinação da ancestralidade genética***

As estimativas das proporções de mistura individual foram realizadas com o uso do software STRUCUTRE 2.3.4 [30]. Como pseudoancestrais foram utilizadas amostras do projeto 1000 Genomes: 405 africanos (Yoruba in Ibadan, Nigéria, Esan in Nigeria e Mende in Sierra Leone), 207 Leste asiático (Han Chinese in Beijing e Japanese in Tokyo) e 305 europeus (Iberian populations in Spain, Toscani in Italy e British in England and Scotland). A amostra do leste asiático foi incluída como pseudoancestral em substituição da ameríndia, uma vez que uma população nativa americana não está representada no conjunto de dados para os *loci* selecionados. Nesse sentido, esta última amostra populacional foi selecionada, pois apresenta similaridades estabelecidas das frequências alélicas com os ameríndios, sendo uma alternativa para distinguir os ancestrais ameríndios de africanos e europeus na amostra do estudo [31-33].

### ***Análise estatística***

A prevalência de SMet na população estudada, bem como a prevalência de cada componente do diagnóstico de SMet foram apresentados com frequência absoluta e relativa. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição normal dos dados de percentual de ancestralidade EUR, EAS e AFR. Teste de Mann-Whitney foi usado para comparar o percentual de ancestralidade EUR, EAS e EUR entre os idosos com e sem SMet, assim como com e sem cada um dos componentes do diagnóstico de SMet.

Os dados foram relatados como mediana [Q1-Q3]. As diferenças entre as medianas com seus respectivos intervalos confiança 95% foram reportadas e usadas e interpretadas como uma medida do tamanho do efeito. Essa abordagem permite identificar a direção e a magnitude do efeito, justificando o uso como uma medida de tamanho de efeito adequada (Herbert, Jamtvedt, Hagen, Mead, & Chalmers, 2011). Todas as análises foram realizadas no software IBM SPSS V.21.0 (SPSS, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) e o nível de significância foi estabelecido em  $p \leq 0,05$  para todos os testes.

## RESULTADOS

A mediana da idade dos 161 idosos com todos os dados necessários para caracterizar o diagnóstico de SMet foi 72.0 [66.0 - 78.0] anos, sendo 64% do sexo feminino. 79.5% relataram ter acompanhante e 52.8% se autodeclararam pardos, 35.4% pretos, 8.1% brancos, 1.9% amarelos, 1.9% indígenas. A prevalência de SMet na população estudada foi de 40.4%, enquanto a prevalência de DM, hipertrigliceridemia, HAS, obesidade central e dislipidemia foram 31.1%, 29.8%, 68.9%, 42.7%, 45.9%, respectivamente. A mediana da renda mensal da população estudada era R\$ 937,00 [930,00 – 937,00], o que corresponde a aproximadamente um salário-mínimo (R\$ 954,00, referente ao ano de 2018). Estratificando a amostra pelo diagnóstico de SMet não houve diferença significativa na renda mensal entre aqueles com (R\$ 937,00 [920,00 – 937,00]) e sem SMet (R\$ 937,00 [932,00 – 937,00]).

A estimativa de ancestralidade média gerada para a amostra apresenta valores consistentes com o modelo tri-híbrido (EUR = 43.3 [16.9 – 73.0] %, AFR = 13.7 [3.6 – 41.5] % e EAS = 18.6 [8.0 – 44.2] %), como o esperado para a população brasileira. Quando estratificada pelo diagnóstico de SMet, não foi observada diferença significativa na estimativa de ancestralidade EUR, EAS e AFR entre os idosos com e sem SMet (Diferença entre medianas [IC 95%]: EAS = -0.20 [-5.9 a 5.0]%; EUR = 1.10 [-7.6 a 10.5]%; AFR = -1.60 [-5.3 a 1.7]%). Dentre os componentes que fazem parte dos critérios diagnósticos da SMet, apenas a DM apresentou diferença significativa na estimativa de ancestralidade genética EAS, indicando que os idosos diabéticos apresentavam um percentual de ancestralidade EAS 6.3% (EAS = -6.3 [-14.0 a -0.2]%) maior, em relação aos idosos sem DM. Os resultados das comparações de percentual de ancestralidade genética EAS, EUR e AFR dos idosos estratificados pelos desfechos aqui estudados são apresentados na tabela 1.

## DISCUSSÃO

Este estudo investigou a relação entre o grau de ancestralidade genética com o diagnóstico de Síndrome Metabólica e com cada um dos seus componentes isoladamente, em idosos residentes na comunidade. Identificamos que os idosos da

região estudada (i.e., uma localidade no nordeste do Brasil) são predominantemente de ascendência europeia, seguidos pelos componentes EAS e AFR. As estimativas de proporção das três populações pseudoparentais para esta amostra foram consistentes com as relatadas em estudos anteriores para brasileiros, apesar do uso de diferentes conjuntos de marcadores. A principal descoberta deste estudo foi que o grau de ancestralidade genética EAS foi significativamente maior entre os idosos diabéticos.

O Brasil é um país caracterizado por grande miscigenação de sua população e, conforme esperado, a ancestralidade europeia foi predominante na amostra aqui estudada. Pena et al. [34] contextualizam a grande imigração de europeus para o Brasil entre os séculos 19 e 20, o que justifica a predominância da ancestralidade genética de herança europeia. Apesar deste maior percentual de ancestralidade europeia, nossos resultados não permitem associar este perfil genômico a maior predisposição aos desfechos clínicos aqui estudados. De fato, uma ampla literatura científica sugere que a ancestralidade africana e ameríndia esteja associada a maior predisposição a diversas doenças cardiovasculares [5-11].

A SMet é uma condição clínica multifatorial, englobando vários fatores de risco cardiovascular e comorbidades, os quais são reconhecidamente associados ao background genético. De fato, há evidências de que a SMet se manifesta de forma diferente de acordo com grupo ancestral [35]. Na presente análise, observamos que a proporção de ancestralidade genética não apresentou relação com o diagnóstico de SMet, embora tenha apresentado relação com o diagnóstico de DM, um dos componentes do diagnóstico da SMet.

Apesar de os idosos com DM terem apresentado globalmente maior mistura europeia, a proporção de ancestralidade EAS mostrou-se significativamente maior entre os idosos diabéticos, se comparado aos não-diabéticos. Estudos prévios realizados em populações das Américas já indicavam esta possível associação. Caro-Gomez et al. [19] sugerem a presença de um efeito sutil do componente genético nativo americano sobre o risco de baixa função das células  $\beta$ , um dos traços característicos do DM2 na população colombiana. Por outro lado, Domínguez-Cruz et al. [20] mostraram que a análise da estrutura populacional não apresentou diferenças entre pacientes com DM2 e indivíduos saudáveis em uma população maia do México. Chande et al. [21] também indicaram que o risco genético de DM2 em populações hispânica/latina da Colômbia e dos EUA está positivamente

correlacionado com a ancestralidade africana e nativa americana e negativamente com a ancestralidade europeia. Sendo assim, a maior proporção de ancestralidade EAS observada entre os idosos diabéticos em nosso estudo corrobora estes estudos prévios realizados em populações Colombiana, Mexicana e Norte-Americana.

Apesar de serem desfechos clínicos com reconhecido aspecto de herdabilidade genética [36], nenhuma relação entre os três componentes ancestrais (i.e., EAS, EUR e AFR) foi identificada com HAS, Hipertrigliceridemia, HDL baixo e a medida da circunferência abdominal. Apesar disso, Keaton et al. [37] demonstram que a ancestralidade GBR (europeia) está negativamente associada à HAS, sendo considerada protetora contra a hipertensão, enquanto a ancestralidade YRI (africana) está positivamente associada à HAS, bem como ao risco de hipertensão e o risco de hipertensão resistente ao tratamento. Em nosso estudo não foi observada diferenças significativas na proporção das diferentes ancestralidades genéticas entre hipertensos e não-hipertensos. Da mesma forma, não foi observada diferença significativa no percentual de ancestralidade genética entre os idosos com e sem obesidade central e dislipidemias (hipertrigliceridemia e HDL baixo), apesar de evidências prévias de associação entre estes desfechos e grupos de diferentes aspectos étnico/raciais [38, 39].

O entendimento da influência da ancestralidade genética sobre fatores de risco cardiovascular precisa ser sempre analisado considerando-se o histórico de construção social de um país/comunidade, visto que as grandes migrações ocorridas em diversos momentos da história da humanidade levaram a diferentes misturas étnicas em diferentes partes do mundo [40, 41]. As diferenças climáticas e, sobretudo, alimentares impostas pelas migrações culminam em alterações metabólicas em organismos geneticamente adaptados por anos de exposição a um mesmo padrão alimentar [40, 41]. Esta hipótese pode ser a base para o entendimento da associação entre a ancestralidade negra e ameríndia a diversos fatores de risco cardiovascular em países que passaram por processo de colonização [11, 13, 42], sendo observado um aumento do consumo de calorias, especialmente baseado em gorduras e açúcares simples, como principais mudanças nos hábitos alimentares [13].

Considerando as evidências prévias, é plausível se esperar que houvesse alguma associação entre o grau de ancestralidade e a SMet ou com seus componentes de risco cardiovascular. No entanto, nossos resultados só mostraram relação entre a

ancestralidade EAS e o diagnóstico de DM, o que pode ser explicado pelas características e os componentes genéticos da população aqui estudada. Em nosso estudo investigamos uma população idosa de uma região cuja história de formação e demográfica da população é recente e se caracteriza por um considerável contingente indígena (Pataxó, Mongoyó e Ymboré) [27, 28] e emigrante italianos [26-28]. Adicionalmente, por seu contexto histórico, o estado da Bahia recebeu um grande contingente de africanos escravizados, sobretudo das regiões de Senegal, Angola, Moçambique e Etiópia [43], mas sua distribuição pelo estado não parece ser homogênea, visto que se concentrou nas regiões litorâneas, devido à chegada por navios [43], o que justifica a menor proporção de ancestralidade africana na amostra aqui estudada, em virtude do município de Aiquara encontrar-se no interior do estado da Bahia, distante 402 km da capital Salvador, principal ponto de desembarque de africanos escravizados no Brasil.

É importante frisar que o município estudado tem baixo IDH (0.583) e a renda mensal informada pelos voluntários confirma o contexto de uma população de baixa renda, o que a predispõe, como um todo, a uma pior condição de saúde. De fato, a renda mensal da população estudada se mostrou bastante homogênea, não havendo diferença significativa na mediana da renda mensal entre os idosos com e sem SMet, indicando que esse aspecto social não parece se associar ao diagnóstico de SMet na população estudada. Por outro lado, a mistura genética influencia as frequências alélicas em uma população que por sua vez colabora para esclarecer as diferenças observadas na epidemiologia de algumas doenças na população miscigenada em relação às populações parentais.

Nossos resultados indicam que um maior percentual de ancestralidade EAS está relacionado à prevalência de DM em idosos residentes na comunidade estudada. Apesar de relatos na literatura da influência da ancestralidade genética sobre a SMet em diversas populações, na presente amostra não foi identificada essa relação. Esses achados reforçam a heterogeneidade substancial no patrimônio genético que existe em populações com ancestrais múltiplos e com história demográfica da população específica.

## Conclusão

Nossos resultados permitem concluir que, na população estudada, não houve diferença no percentual de ancestralidade genética (europeia, ameríndia e africana) entre idosos com e sem SMet, havendo diferença apenas no percentual de ancestralidade EAS entre idosos com e sem DM.

## Referência

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):e285-e90.
2. Greenfield DM, Snowden JA. Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7 ed. Cham (CH): Springer; 2019.
3. Soares-Souza G, Borda V, Kehdy F, Tarazona-Santos E. Admixture, genetics and complex diseases in Latin Americans and US Hispanics. *Current Genetic Medicine Reports*. 2018;6(4):208-23.
4. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Carnethon MR, Bertoni AG, Shay CM, Ahmed HM, et al. The association of ideal cardiovascular health with incident type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetologia*. 2016;59(9):1893-903.
5. Muñoz AM, Velásquez CM, Bedoya G. Cardio-metabolic parameters are associated with genetic admixture estimates in a pediatric population from Colombia. *BMC Genet*. 2016;17(1):93-. PubMed PMID: 27350247. eng.
6. Lins TC, Pires AS, Paula RS, Moraes CF, Vieira RG, Vianna LG, et al. Association of serum lipid components and obesity with genetic ancestry in an admixed population of elderly women. *Genet Mol Biol*. 2012 Jul;35(3):575-82. PubMed PMID: 23055794. eng.
7. Campbell DD, Parra MV, Duque C, Gallego N, Franco L, Tandon A, et al. Amerind ancestry, socioeconomic status and the genetics of type 2 diabetes in a Colombian population. *PLoS One*. 2012;7(4):17.
8. Hu H, Huff CD, Yamamura Y, Wu X, Strom SS. The Relationship between Native American Ancestry, Body Mass Index and Diabetes Risk among Mexican-Americans. *PLoS One*. 2015;10(10).
9. Crowshoe L, Dannenbaum D, Green M, Henderson R, Hayward MN, Toth E. Type 2 Diabetes and Indigenous Peoples. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S296-S306.
10. Gebreab SY, Riestra P, Khan RJ, Xu R, Musani SK, Tekola-Ayele F, et al. Genetic ancestry is associated with measures of subclinical atherosclerosis in African Americans: the Jackson Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1271-8.
11. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous

- communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1-8.
12. Lai C-Q, Tucker KL, Choudhry S, Parnell LD, Mattei J, García-Bailo B, et al. Population admixture associated with disease prevalence in the Boston Puerto Rican health study. *Human Genetics*. 2009 2009/03/01;125(2):199-209.
  13. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2014;63(7):887-94.
  14. Chande AT, Rowell J, Rishishwar L, Conley AB, Norris ET, Valderrama-Aguirre A, et al. Influence of genetic ancestry and socioeconomic status on type 2 diabetes in the diverse Colombian populations of Chocó and Antioquia. *Scientific Reports*. 2017 2017/12/07;7(1):17127.
  15. Norris ET, Wang L, Conley AB, Rishishwar L, Mariño-Ramírez L, Valderrama-Aguirre A, et al. Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. *BMC Genomics*. 2018 2018/12/11;19(8):861.
  16. Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A, McDonald GJ, et al. A Genomewide Admixture Map for Latino Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;80(6):1024-36.
  17. OMS. Relatório Mundial sobre Envelhecimento e Saúde. In: Saúde OMD, editor. Genebra: Organização Mundial da Saúde 2015.
  18. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults- present status and future implications. *The Lancet*. 2015;385(9967):563-75.
  19. Caro-Gomez MA, Naranjo-González CA, Gallego-Lopera N, Parra-Marín MV, Valencia DM, Arcos EG, et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene*. 2018 2018/11/30;677:198-210.
  20. Domínguez-Cruz MG, Muñoz MdL, Totomoch-Serra A, García-Escalante MG, Burgueño J, Valadez-González N, et al. Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population. *Gene*. 2018 2018/11/30;677:324-31.
  21. Chande AT, Rishishwar L, Conley AB, Valderrama-Aguirre A, Medina-Rivas MA, Jordan IK. Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk inference in Hispanic/Latino populations. *BMC Med Genet*. 2020;21(Suppl 2):020-01068.
  22. Zilbermint M, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Genetics of Hypertension in African Americans and Others of African Descent. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
  23. Bueno CT, Pereira AC, Santos HC, Gómez LMG, Horimoto A, Krieger EM, et al. Association of the genetic ancestry with resistant hypertension in the ReHOT (Resistant Hypertension Optimal Treatment) randomized study. *Scientific reports*. 2020;10(1):020-58540.
  24. Aiquara. Historia 2018 [Available from: <https://www.aiquara.ba.gov.br/detalhe-da-materia/info/historia/6505>].
  25. ARAÚJO ÉPd. A História de Jequié. Salvador: EGB Editora; 1971.
  26. Santos N. A cidade de Jequié e sua região. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Geografia; 1956. 112 p.
  27. Paraíso MHB. Caminhos de ir e vir e caminho sem volta: Índios, e estradas e Rios no Sul da Bahia. Pós-graduação em Ciências Sociais. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 1982. p. 124.

28. Oliveira RFd. ÍNDIOS PANELEIROS NO PLANALTO DA CONQUISTA: DO MASSACRE E O (QUASE) EXTERMÍNIO AOS DIAS ATUAIS. Pós-graduação em História. Salvador: Universidade Federal da Bahia- 2012. p. 223.
29. Rocha AA. O PAPEL DE JOÃO GONÇALVES DA COSTA NA PRODUÇÃO DO ESPAÇO BAIANO – ENTRE OS SÉCULOS XVIII E XIX AS ORIGENS DO TERRITÓRIO DE VITÓRIA DA CONQUISTA. GEOPAUTA. 2018;2(3).
30. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*. 2000;155(2):945-59.
31. Collins-Schramm HE, Chima B, Morii T, Wah K, Figueroa Y, Criswell LA, et al. Mexican American ancestry-informative markers: examination of population structure and marker characteristics in European Americans, Mexican Americans, Amerindians and Asians. *Human Genetics*. 2004 2004/02/01;114(3):263-71.
32. Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, et al. Genetic ancestry is associated with colorectal adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. *European Journal of Human Genetics*. 2014 2014/10/01;22(10):1208-16.
33. Mychaleckyj JC, Havt A, Nayak U, Pinkerton R, Farber E, Concannon P, et al. Genome-wide analysis in Brazilians reveals highly differentiated Native American genome regions. *Molecular biology and evolution*. 2017;34(3):559-74.
34. Pena SDJ, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2020;184(4):928-38.
35. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(2):218-25. PubMed PMID: 24290837. Epub 2013/10/24. eng.
36. Rankinen T, Sarzynski MA, Ghosh S, Bouchard C. Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? *Circ Res*. 2015;116(5):909-22. PubMed PMID: 25722444. eng.
37. Keaton JM, Hellwege JN, Giri A, Torstenson ES, Kovesdy CP, Sun YV, et al. Associations of biogeographic ancestry with hypertension traits. *J Hypertens*. 2021;39(4):633-42.
38. Raygor V, Abbasi F, Lazzeroni LC, Kim S, Ingelsson E, Reaven GM, et al. Impact of race/ethnicity on insulin resistance and hypertriglyceridaemia. *Diabetes & vascular disease research*. 2019;16(2):153-9. PubMed PMID: 31014093. eng.
39. Lim U, Monroe KR, Buchthal S, Fan B, Cheng I, Kristal BS, et al. Propensity for Intra-abdominal and Hepatic Adiposity Varies Among Ethnic Groups. *Gastroenterology*. 2019;156(4):966-75.e10. PubMed PMID: 30445012. Epub 2018/11/13. eng.
40. Benton ML, Abraham A, LaBella AL, Abbot P, Rokas A, Capra JA. The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2021 2021/05/01;22(5):269-83.
41. Riyaz MSU, Rather MK, Koul PA. Diabetes in Immigrant Tibetan Muslims in Kashmir, North India. *Journal of Immigrant and Minority Health*. 2018 2018/04/01;20(2):410-5.
42. Hu H, Huff CD, Yamamura Y, Wu X, Strom SS. The Relationship between Native American Ancestry, Body Mass Index and Diabetes Risk among Mexican-Americans. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141260.
43. Tavares LHD. História da Bahia. São Paulo, Editora UNESP. 10, editor. Salvador, BA: EDUFBA; 2001.

**Tabela. 1.** Estimativas de ancestralidade genética dos idosos estratificados pelo diagnóstico de Síndrome metabólica (SMet), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrigliceridemia, dislipidemia e obesidade central.

	<b>SMet</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	19.0 (8.2 a 43.0)	18.4 (7.9 a 45.0)	-0.20 (-5.9 a 5.0)
<b>EUR (%)</b>	44.4 (19.5 a 76.3)	42.7 (14.4 a 67.1)	1.10 (-7.6 a 10.5)
<b>AFR (%)</b>	12.0 (3.1 a 42.3)	16.2 (6.0 a 35.2)	-1.60 (-5.3 a 1.7)
	<b>DM</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	13.7 (6.3 a 35.8)	26.1 (10.6 a 48.5)	-6.3 (-14.0 a -0.2)*
<b>EUR (%)</b>	50.6 (19.5 a 77.0)	39.4 (16.7 a 65.8)	5.1 (-4.6 a 15.8)
<b>AFR (%)</b>	14.7 (3.4 a 43.8)	13.0 (4.1 a 35.2)	-1.60 (-3.5 a 4.6)
	<b>HAS</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	19.1 (8.0 a 46.6)	18.5 (8.1 a 41.6)	1.6 (-3.9 a 7.8)
<b>EUR (%)</b>	36.4 (21.8 a 69.5)	48.0 (14.6 a 74.0)	-0.9 (-11.5 a 8.0)
<b>AFR (%)</b>	14.5 (3.0 a 41.5)	13.7 (4.1 a 40.8)	-0.7 (-4.6 a 3.3)
	<b>Hipertrigliceridemia</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	16.1 (8.0 a 42.0)	28.4 (7.1 a 45.3)	-3.1 (-11.5 a 2.8)
<b>EUR (%)</b>	41.4 (19.7 a 76.9)	49.2 (14.7 a 66.5)	0.3 (-9.6 a 10.5)
<b>AFR (%)</b>	15.6 (3.6 a 44.8)	13.0 (3.8 a 28.8)	0.7 (-2.6 a 6.9)
	<b>HDL baixo</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	17.3 (6.3 a 39.2)	18.5 (9.3 a 45.2)	-1.6 (-7.4 a 3.2)
<b>EUR (%)</b>	48.0 (19.9 a 76.8)	41.8 (15.6 a 66.7)	2.7 (-5.7 a 12.4)
<b>AFR (%)</b>	7.6 (2.9 a 41.8)	17.5 (6.1 a 37.1)	-2.2 (-7.1 a 0.8)
	<b>Circunferência Abdominal</b>		<b>Diferença entre medianas (IC95%)</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>EAS (%)</b>	17.9 (9.1 a 42.0)	24.5 (9.3 a 45.2)	-1.5 (-8.7 a 4.3)
<b>EUR (%)</b>	45.6 (16.7 a 78.1)	50.4 (21.8 a 70.8)	-1.4 (-10.8 a 8.3)
<b>AFR (%)</b>	13.3 (3.3 a 40.1)	9.8 (4.1 a 33.5)	0.5 (-2.8 a 5.4)

EAS: ancestralidade leste asiático; EUR: ancestralidade europeia; AFR: ancestralidade africana. (-) ausência do desfecho; (+) presença do desfecho; (\*) Diferença significativa  $p < 0.05$ .

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este trabalho, contribuímos para o conhecimento sobre a relação entre a ancestralidade genética e os distúrbios cardiometabólicos em idosos brasileiros. Logo, gerando informação sobre a influência da ancestralidade e da estrutura genética das DCNTs e possibilitando a elaboração de um panorama mais amplo das populações brasileiras. Uma vez que a ancestralidade genética atua como marcador de formação de povos miscigenados e tal estruturação pode revelar uma maior ou menor propensão dos distúrbios cardiometabólicos, o seu estudo torna-se importante na área da epidemiologia.

Nessa perspectiva, os resultados do levantamento bibliográfico revelam que independentemente da crescente quantidade de pesquisas biomédicas utilizando a análise da ancestralidade genética em substituição da etnia/cor autodeclarada, o número e diversidade de pesquisas foram restritos ao continente americano. Sendo assim, os dados dessas pesquisas demonstram especificamente a diversidade da relação entre ancestralidade genética e DCNT entre os povos: Estados Unidos, Brasil, Colômbia, México e Costa Rica. Outro aspecto relevante é que esse impacto desproporcional está diretamente relacionado com a diversidade e interações gene-ambiente entre as populações. Além disso, a heterogeneidade dos sujeitos que integraram as pesquisas demonstra a relevância das características fenotípicas das DCNTs em grupos com estrutura genética populacional distinta.

Na análise de mistura genética, os resultados indicam que a ancestralidade genética do município de Aiquara é consistente com a história de povoamento do interior da Bahia (Nordeste do Brasil), revelando sinais de mistura recente e estruturação genética populacional específica. Além disso, estes achados corroboram com dados prévios que descrevem uma maior contribuição europeia no Brasil. No entanto, diferentemente do panorama já identificado em outras cidades, na capital e região metropolitana do estado, Aiquara apresentou uma contribuição AFR menor, o que pode levar a uma relação particular da ancestralidade e as DNCT em sua população, principalmente para as doenças sabidamente mais frequentes em afrodescendentes.

Em decorrência disso, esses resultados apresentam uma divergência em relação aos estudos prévios realizados na Bahia que estabeleceram a noção de que toda a população do estado tem uma contribuição AFR significativa. Dessa forma, as estimativas de ancestralidade, normalmente obtidas em grandes centros do Brasil, não deveriam ser aplicadas como estimativas globais para todas as regiões, devendo sim, ser avaliadas em cada localidade, já que estas podem influenciar as análises de associação de doenças cujo risco varia entre grupos ancestrais. Assim, do ponto de vista epidemiológico esse conhecimento é interessante porque evidencia padrões diferentes de estruturação da diversidade genética dentro do estado, o que impacta diretamente o planejamento, análise e interpretação de estudos de associação genética realizados nessas populações.

Quanto à associação da ancestralidade genética e os distúrbios cardiometabólicos, os resultados permitem concluir que, na população estudada, não houve diferença no percentual de ancestralidade genética (EUR, AFR e EAS) entre idosos com e sem SMet. Em contraste com as evidências prévias, que relatam a presença de associações entre o grau de ancestralidade e a SMet ou com seus componentes de risco cardiovascular em populações afrodescendentes. Por outro lado, os dados mostraram relação entre a ancestralidade EAS e o diagnóstico de DM, em síntese os idosos diabéticos apresentaram percentual de ancestralidade EAS significativamente maior. Esses achados podem ser explicados pelas características e os componentes genéticos da população aqui estudada, como observado esta apresenta estrutura genética populacional específica que a distingue de outras populações como relatado em estudos anteriores. Contudo, vale descartar que além do fator genético os distúrbios cardiometabólicos sofrem a influência de fatores sociodemográficos, ambientais, estilo de vida e envelhecimento populacional. Portanto, a interação destes outros fatores com o genético pode ter influenciado na ausência de associação.

Em síntese, considera-se relevante que mais pesquisas sejam realizadas para explorar a influência da ancestralidade genética em pacientes com DCNTs ou de seus fatores de risco em mais grupos populacionais. O que reforça também a necessidade de novas análises abrangendo outras populações do interior da Bahia e mais marcadores genéticos para identificar a ancestralidade de cada localidade,

revelando assim a real associação de doenças cujo risco varia entre grupos ancestrais. Tendo em vista que nas últimas décadas a saúde e o bem-estar das populações mundiais foram afetados diferentemente por: modificações no meio ambiente e estilo de vida; novas tecnologias; e envelhecimento populacional, o que conseqüentemente promoveu a prevalência de DCNT.

## REFERÊNCIAS

ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. São Paulo, SP: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica 2016.

ABETE, I. et al. Obesity and metabolic syndrome: Potential benefit from specific nutritional components. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, p. B1-B15, 2011/09/01/ 2011.

ABU-AMERO, K. K. et al. Susceptibility to primary angle closure glaucoma in Saudi Arabia: the possible role of mitochondrial DNA ancestry informative haplogroups. **Mol Vis**, v. 17, p. 2171-2176, 2011.

AGNOLI, C.; POUNIS, G.; KROGH, V. Chapter 4 - Dietary Pattern Analysis. In: George Pounis (Ed.). **Analysis in Nutrition Research**: Academic Press, 2019. p.75-101. ISBN 978-0-12-814556-2.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, May 2006.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, n. 7, p. 539-53, 1998.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

ANAND, S. S. et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 14, p. 1590-1614, 2015.

ANDRADE, J. R. D. et al. Fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica e fatores nutricionais: um estudo com participantes do ELSA-Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 382-393, 2017.

ANS. **Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira [recurso eletrônico]**. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos. Gerência-Geral de Regulação Assistencial. Gerência de Monitoramento Assistencial. Coordenadoria de Informações Assistenciais, 2017. 47.

APOVIAN, C. M. et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 2, p. 342-362, 2015.

ARCOT, S. S. et al. High-resolution cartography of recently integrated human chromosome 19-specific Alu fossils. **Journal of Molecular Biology**, v. 281, n. 5, p. 843-856, 1998.

ARSENAULT, B. J. et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. **CMAJ**, v. 182, n. 13, p. 1427-1432, 2010.

ASSMANN, G.; CULLEN, P.; SCHULTE, H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. **Circulation**, v. 105, n. 3, p. 310-315, 2002.

BAHRAMI, H. et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: The multi-ethnic study of atherosclerosis. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 19, p. 2138-2145, 2008.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med**, v. 16, n. 5, p. 442-3, 1999.

BARATI, E. et al. Association of the IL6 Gene Polymorphism with Component Features of Metabolic Syndrome in Obese Subjects. **Biochemical genetics**, p. 1-14, 2019.

BARNETT, A. H. et al. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. **Diabetologia**, v. 20, n. 2, p. 87-93, 1981.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BASU, A. et al. Admixture mapping of quantitative trait loci for BMI in African Americans: evidence for loci on chromosomes 3q, 5q, and 15q. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 17, n. 6, p. 1226-1231, 2009.

BATAI, K.; HOOKER, S.; KITTLES, R. A. Leveraging genetic ancestry to study health disparities. **American journal of physical anthropology**, v. 175, n. 2, p. 363-375, 2021.

BATZER, M. A. et al. Standardized nomenclature for Alu repeats. **J Mol Evol**, v. 42, n. 1, p. 3-6, 1996.

BATZER, M. A. et al. African origin of human-specific polymorphic Alu insertions. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 25, p. 12288-12292, 1994.

BELLONO, N. W. et al. An intracellular anion channel critical for pigmentation. **Elife**, v. 3, p. e04543, 2014.

BENNETT, J. E. et al. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. **The Lancet**, v. 392, n. 10152, p. 1072-1088, 2018/09/22/ 2018.

BERGLUND, L. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 9, p. 2969-89, 2012.

BONILLA, C. et al. Admixture in the Hispanics of the San Luis Valley, Colorado, and its implications for complex trait gene mapping. **Annals of Human Genetics**, v. 68, n. 2, p. 139-153, 2004.

BOOKSTEIN, R. et al. PCR-based detection of a polymorphic BamHI site in intron 1 of the human retinoblastoma (RB) gene. **Nucleic acids research**, v. 18, n. 6, p. 1666, 1990.

BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: (Ed.). **Comprehensive Physiology**: American Physiological Society, v.2, 2012. p.1143-1211.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012**. Brasília, 2012.

\_\_\_\_\_. **Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 ISBN 978-85-334-2176-9.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletins epidemiológicos: Panorama da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil**. Brasília, 2021.

BRAZ, M. A. D. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype in primary health care: comparison of two cutoff points. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 10, p. 385, 2017.

BRENNER, D. R. et al. Comparison of body mass index and waist circumference as predictors of cardiometabolic health in a population of young Canadian adults. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, n. 1, p. 28, 2010/05/12 2010.

BUENO, C. T. et al. Association of the genetic ancestry with resistant hypertension in the ReHOT (Resistant Hypertension Optimal Treatment) randomized study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 020-58540, 2020.

BURDETT, T. E. et al. **The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies**. 1.0.1 National Human Genome Research Institute 2016.

CARSON, A. P. et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Hypertension**, v. 57, n. 6, p. 1101-1107, 2011.

CASSIANO, A. D. N. et al. Efeitos do exercício físico sobre o risco cardiovascular e qualidade de vida em idosos hipertensos. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 25, n. 6, p. 2203-2212, 2020.

CATAPANO, A. L. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **Eur Heart J**, v. 37, n. 39, p. 2999-3058, 2016.

CAVALLI-SFORZA, L. L. et al. **The history and geography of human genes**. Princeton university press, 1994. ISBN 0691087504.

CHAKRABORTY, R. Gene identity in racial hybrids and estimation of admixture rates. In: J. V. Neel e Y. R. Ahuja (Ed.). **Genetic micro-differentiation in man and other animals**. Delhi: Indian Anthropological Association, 1985. p.171-180.

CHANDE, A. T. et al. Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk inference in Hispanic/Latino populations. **BMC Med Genet**, v. 21, n. Suppl 2, p. 020-01068, 2020.

CHAPMAN, M. J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. **Eur Heart J**, v. 32, n. 11, p. 1345-61, 2011.

CHAVES, L. O. et al. Higher Waist Circumference Is Related to Lower Plasma Polyunsaturated Fatty Acids in Healthy Participants: Metabolic Implications. **Journal of the American College of Nutrition**, p. 1-9, 2019.

CHEN, S. et al. Association between the hypertriglyceridemic waist phenotype and hyperuricemia: a cross-sectional study. **Clinical Rheumatology**, v. 36, n. 5, p. 1111-1119, 2017/05/01 2017.

CHRISTOFARO, D. G. D. et al. Validação do monitor de medida de pressão arterial Omron HEM 742 em adolescentes. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, p. 10-15, 2009.

CICHOCKI, M. et al. ATIVIDADE FÍSICA E MODULAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, p. 21-25, 2017.

CLARÁ, A. et al. Analysis of the dose-response relationship of leisure-time physical activity to cardiovascular disease and all-cause mortality: the REGICOR study. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, 2020/05/20/ 2020.

COLLINS-SCHRAMM, H. E. et al. Mexican American ancestry-informative markers: examination of population structure and marker characteristics in European Americans, Mexican Americans, Amerindians and Asians. **Human Genetics**, v. 114, n. 3, p. 263-271, 2004/02/01 2004.

COLLISN, F. S.; BROOKS, L. D.; CHAKRAVARTI, A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. **Genome**, v. 8, p. 1229-1231, 1998.

CONROY, R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. **European heart journal**, v. 24, n. 11, p. 987-1003, 2003.

CORAM, M. A. et al. Leveraging multi-ethnic evidence for mapping complex traits in minority populations: an empirical Bayes approach. **The American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 5, p. 740-752, 2015.

DAHL-PETERSEN, I. K. et al. Physical Activity and Abdominal Fat Distribution in Greenland. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 49, n. 10, p. 2064-2070, 2017.

DE CHAVES, R. N. et al. Agregação familiar nos níveis de atividade física: um resumo do estado da arte. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 15, n. 1, p. 65-69, 2010.

DE FARIA, A. P. et al. Effects of leptin and leptin receptor SNPs on clinical- and metabolic-related traits in apparent treatment-resistant hypertension. **Blood Press**, v. 26, n. 2, p. 74-80, Apr 2017.

DE MESTRAL, C. et al. Perceived barriers to healthy eating and adherence to dietary guidelines: Nationwide study. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 8, p. 2580-2585, 2020.

DE OLIVEIRA, A. et al. Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population - a cross-sectional study. **Lipids Health Dis**, v. 13, n. 1, p. 141, 2014.

DE OLIVEIRA, C. C. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic disorders and visceral fat in adults. **Nutricion hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 25-31, 2014.

DE OLIVERA GUATTINI, V. L. et al. Hypertriglyceridemic waist (EWET), glycidic and lipid profile in patients with newly diagnosed heart attack. **Nutricion hospitalaria**, v. 32, n. 3, p. 1004-1008, 2015.

DE SOUZA, R. J. et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ : British Medical Journal**, v. 351, p. h3978, 2015.

DEO, R. C. et al. Genetic differences between the determinants of lipid profile phenotypes in African and European Americans: the Jackson Heart Study. **PLoS genetics**, v. 5, n. 1, p. e1000342-e1000342, 2009.

DHIMAL, M.; NEUPANE, T.; LAMICHHANE DHIMAL, M. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases-A review. **FASEB bioAdvances**, v. 3, n. 5, p. 287-294, 2021.

DI CESARE, M. et al. Inequalities in non-communicable diseases and effective responses. **The Lancet**, v. 381, n. 9866, p. 585-597, 2013.

**Diabetes in America**. 3. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651524/> >.

DÍAZ-SANTANA, M. V. et al. Association Between the Hypertriglyceridemic Waist Phenotype, Prediabetes, and Diabetes Mellitus Among Adults in Puerto Rico. **J Immigr Minor Health**, v. 18, n. 1, p. 102-9, 2016.

DING, Y. et al. Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and severity of acute pancreatitis. **Lipids Health Dis**, v. 18, n. 1, p. 019-1019, 2019.

DOMÍNGUEZ-CRUZ, M. G. et al. Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population. **Gene**, v. 677, p. 324-331, 2018/11/30/ 2018.

DURÃES, R. O. et al. Role of Genetic Ancestry in 1,002 Brazilian Colorectal Cancer Patients From Barretos Cancer Hospital. **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. 145, 2020-March-04 2020.

ERDEI, E. et al. Self-Reported Ethnicity and Genetic Ancestry in Relation to Oral Cancer and Pre-Cancer in Puerto Rico. **PLoS ONE**, v. 6, p. e23950, 2011.

EUBANKS, J. H. et al. Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. **Genomics**, v. 14, n. 4, p. 1010-1018, 1992.

Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

EZZATI, M. et al. Acting on non-communicable diseases in low- and middle-income tropical countries. **Nature**, v. 559, n. 7715, p. 507-516, 2018/07/01 2018.

FAGUNDES, L. C. et al. Prevalence and factors associated with hypertriglyceridemic waist in the elderly: a population-based study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 607-616, 2018.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FAZELI MOGHADAM, E. et al. Nutritional factors and metabolic variables in relation to the risk of coronary heart disease: A case control study in Armenian adults. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 1, p. 7-11, 2017/01/01/ 2017.

FERMINO, R. et al. Genetic factors and variability in blood pressure. A brief literature review. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 11, n. 3, p. 341-349, 2009.

FERNÁNDEZ-GARCÍA, J. C. et al. Association Between Lifestyle and Hypertriglyceridemic Waist Phenotype in the PREDIMED-Plus Study. **Obesity**, v. 28, n. 3, p. 537-543, 2020.

FERNÁNDEZ-MIRÓ, M. et al. Hypertriglyceridemic waist in type 1 diabetes patients: prevalence and related factors. **Minerva Endocrinol**, v. 42, n. 1, p. 1-7, 2017.

FERNÁNDEZ, J. R. et al. Genetic admixture and obesity: recent perspectives and future applications. **Human heredity**, v. 75, n. 2-4, p. 98-105, 2013.

FITZPATRICK, B. M. Estimating ancestry and heterozygosity of hybrids using molecular markers. **BMC Evol Biol**, v. 12, p. 131, 2012.

FLOREZ, J.; UDLER, M.; HANSON, R. **Genetics of Type 2 Diabetes**. Diabetes in America. Catherine C. Cowie; Sarah Stark Casagrande, et al. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US) 2018.

FONSECA, A. C. P. D. et al. Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. **Genetics and molecular biology**, v. 43, n. 1, 2020.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1659-1724, 2016/10/08/2016.

FREITAS, R. S. et al. Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: fatores associados e comparação com outros indicadores de risco cardiovascular e metabólico no ELSA-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública [online]**, v. 34, n. 4, p. 1-16, 2018.

GARIN, M. C. et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. **J Clin Invest**, v. 99, n. 1, p. 62-6, 1997.

GENUTH, S.; PALMER, J.; NATHAN, D. **Classification and Diagnosis of Diabetes**. Diabetes in America. Catherine C. Cowie; Sarah Stark Casagrande, et al. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US) 2018.

GHOSH, M.; NADERI, S. Cannabis and Cardiovascular Disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 21, n. 6, p. 21, 2019/04/12 2019.

GIOLO, S. R. et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **Eur J Hum Genet**, v. 20, n. 1, p. 111-6, 2012.

GOMEZ-HUELIGAS, R. et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 2, p. 292-299, 2011/02/01 2011.

GOUDET, J. **FSTAT, a program to estimate and test gene diversities and fixation indices**: Updated from Goudet (1995) p. 2001.

GRANDY, D. K. et al. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. **American journal of human genetics**, v. 45, n. 5, p. 778, 1989.

GRILLO, A. et al. Sodium Intake and Hypertension. **Nutrients**, v. 11, 21 August 2019.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORAN, M. Hypertriglyceridemia is associated with development of metabolic glucose disorders, irrespective of glucose and insulin levels: A 15-year follow-up study. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 3, p. 265-269, 2014.

GUO, M.-M. et al. Circulating high-molecular-weight (HMW) adiponectin level is related with breast cancer risk better than total adiponectin: a case-control study. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0129246, 2015.

HALDER, I. et al. Biogeographic ancestry, self-identified race, and admixture-phenotype associations in the Heart SCORE Study. **Am J Epidemiol**, v. 176, n. 2, p. 146-55, Jul 15 2012.

HANSON, R. L. et al. Assessment of the potential role of natural selection in type 2 diabetes and related traits across human continental ancestry groups: comparison of phenotypic with genotypic divergence. **Diabetologia**, v. 63, n. 12, p. 2616-2627, 2020.

HARAKSINGH, R. R.; SNYDER, M. P. Impacts of Variation in the Human Genome on Gene Regulation. **Journal of Molecular Biology**, v. 425, n. 21, p. 3970-3977, 2013/11/01/ 2013.

HEGELE, R. A. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. **Am J Hum Genet**, v. 69, n. 6, p. 1161-77, 2001.

HEGELE, R. A. et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 2, n. 8, p. 655-66, 2014.

HERBERT, R. et al. **Practical evidence-based physiotherapy-E-Book**. 2. Elsevier Health Sciences-Churchill Livingstone, 2011. 186 ISBN 9780702047138.

HERNANDEZ-SUAREZ, G. et al. Genetic ancestry is associated with colorectal adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. **European Journal of Human Genetics**, v. 22, n. 10, p. 1208-1216, 2014/10/01 2014.

HIDALGO-SANTAMARIA, M. et al. Physical Activity Intensity and Cardiovascular Disease Prevention—From the Seguimiento Universidad de Navarra Study. **The American Journal of Cardiology**, v. 122, n. 11, p. 1871-1878, 2018/12/01/ 2018.

HODIS, H. et al. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: clinical aspects. **Clin Cardiol**, v. 22, n. 11, p. 15-20, 1999.

HOWARD, G. et al. Association of Clinical and Social Factors With Excess Hypertension Risk in Black Compared With White US Adults. **JAMA**, v. 320, n. 13, p. 1338-1348, 2018.

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Current Opinion in Lipidology**, v. 13, n. 1, p. 3-9, 2002.

HUANG, J. et al. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist phenotype and chronic kidney disease in a southern Chinese population: a cross-sectional study. **International urology and nephrology**, v. 47, n. 8, p. 1387-1396, 2015.

HUANG, L. et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, v. 368, p. m315, 2020.

HUBISZ, M. J. et al. Inferring weak population structure with the assistance of sample group information. **Mol Ecol Resour**, v. 9, n. 5, p. 1322-32, 2009.

**I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.** Arq Bras Cardiol: Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. 84: 3-28 p. 2005.

IBGE. Orçamento e Gestão Ministério do Planejamento. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios- Resultados do universo.** Rio de Janeiro, 2010.

JANGHORBANI, M.; AMINI, M. Utility of hypertriglyceridemic waist phenotype for predicting incident type 2 diabetes: the Isfahan Diabetes Prevention Study. **Journal of diabetes investigation**, v. 7, n. 6, p. 860-866, 2016.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P. T.; ROSS, R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 3, p. 379-384, 2004.

JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25, Part B, p. 2985-3023, 2014/07/01/ 2014.

JOSEPH, J. J. et al. The association of ideal cardiovascular health with incident type 2 diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Diabetologia**, v. 59, n. 9, p. 1893-1903, 2016.

JOUANJUS, E.; LAPEYRE-MESTRE, M.; MICALLEF, J. Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders. **Journal of the American Heart Association**, v. 3, n. 2, p. e000638, 2014.

KAPRIO, J. et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. **Diabetologia**, v. 35, n. 11, p. 1060-7, 1992.

KARATHANASIS, S. K. Apolipoprotein multigene family: tandem organization of human apolipoprotein AI, CIII, and AIV genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, n. 19, p. 6374-6378, 1985.

KARCZEWSKI, K. J. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 434-443, 2020/05/01 2020.

KATHIRESAN, S. et al. A genome-wide association study for blood lipid phenotypes in the Framingham Heart Study. **BMC Med Genet**, v. 1, n. Suppl 1, p. 1471-2350, 2007.

KEATON, J. M. et al. Associations of biogeographic ancestry with hypertension traits. **J Hypertens**, v. 39, n. 4, p. 633-642, 2021.

KELISHADI, R. et al. Association of hypertriglyceridemic-waist phenotype with liver enzymes and cardiometabolic risk factors in adolescents: the CASPIAN-III study. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 512-520, 2016/09/01/ 2016.

KOLIFARHOOD, G. et al. Heritability of blood pressure traits in diverse populations: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Human Hypertension**, v. 33, n. 11, p. 775-785, 2019/11/01 2019.

LA DU, B. N. et al. On the physiological role (s) of the paraoxonases. **Chemico-biological interactions**, v. 119, p. 379-388, 1999.

LAMONTE, M. J. et al. The Hypertriglyceridemic Waist Phenotype Among Women. **Atherosclerosis**, v. 171, p. 123-130, 2003.

LARIFLA, L. et al. Gene Polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome in Afro-Caribbeans. **PLoS One**, v. 11, n. 9, 2016.

LEAR, S. A. et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2643-2654, 2017/12/16/ 2017.

LEBLANC, S. et al. Hypertriglyceridemic Waist: A Simple Marker of High-Risk Atherosclerosis Features Associated With Excess Visceral Adiposity/Ectopic Fat. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 8, p. e008139, 2018.

LEE, B. J.; KIM, J. Y. Identification of type 2 diabetes risk factors using phenotypes consisting of anthropometry and triglycerides based on machine learning. **IEEE journal of biomedical and health informatics**, v. 20, n. 1, p. 39-46, 2015.

LEE, B. J.; NAM, J.; KIM, J. Y. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 59, 2016.

LEMIEUX, I. et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation**, v. 102, n. 2, p. 179-84, 2000.

LEMIEUX, I. et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? **The Canadian journal of cardiology**, v. 23 Suppl B, n. Suppl B, p. 23B-31B, 2007.

LÉVESQUE, V. et al. Relation between a simple lifestyle risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 11, p. 1939-1946, 2017.

LEY SH, S. M., HIVERT MF, . **Risk Factors for Type 2 Diabetes**. Diabetes in America. Casagrande SS Cowie CC, Menke A. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US) 2018.

LI, J. et al. Decoding the Genomics of Abdominal Aortic Aneurysm. **Cell**, v. 174, n. 6, p. 1361-1372.e10, 2018/09/06/ 2018.

LINARES-REYES, E. et al. Estudio de correlación entre los diagnósticos de cintura hipertriglicéridémica y síndrome metabólico en adultos de Trujillo, Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 31, n. 2, p. 254-260, 2014.

LINS, T. C. et al. Genetic composition of Brazilian population samples based on a set of twenty-eight ancestry informative SNPs. **Am J Hum Biol**, v. 22, n. 2, p. 187-92, Mar-Apr 2010.

LIU, A.; REAVEN, G. M. Is measurement of non-HDL cholesterol an effective way to identify the metabolic syndrome? **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 23, n. 11, p. 1122-7, Nov 2013.

LIVINGSTONE, F. B.; DOBZHANSKY, T. **On the non-existence of human races** 1962.

LUIZON, M. R. et al. Ancestry informative markers in Amerindians from Brazilian Amazon. **Am J Hum Biol**, v. 20, n. 1, p. 86-90, Jan-Feb 2008.

MA, C. M. et al. The Relationship between Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. **Cardiorenal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 295-300, 2017.

MA, C. M.; YIN, F. Z. The relationship between hypertriglyceridemic-waist phenotype and vitamin D status in type 2 diabetes. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 12, p. 537-543, 2019.

MAINTINGUER NORDE, M. et al. Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 659-666, 2018/04/01/ 2017.

MAMTANI, M. et al. Genome- and epigenome-wide association study of hypertriglyceridemic waist in Mexican American families. **Clinical Epigenetics**, v. 8, n. 1, p. 6, 2016/01/20 2016.

MANTA, F. S. D. N. et al. Revisiting the genetic ancestry of Brazilians using autosomal AIM-Indels. **PLoS One**, v. 8, n. 9, 2013.

MARIGORTA, U. M. et al. Recent human evolution has shaped geographical differences in susceptibility to disease. **BMC Genomics**, v. 12, p. 55-55, 2011.

MATSUDO, S. et al. QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ): ESTUDO DE VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE NO BRASIL. **Rev. bras. ativ. fís. saúde**, v. 6, n. 2, p. 05-18, 2001.

MCGEE, M. P. et al. Identification of mRNA coding for factor VII protein in human alveolar macrophages-coagulant expression may be limited due to deficient postribosomal processing. **Thrombosis and haemostasis**, v. 61, n. 02, p. 170-174, 1989.

MEIGS, J. B. et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Diabetes**, v. 52, n. 6, p. 1475-84, 2003.

MENDONÇA, I. et al. Associação independente da variante rs1333049, no locus 9p21, com a doença coronária, numa população portuguesa. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 30, n. 6, p. 575 - 591, 2011.

MENDOZA-CAAMAL, E. C. et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

MICHA, R. et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0175149, 2017.

MICKLOS, D. A.; FREYER, G. A.; CROTTY, D. A. **A ciência do DNA**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

MILAGRES, L. C. et al. Vitamin D is associated with the hypertriglyceridemic waist phenotype in Brazilian children. **J Public Health**, v. 23, n. 10, 2020.

MIÑAMBRES, I. et al. Characterization of the hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with type2 diabetes mellitus in Spain: An epidemiological study. **Rev Clin Esp**, v. 23, n. 20, p. 30207-1, 2020.

MOREJÓN-GIRALDONI, A. F. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and its association with cardiovascular risk factors. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 17, n. 6, p. 949-964, 2018.

MORRIS, A. P. Transethnic meta-analysis of genomewide association studies. **Genetic epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 809-822, 2011.

MOUODI, S. et al. Physiological risk factors for cardiovascular disease in middle-aged (40-60 year) adults and their association with dietary intake, Northern Iran. **Caspian journal of internal medicine**, v. 10, n. 1, p. 55-64, Winter 2019.

MYCHALECKYJ, J. C. et al. Genome-wide analysis in Brazilians reveals highly differentiated Native American genome regions. **Molecular biology and evolution**, v. 34, n. 3, p. 559-574, 2017.

NAJAFI, M. et al. The associations between dietary patterns and cardiovascular risk factors among adults: A cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 40, p. 300-308, 2020/12/01/ 2020.

NASLAVSKY, M. S. et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from the largest Latin American metropolis (São Paulo, Brazil). **bioRxiv**, p. 2020.09.15.298026, 2020.

NEWMAN, B. et al. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. **Diabetologia**, v. 30, n. 10, p. 763-8, 1987.

NGUETA, G. Lifetime Average Cannabis Use in Relation to Hypertriglyceridemic Waist Phenotype in U.S. Adults: A Population-Based Cross-Sectional Study. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 5, n. 3, p. 246-254, 2020.

NIGRO, J. M. et al. cDNA cloning and mapping of the human creatine kinase M gene to 19q13. **American journal of human genetics**, v. 40, n. 2, p. 115, 1987.

NIMMESGERN, E.; BENEDIKTSSON, I.; NORSTEDT, I. Personalized Medicine in Europe. **Clinical and translational science**, v. 10, n. 2, p. 61-63, 2017.

NORRIS, E. T. et al. Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. **BMC Genomics**, v. 19, n. 8, p. 861, 2018/12/11 2018.

NOVICK, G. E. et al. Polymorphic Alu insertions and the Asian origin of Native American populations. **Hum Biol**, v. 70, n. 1, p. 23-39, 1998.

NOVICK, G. E. et al. Polymorphic human specific Alu insertions as markers for human identification. **ELECTROPHORESIS**, v. 16, n. 1, p. 1596-1601, 1995.

NUNES, A. D. F. C. et al. As doenças crônicas não transmissíveis no contexto da pandemia da Covid-19 no estado da Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. Especial\_1, p. 33-45, 2021.

O'DONOVAN, G. et al. The Importance of Vigorous-Intensity Leisure-Time Physical Activity in Reducing Cardiovascular Disease Mortality Risk in the Obese. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 8, p. 1096-1103, 2018/08/01/ 2018.

U.S. National Library of Medicine. Obesity. **Literature**, Bethesda-USA, p. MeSH Unique ID: D009765, 2019. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009765> >. Acesso em: February. 2020.

U.S. National Library of Medicine. Obesity, Abdominal. **Literature**, Bethesda-USA, p. MeSH Unique ID: D009765, 2010. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68056128> >. Acesso em: February. 2020.

OKA, K. et al. Molecular cloning of mouse hepatic triacylglycerol lipase: gene expression in combined lipase-deficient (cld/cld) mice. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression**, v. 1089, n. 1, p. 13-20, 1991.

OLIVEIRA, J. L. D. et al. Fenótipo cintura hipertriglicéridêmica e risco cardiometabólico em indivíduos dislipidêmicos. **Rev Bras Cardiol**, v. 27, n. 6, p. 395-402, 2014.

PAGE, R. L. et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 142, n. 10, p. e131-e152, 2020.

PALMER, I. M.; SCHUTTE, A. E.; HUISMAN, H. W. Ethnic and gender differences regarding the insulin-blood pressure relationship. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 85, p. 102-10, 2009.

PAPPAN, N.; REHMAN, A. **Dyslipidemia**. StatPearls [Internet]. NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.

PARRA, E. J. et al. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. **Am J Hum Genet**, v. 63, n. 6, p. 1839-51, Dec 1998.

PEREIRA, M. W. M. et al. Indicadores antropométricos associados a fatores de risco cardiovasculares em idosos. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 5, n. 5, p. 3115-3131, 2014.

PEREIRA, P. F. et al. Indicadores antropométricos para identificar síndrome metabólica e fenótipo cintura hipertriglicéridêmica: uma comparação entre as três fases da adolescência. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 2, p. 194-203, 2015/06/01/ 2015.

PETROSKI, E. L. Antropometria: técnicas e padronizações. **Porto Alegre: Pallotti**, p. 124-128, 1999.

PITANGA, F. J. G. et al. Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, p. 36-43, 2018.

POLLEX, R. L. et al. Clinical and genetic associations with hypertriglyceridemic waist in a Canadian aboriginal population. **Int J Obes**, v. 30, n. 3, p. 484-91, 2006.

POULIOT, M.-C. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **The American Journal of Cardiology**, v. 73, n. 7, p. 460-468, 1994/03/01/ 1994.

POULSEN, P. et al. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance--a population-based twin study. **Diabetologia**, v. 42, n. 2, p. 139-45, 1999.

PRIMO-PARMO, S. et al. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. **Genomics**, v. 33, p. 498-509, 1996.

PRITCHARD, J. K.; STEPHENS, M.; DONNELLY, P. Inference of population structure using multilocus genotype data. **Genetics**, v. 155, n. 2, p. 945-59, 2000.

PRODANOV, C. C.; DE FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição**. Editora Feevale, 2013. ISBN 8577171582.

QIU, Y. et al. Association of hypertriglyceridemic waist phenotype with renal function impairment: a cross-sectional study in a population of Chinese adults. **Nutr Metab**, v. 17, n. 63, p. 020-00483, 2020.

RAMEZANKHANI, A. et al. The hypertriglyceridemic waist and waist-to-height ratio phenotypes and chronic kidney disease: Cross-sectional and prospective investigations. **Obesity research & clinical practice**, v. 11, n. 5, p. 585-596, 2017.

RASHIDBEYGI, E. et al. Associations of vitamin D status and metabolic dyslipidemia and hypertriglyceridemic waist phenotype in apparently healthy adults. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 12, n. 6, p. 985-990, 2018.

REAVEN, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

RIOS, D. et al. A database and API for variation, dense genotyping and resequencing data. **BMC Bioinformatics**, v. 11, n. 1, p. 238, 2010/05/11 2010.

RIOS, D. L. S. et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in angiographically assessed coronary artery disease: evidence for gender interaction among Brazilians. **Clinical Chemical Laboratory Medicine**, v. 45, n. 7, p. 874, 2007.

ROCHA, R. M. et al. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. **Arch Endocrinol Metab**, v. 59, n. 4, p. 297-302, Aug 2015.

RORIZ, A. K. C. et al. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. **Archivos latinoamericanos de nutrición**, v. 61, n. 1, 2011.

ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980&#x2013;2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736-1788, 2018.

ROUSSET, F. genepop'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux. **Molecular Ecology Resources**, v. 8, n. 1, p. 103-106, 2008.

RUDERMAN, A. et al. Obesity, genomic ancestry, and socioeconomic variables in Latin American mestizos. **Am J Hum Biol**, v. 31, n. 5, p. 24, 2019.

RUIZ-NARVÁEZ, E. A. et al. West African and Amerindian ancestry and risk of myocardial infarction and metabolic syndrome in the Central Valley population of Costa Rica **Human Genetics**, v. 127, n. 6, p. 629-638, 2010.

RYWIK, T. M. et al. Is evaluation of complex polymorphism helpful in the assessment of prognosis after percutaneous coronary intervention. A prospective study. **Kardiol Pol**, v. 69, n. 9, p. 881-8, 2011.

SAAD, M. F. et al. Racial Differences in the Relation between Blood Pressure and Insulin Resistance. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 11, p. 733-739, 1991.

SALAZAR LUGO, R. et al. Prevalencia de parámetros nutricionales, bioquímicos y estilos de vida en adultos con fenotipos cardiometabólicos de Imbabura, Ecuador. **Nutrición clínica y dietética hospitalaria**, v. 36, n. 3, p. 153-161, 2016.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; MARTÍNEZ-LAPISCINA, E. H. Chapter 11 - A Healthy Diet for Your Heart and Your Brain. In: Almudena Sánchez-Villegas e Ana Sánchez-

Tainta (Ed.). **The Prevention of Cardiovascular Disease Through the Mediterranean Diet**: Academic Press, 2018. p.169-197. ISBN 978-0-12-811259-5.

SARWAR, N. et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. **Circulation**, v. 115, n. 4, p. 450-8, 2007.

SCHERRER, D. Z. et al. p.Q192R SNP of PON1 seems not to be Associated with Carotid Atherosclerosis Risk Factors in an Asymptomatic and Normolipidemic Brazilian Population Sample. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, p. 45-52, 2015.

SCLIAR, M. O. et al. Admixture/fine-mapping in Brazilians reveals a West African associated potential regulatory variant (rs114066381) with a strong female-specific effect on body mass and fat mass indexes. **International Journal of Obesity**, 2021/02/26 2021.

SERRE, D.; PÄÄBO, S. Evidence for gradients of human genetic diversity within and among continents. **Genome research**, v. 14, n. 9, p. 1679-1685, 2004.

SHERMAN, R. M. et al. Assembly of a pan-genome from deep sequencing of 910 humans of African descent. **Nature Genetics**, v. 51, n. 1, p. 30-35, 2019/01/01 2019.

SHRIVER, M. D. et al. Skin pigmentation, biogeographical ancestry and admixture mapping. **Hum Genet**, v. 112, n. 4, p. 387-99, Apr 2003.

SILVA, C. A. D. et al. Nível de atividade física e fatores de risco cardiometabólico em usuários da Atenção Básica à Saúde. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 34, n. 2, p. 305-312, 2020.

SILVA, L. et al. Hypertriglyceridemic Waist and Associated Factors in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. **Rev Paul Pediatr**, v. 38, n. 2019073, 2020.

SLATKIN, M. Linkage disequilibrium—understanding the evolutionary past and mapping the medical future. **Nature Reviews Genetics**, v. 9, n. 6, p. 477-485, 2008.

SOARES-SOUZA, G. et al. Admixture, genetics and complex diseases in Latin Americans and US Hispanics. **Current Genetic Medicine Reports**, v. 6, n. 4, p. 208-223, 2018.

SOUSA, V. D.; DRIESSNACK, M.; MENDES, I. A. C. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para enfermagem: Parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. **Revista Latino-americana de enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 502-507, 2007.

SPARKES, R. S. et al. Gene for hereditary retinoblastoma assigned to human chromosome 13 by linkage to esterase D. **Science**, v. 219, n. 4587, p. 971-973, 1983.

SPARKES, R. S. et al. Regional assignment of genes for human esterase D and retinoblastoma to chromosome band 13q14. **Science**, v. 208, n. 4447, p. 1042-1044, 1980.

STONEKING, M. et al. Alu insertion polymorphisms and human evolution: evidence for a larger population size in Africa. **Genome Res**, v. 7, n. 11, p. 1061-71, 1997.

SU, W.; WANG, J.; MU, Y. Association Between Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Increased Urinary Albumin-Creatinine Ratio in Chinese Adults: The REACTION Study. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 13, p. 2965-2974, 2020.

SUAREZ-PAJES, E. et al. Genetic Ancestry Inference and Its Application for the Genetic Mapping of Human Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 13, 2021.

TEIXEIRA, A. A. et al. Association of IL-6 polymorphism -174G/C and metabolic syndrome in hypertensive patients. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 927589, 2015.

THOMPSON, W. G.; GAU, G. T. Hypertriglyceridemia and Its Pharmacologic Treatment Among US Adults—Invited Commentary. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 6, p. 578-579, 2009.

TOH, D. W. K.; KOH, E. S.; KIM, J. E. Incorporating healthy dietary changes in addition to an increase in fruit and vegetable intake further improves the status of cardiovascular disease risk factors: A systematic review, meta-regression, and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition Reviews**, v. 78, n. 7, p. 532-545, 2019.

TOURNAMILLE, C. et al. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. **Nat Genet**, v. 10, n. 2, p. 224-8, 1995.

TURECK, L. V. **Síndrome metabólica: investigação da associação entre seus fatores de risco isolados e polimorfismos genéticos**. 2015. 214 (Doutor). Programa de Pós Graduação em Genética, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

**VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão, et al: *Arq Bras Cardiol*. 95: 1-51 p. 2010.

WALKER, S. E. et al. Racial/ethnic discrepancies in the metabolic syndrome begin in childhood and persist after adjustment for environmental factors. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 22, n. 2, p. 141-148, 2012.

WANG, A. et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and risk of cardiovascular diseases in China: Results from the Kailuan Study. **International journal of cardiology**, v. 174, n. 1, p. 106-109, 2014.

WANG, J. et al. Genetic effects on hypertriglyceridemic waist phenotype: rs780094, rs10830963, rs151290, and rs972283 polymorphisms and the interactions between them and behavior risk factors. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 10, n. 9, p. 9951-9959, 2017.

WANG, W. et al. A prospective study of the hypertriglyceridemic waist phenotype and risk of incident ischemic stroke in a Chinese rural population. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 138, n. 2, p. 156-162, 2018.

WANG, X. et al. Ethnic and gender differences in ambulatory blood pressure trajectories: results from a 15-year longitudinal study in youth and young adults. **Circulation**, v. 114, n. 25, p. 2780-2787, 2006.

WESCHENFELDER, C. et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides (hypertriglyceridemic waist phenotype) and HDL-cholesterol in patients with heart failure. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 1, p. 50-56, 2017.

WHITAKER, K. M. et al. Sedentary Behavior, Physical Activity, and Abdominal Adipose Tissue Deposition. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 49, n. 3, p. 450-458, 2017.

WHITE, D. A. et al. Modifiable Clinical Correlates of Vascular Health in Children and Adolescents with Dyslipidemia. **Pediatr Cardiol**, v. 40, n. 4, p. 805-812, 2019.

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: World Health Organization, 2000. ISBN 92 4 120894 5.

\_\_\_\_\_. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. 160 ISBN 924120916.

\_\_\_\_\_. **Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud**. Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2010. 55 ISBN 978 92 4 359997 7.

\_\_\_\_\_. **World report on ageing and health**. World Health Organization Geneva. 2015

World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 17 May 2017 2017. Disponível em: < [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) >. Acesso em: 03 may. 2019.

World Health Organization. Actividad física. 2018. Disponível em: < <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> >. Acesso em: 21 Oct. 2020.

\_\_\_\_\_. **Healthy diet**. Cairo: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2019. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325828> >.

World Health Organization. Noncommunicable diseases. Geneva, 13 April 2021 2021. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> >. Acesso em: August 6. 2021.

WILSON, P. W. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1837-1847, 1998.

XIANG, Y. et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential

Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women. **Front Endocrinol**, v. 10, n. 905, 2020.

XUE, H. et al. Incidence of type 2 diabetes and number of events attributable to abdominal obesity in China: A cohort study: 中国成人 2 型糖尿病发病率及腹型肥胖所致糖尿病发病人数: 一项队列研究. **Journal of diabetes**, v. 8, n. 2, p. 190-198, 2016.

YANG, D. et al. Genetic Variants in the Transcriptional Regulatory Region of the ALOX5AP gene and Susceptibility to Ischemic Stroke in Chinese Populations. **Scientific Reports**, v. 6, p. 29513, 07/15/online 2016.

YANG, R.-F. et al. A clinical study of patients with coronary heart disease complicated with hypertriglyceridemic waist phenotype. **Cell biochemistry and biophysics**, v. 70, n. 1, p. 289-293, 2014.

YU, D. et al. Hypertriglyceridemic-waist is more predictive of abnormal liver and renal function in an Australian population than a Chinese population. **Obes Res Clin Pract**, v. 12, n. 5, p. 438-444, 2018.

YUAN, G.; AL-SHALI, K. Z.; HEGELE, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. **CMAJ**, v. 176, n. 8, p. 1113-20, 2007.

YUNITA, J.; SARTIKA, R. A. D. **Waist Circumference for Central Obesity Detection from the Pre-Elderly Stage to the Elderly Stage in Indonesia: A Longitudinal Study**. Pakistan Journal of Nutrition. Pakistan: Asian Network for Scientific Information. 18: 379-386 p. 2019.

ZARAGOZA-GARCÍA, O. et al. Hypertriglyceridaemic waist is associated with hyperuricaemia and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 13, n. 1, p. 722-729, 2019.

ZENG, J. et al. The association of hypertriglyceridemic waist phenotype with chronic kidney disease and its sex difference: a cross-sectional study in an urban Chinese elderly population. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 12, p. 1233, 2016.

ZHAO, K. et al. Association between the Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Prediabetes in Chinese Adults Aged 40 Years and Older. **Journal of diabetes research**, v. 2018, p. 1031939-1031939, 2018.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G. M. M.; RIOS, S. M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. **Rev Esp Cardiol**, v. 58, n. 12, p. 1371-6, 2005.

## ANEXO A- – Instrumentos de coleta de dados

Número do Questionário: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_  
 Nome do Entrevistado: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

### I- AVALIAÇÃO COGNITIVA

Estamos investigando como o(a) Sr(a) se sente a respeito de alguns problemas de saúde. Gostaríamos de começar com algumas perguntas sobre sua memória.

**1. Como o(a) Sr(a) avalia sua memória atualmente? (leia as opções)**

(1) Excelente (2) Muito boa (3) Boa (4) Regular (5) Má (8) NS (9) NR

**2. Comparando com um ano atrás, o(a) Sr.(a) diria que agora sua memória é melhor, igual ou pior?**

(1) Melhor (2) Igual (3) Pior (8) NS (9) NR

**3. Por favor, me diga a data de hoje (Pergunte mês, dia, ano, e dia da semana. Anote um ponto em cada resposta correta).**

Códigos:		Correto
Segunda feira 01	Mês            _ _ _	( )
Terça feira 02	Dia do mês    _ _ _	( )
Quarta feira 03	Ano            _ _ _ _ _ _	( )
Quinta feira 04	Dia da semana _ _ _	( )
Sexta feira 05		Total ( )
Sábado 06		
Domingo 07		

**4. Agora vou lhe dar o nome de três objetos. Quando eu terminar lhe pedirei que repita em voz alta todas as palavras que puder lembrar, em qualquer ordem. Guarde quais são porque vou voltar a perguntar mais adiante. O Sr(a) tem alguma pergunta? (Leia os nomes dos objetos devagar e de forma clara somente uma vez e anote).**

**Se o entrevistado não acertar as três palavras:**

- 1) repita todos os objetos até que o entrevistado os aprenda, máximo de repetições: 5 vezes;
- 2) anote o número de repetições que teve que fazer;
- 3) nunca corrija a primeira parte;
- 4) anota-se um ponto por cada objeto lembrado e zero para os não lembrados

ÁRVORE ( )	(1) Lembrou
MESA ( )	(0) Não lembrou
CACHORRO ( )	NÚMERO DE REPETIÇÕES: ____
Total: ( )	

**5. "Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar". (1 ponto por cada resposta correta. Se der uma errada, mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como corretas. Parar ao fim de 5 respostas)**

27\_ 24\_ 21\_ 18\_ 15\_

Total: ( )

**6. Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, apanhe o papel com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque-o sobre suas pernas (Passe o papel e anote 1 ponto para cada ação correta).**

Pega o papel com a mão direita ( ) Ação correta: 1 ponto

Dobra na metade com as duas mãos ( ) Ação incorreta: 0

Coloca o papel sobre as pernas ( )

Total: ( )

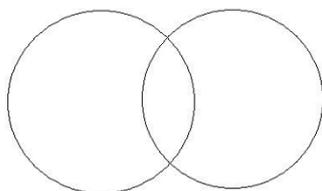
**7. Há alguns minutos li uma série de 3 palavras e o Sr.(a) repetiu as palavras que lembrou. "Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".**

ÁRVORE ( ) MESA ( ) CACHORRO ( )

Lembrou- 1 Não lembrou-0

Total: ( )

**8. Por favor, copie este desenho. Entregue ao entrevistado o desenho com os círculos que se cruzam. A ação está correta se os círculos não se cruzam mais do que a metade. Anote um ponto se o desenho estiver correto.**



Correto: ( ) Total: ( )

**9. NÃO LER! FILTRO- Some as respostas corretas anotadas nas perguntas 41 a 46 e anote o total (a pontuação máxima é 19)**

(1) a soma é 13 ou mais.

(2) a soma é 12 ou menos.

**10. Alguma outra pessoa que mora nesta casa poderia ajudar-nos a responder algumas perguntas?**

(1) SIM (anote o nome do informante e aplique a escala abaixo)

(2) NÃO (avaliar com o supervisor se a entrevista pode continuar só com a pessoa entrevistada)

**Mostre ao informante a seguinte cartela com as opções e leia as perguntas. Anote a pontuação como segue:**

(0) Sim, é capaz

(0) Nunca o fez, mas poderia fazer agora

(1) Com alguma dificuldade, mas faz

(1) Nunca fez e teria dificuldade agora

(2) Necessita de ajuda

(3) Não é capaz

**11. (NOME) é capaz de cuidar do seu próprio dinheiro? ( )**

<b>12. (NOME) é capaz de fazer compras sozinho (por exemplo de comida e roupa)? ( )</b>
<b>13. (NOME) é capaz de esquentar água para café ou chá e apagar o fogo? ( )</b>
<b>14. (NOME) é capaz de preparar comida? ( )</b>
<b>15. (NOME) é capaz de manter-se a par dos acontecimentos e do que se passa na vizinhança? ( )</b>
<b>16. (NOME) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de radio, televisão ou um artigo do jornal? ( )</b>
<b>17. (NOME) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares? ( )</b>
<b>18. (NOME) é capaz de cuidar de seus próprios medicamentos? ( )</b>
<b>19. Some os pontos das perguntas de 28 a 37 e anote no "TOTAL". Total: ( )</b> (1) A soma é 6 ou mais (continue a entrevista com ajuda do informante substituto e revise a Seção . (2) A soma é 5 ou menos (continue a entrevista com o entrevistado. Caso a pessoa necessite de ajuda para responder algumas perguntas, continue com um informante auxiliar)

## II- DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

<b>1. Sexo:</b> 0 ( ) Feminino      1 ( ) Masculino
<b>2. Idade:</b> ____ anos
<b>2.1. Data de Nasc.</b> ____/____/____
<b>3. Situação conjugal atual:</b> 1 ( ) Casado(a)      2 ( ) União estável      3 ( ) Solteiro/a 4 ( ) Divorciado(a)/separado(a)/desquitado(a)      5 ( ) Viúvo/a
<b>4. No total, quantas vezes, o (a) Sr.(a) esteve casado(a) ou em união?</b> Nº de vezes  __ __
<b>5. Na escola, qual a última série /grau que concluiu com aprovação?</b> 1 ( ) Nunca foi à escola      4 Fundamental II ( ) 5 <sup>a</sup> ( ) 6 <sup>a</sup> ( ) 7 <sup>a</sup> ( ) 8 <sup>a</sup> 2 ( ) Lê e escreve o nome      5 Ensino Médio ( ) 1 <sup>a</sup> ( ) 2 <sup>a</sup> ( ) 3 <sup>a</sup> 3. Fundamental I ( ) 1 <sup>a</sup> ( ) 2 <sup>a</sup> ( ) 3 <sup>a</sup> ( ) 4 <sup>a</sup> 6 Superior ( ) completo ( ) incompleto
<b>6. Como você classificaria a cor da sua pele?</b> 1 ( ) Branca      2 ( ) Amarela (oriental)      3 ( ) Parda      4 ( ) Origem indígena      5 ( ) Preta 9 ( ) Não sabe
<b>7. Cor da pele (entrevistador):</b> 1 ( ) branca      2 ( ) amarela (oriental)      3 ( ) parda      4 ( ) origem indígena      5 ( ) preta
<b>8-Quantas gestações a senhora teve?</b> Número de filhos:  __ __       (98)NS      (99)NR
<b>9. Atualmente o senhor (a) mora sozinho ou acompanhado? (Se acompanhado, pular para Q.12)</b> 1 ( ) Acompanhado      2 ( ) Sozinho      3 ( ) NR      4 ( ) NS

<p><b>10. Quem são essas pessoas?</b>  (1) Esposo(a)/companheiro(a)      (2) Pais      (3) Filhos      (4) Filhas      (5) Irmãos/irmãs  (6) Netos (as)      (7) Outros parentes      (8) Outras pessoas (não parentes)</p>
<p><b>11. Em geral, o(a) Sr.(a) gosta de morar sozinho (ou com as pessoas com quem mora hoje)?</b>  (1) Sim    (2) Não    (3) mais ou menos    (8) NS    (9) NR</p>
<p><b>12. Se o(a) Sr(a) pudesse escolher, preferiria morar com?</b>  Leia as opções e anote todas as afirmativas mencionadas.  (1) Só      (2) Com esposo(a) ou companheiro(a)    (3) Com filho(a)?      (4) Com neto(a)?  (5) Com outro familiar?    (6) Com outro não familiar?    (8) NS      (9) NR</p>
<p><b>13. Qual é a sua religião?</b>  1 ( ) Católica      2 ( ) Protestante      3 ( ) Judaica  4 ( ) Espírita/kardecista    5 ( ) Umbanda      6 ( ) Outras _____</p>
<p><b>14. Qual a importância da religião em sua vida?</b>  (1) Importante    (2) Regular    (3) Nada importante    (8) NS    (9) NR</p>
<p><b>15. Com que frequência o senhor vai a igreja ou ao serviço religioso?</b>  ( ) Nunca    ( ) Várias vezes por ano    ( ) Uma duas vezes por mês    ( ) Quase toda semana  ( ) Mais de uma vez por semana    ( ) NS    ( ) NR</p>

### III- DADOS ECONÔMICOS

<p><b>16. Que tipo de trabalho (ocupação) o(a) Sr.(a) teve durante a maior parte de sua vida?</b>  Tipo de trabalho: _____  (1) Nunca trabalhou  (2) Dona de casa  (8) NS      (9) NR</p>
<p><b>16.1 Por quanto tempo?</b>  Número de anos _____      (7) NA      (8) NS      (9) NR</p>
<p><b>17. Atualmente o(a) Sr.(a) trabalha? Por trabalho quero dizer qualquer atividade produtiva remunerada.</b>  (1) Sim      (2) Não      (8) NS      (9) NR</p>
<p><b>18. Quanto você ganha, em média, por mês?</b>    R\$ _____      8( ) Não se aplica</p>
<p><b>18. De onde vem sua renda?</b>  (1) Aposentadoria      (2) Pensão      (3) Trabalho remunerado      (4) Outras fontes _____</p>

### IV- USO E ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

**19. Que tipo de seguro de saúde o(a) Sr(a) tem? (Assinale todas as respostas mencionadas)**  
1 ( ) Plano de saúde      2 ( ) Seguro público (SUS)      3 ( ) Outro: \_\_\_\_\_  
4 ( ) Nenhum      8 ( ) NS      9 ( ) NR2

**20. O(a) Sr(a) tem dificuldade para acessar/usar os serviços de saúde quando necessário?**

1 ( ) Sim      2 ( ) Não      8 ( ) NS      9 ( ) NR

**20.a. Se SIM na questão anterior, Qual o(s) motivo?**

1 ( ) Falta de recursos financeiros      2 ( ) Falta de transporte      3 ( ) Não tem companhia  
 4 ( ) Não consegue se locomover      5 ( ) Os serviços são ruins      6 ( ) Barreiras de estrutura física/ambiental  
 7 ( ) Distância      8 ( ) Outro: \_\_\_\_\_  
 98 ( ) NS      99 ( ) NR

**21. Quantas vezes, nos últimos 12 meses o(a) Sr.(a) procurou consulta/atendimento de saúde?**

..... VEZES      8 ( ) NS      9 ( ) NR

**22. Durante os últimos 12 meses, quantas vezes diferentes esteve internado, PELO MENOS POR UMANOITE (Incluindo em casa de repouso)?**

..... VEZES      00 ( ) NENHUMA VEZ      8 ( ) NS      9 ( ) NR

**22.a. Quais dessas causas de internações foram por motivos medicamentosos?**

..... VEZES      00 ( ) NENHUMA VEZ      8 ( ) NS      9 ( ) NR

**V- CONDIÇÕES DE SAÚDE****FUNCIONALIDADE****23. Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz)**

Área de funcionamento	Independente/ Dependente
<b>Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)</b> ( ) não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho) ( ) recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (como, por exemplo, as costas ou uma perna) ( ) recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho	(I) (I) (D)
<b>Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas)</b> ( ) pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda ( ) pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos ( ) recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa	(I) (I) (D)
<b>Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas)</b> ( ) vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã) ( ) recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite ( ) não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas	(I) (D) (D)
<b>Transferência</b>	

( ) deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador)	(I)
( ) deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda	(D)
( ) não sai da cama	(D)
<b>Continência</b>	
( ) controla inteiramente a micção e a evacuação	(I)
( ) tem “acidentes” ocasionais	(D)
( ) necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente	(D)
<b>Alimentação</b>	
( ) alimenta-se sem ajuda	(I)
( ) alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão	(I)
( ) recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de catéteres ou fluidos intravenosos	(D)
<b>Total</b>	_____ pontos

## 24. Escala De Lawton

Atividade		Avaliação	
1	O(a) Sr(a) consegue usar o telefone?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
2	O(a) Sr(a) consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
3	O(a) Sr(a) consegue fazer compras?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
4	O(a) Sr(a) consegue preparar as suas próprias refeições?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
5	O(a) Sr(a) consegue arrumar a casa?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
6	O(a) Sr(a) consegue fazer trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
7	O(a) Sr(a) consegue lavar e passar sua roupa?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
8	O(a) Sr(a) consegue tomar seus remédios na dose e horários corretos?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
9	O(a) Sr(a) consegue cuidar de suas finanças?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
<b>Total</b>		_____ pontos	

**DOENÇAS CRÔNICAS**

25. Você tem algum dos problemas de saúde listados abaixo?

Diabetes	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Distúrbio do sono	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Colesterol alto	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Hanseníase	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Parkinson	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Tuberculose	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Pressão alta	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Artrite	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Doença renal crônica	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Artrose	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Câncer	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Reumatismo	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Cardiopatia	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Dores de coluna	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Doença da tireóide	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Doença de Alzheimer	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Malária	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Catarata	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Parasitose	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Menstruação	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Histórico de queda	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Outras		

26. Histórico familiar de primeiro grau (pai e/ou mãe):

Diabetes	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Pressão alta	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Câncer	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Parkinson	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Cardiopatia	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Doença de Alzheimer	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
Transtornos mentais	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente	Outras		

**VI- ESTILO DE VIDA**

27. Uso de bebidas alcoólicas

**CAGE**

<b>01. Alguma vez o (a) Sr. (a) já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?</b> 0 ( ) sim      1 ( ) não
<b>02. As pessoas o (a) o aborrecem porque criticaram (ou censuram) seu jeito de beber?</b> 0 ( ) sim      1 ( ) não
<b>03. O (a) Sr. (a) já se sentiu culpado pela maneira como costuma beber?</b> 0 ( ) sim      1 ( ) não
<b>04. O (a) Sr. (a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?</b> 0 ( ) sim      1 ( ) não

**AUDIT**

<b>1. Com que frequência consome bebidas que contêm álcool</b> 0 ( ) nunca      1 ( ) uma vez por mês ou menos      2 ( ) duas a quatro vezes por mês 3 ( ) duas a três vezes por semanas      4 ( ) quatro ou mais vezes por semana
--

<b>2. Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal?</b> 0 ( ) uma ou duas    1 ( ) três ou quatro    2 ( ) cinco ou seis    3 ( ) de sete a nove    4 ( ) dez ou mais
<b>3. Com que frequência consome seis bebidas ou mais numa única ocasião?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>4. Nos últimos 12 meses, com que frequência se apercebeu de que não conseguia parar de beber depois de começar?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>5. Nos últimos 12 meses, com que frequência não conseguiu cumprir as tarefas que habitualmente lhe exigem por ter bebido?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>6. Nos últimos 12 meses, com que frequência precisou de beber logo de manhã para "curar" uma ressaca?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>7. Nos últimos 12 meses, com que frequência teve sentimentos de culpa ou de remorsos por ter bebido?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>8. Nos últimos 12 meses, com que frequência não se lembrou do que aconteceu na noite anterior por causa de ter bebido?</b> 0 ( ) nunca    1 ( ) menos de um vez por mês    2 ( ) pelo menos uma vez por mês 3 ( ) pelo menos uma vez por semana    4 ( ) diariamente ou quase diariamente
<b>9. Já alguma vez ficou ferido ou ficou alguém ferido por você ter bebido?</b> 0 ( ) não    1 ( ) sim, mas não nos últimos 12 meses    2 ( ) sim, aconteceu nos últimos 12 meses
<b>10. Já alguma vez um familiar, amigo, médico ou profissional de saúde manifestou preocupação pelo seu consumo de álcool ou sugeriu que deixasse de beber?</b> 0 ( ) não    1 ( ) sim, mas não nos últimos 12 meses    2 ( ) sim, aconteceu nos últimos 12 meses

## 28. Hábito de fumar

31. O (a) Sr. (a) já foi fumante? 0 ( ) sim 1 ( ) não Se você <b>NÃO FUMOU</b> , siga para próximo bloco
32. Por quantos anos o (a) Sr. (a) fumou? _____
32. O (a) Sr. (a) fuma atualmente? 0 ( ) sim 1 ( ) não
33. Há quanto tempo o (a) Sr. (a) fuma? _____ anos _____ meses _____ dias
34. Quantos cigarros o (a) Sr. (a) fuma por dia? _____ cigarros

## 35- QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA-IPAQ

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **normal/habitual**.

Para responder as questões lembre que:

- **Atividades físicas vigorosas** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar  **muito**  mais forte que o normal.
- **Atividades físicas moderadas** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar  **um pouco**  mais forte que o normal.
- **Atividades físicas leves** são aquelas que o esforço físico é normal, fazendo com que a respiração seja normal.

### DOMÍNIO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO:

Este domínio inclui as atividades que você faz no seu trabalho remunerado ou voluntário, e as atividades na universidade, faculdade ou escola (trabalho intelectual). Não incluir tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas no domínio 3.

**1a.** Atualmente você tem ocupação remunerada ou faz trabalho fora de sua casa?

( ) Sim ( ) Não – **Caso você responda não. Vá para o Domínio 2: Transporte**

As próximas questões relacionam-se com toda a atividade física que você faz em uma semana **normal/habitual**, como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário. **Não inclua** transporte para o trabalho. Pense apenas naquelas atividades que durem  **pelo menos 10 minutos contínuos**  dentro de seu trabalho:

**1b.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você realiza atividades **VIGOROSAS** como: trabalho de construção pesada, levantar e transportar objetos pesados, cortar lenha, serrar madeira, cortar grama, pintar casa, cavar valas ou buracos, subir escadas  **como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário, por pelo menos 10MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão**

**1c.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**1c.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você realiza atividades

**MODERADAS** como: trabalho de construção pesada, levantar e transportar objetos pesados, cortar lenha, serrar madeira, cortar grama, pintar casa, cavar valas ou buracos, subir escadas **como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário**, por **pelo menos 10MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias **possemana**( ) Nenhum. **Vá para a questão**

**1d.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**1d.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você **CAMINHA, NO SEU TRABALHO remunerado ou voluntário** por **pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?** Por favor, **não inclua** o caminhar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho ou do local que você é voluntário.

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias **possemana**( ) Nenhum. **Vá para o Domínio 2 - Transporte.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**DOMÍNIO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE:**

Estas questões se referem à forma normal como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu grupo de convivência para idosos, igreja, supermercado, trabalho, cinema, lojas e outros.

**2a.** Quantos dias e qual tempo (horas e minutos) durante **uma semana normal** você **ANDA DE ÔNIBUS E CARRO/MOTO?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias **possemana**( ) Nenhum. **Vá para a questão 2b.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

**2b.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você **ANDA DE BICICLETA** para ir de um lugar para outro por **pelo menos 10 minutos contínuos?** (Não inclua pedalar por lazer ou exercício).

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana( ) Nenhum. **Vá para a questão 2c.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**2c.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana **normal** você **CAMINHA** para ir de um lugar para outro, como: ir ao grupo de convivência para idosos, igreja, supermercado, médico, banco, visita a amigo, vizinho e parentes por **pelo menos 10 minutos contínuos** (**NÃO INCLUI as Caminhadas por Lazer ou Exercício Físico**).

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana( ) Nenhum. **Vá para o Domínio 3.**

Dia da Sem./Turno		2ª. feira	3ª. Feira	4ª. feira	5ª. feira	6ª. feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

### **DOMÍNIO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA OU APARTAMENTO: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA**

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **normal/habitual** dentro e ao redor da sua casa ou apartamento. Por exemplo: trabalho doméstico, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa e para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas com duração **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

**3b.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz atividades físicas **VIGOROSAS AO REDOR DE SUA CASA OU APARTAMENTO (QUINTAL OU JARDIM)** como: carpir, cortar lenha, serrar madeira, pintar casa, levantar e transportar objetos pesados, cortar grama por **pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão 3c.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª- feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**3c.** Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz atividades **MODERADAS DENTRO da sua casa ou apartamento** como: carregar pesos leves, limpar vidros e/ou janelas, lavar roupas a mão, limpar banheiro e o chão por **pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para o domínio 4.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª-feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

#### DOMÍNIO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Este domínio se refere às atividades físicas que você faz em sua semana **normal/habitual** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **não inclua atividades que você já tenha citado**.

**4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha dito anteriormente**, quantos dias e qual o tempo (horas/minutos) durante uma semana normal você **CAMINHA** (exercício físico) no seu tempo livre por **PELO MENOS 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_ horas \_\_\_ min. \_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para o domínio 4b.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª-feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**4b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal, você faz atividades VIGOROSAS no seu tempo livre** como: correr, nadar rápido, musculação, canoagem, remo, enfim esportes em geral por **pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_ horas \_\_\_ min. \_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para o domínio 4c.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª-feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	<b>Manhã</b>							
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

**4c. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal, você faz atividades MODERADAS no seu tempo livre** como: pedalar em ritmo moderado, jogar voleibol recreativo, fazer hidroginástica, ginástica para a terceira idade, dançar...por **pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_ horas \_\_\_ min. \_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para o domínio 5.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª-feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo	<b>Manhã</b>							

Horas/min.								
	<b>Tarde</b>							
	<b>Noite</b>							

### DOMÍNIO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado em diferentes locais como por exemplo: em casa, no grupo de convivência para idosos, no consultório médico e outros. Isso inclui o tempo sentado, enquanto descansa, assiste televisão, faz trabalhos manuais, visita amigos e parentes, faz leituras, telefonemas e realiza as refeições. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, carro, trem e metrô.

**5a.** Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante **UM DIA** de semana normal?

**UM DIA** \_\_\_\_\_ horas e \_\_\_\_\_ minutos.

<b>Dia da Semana</b> Um dia	<b>Tempo horas/min.</b>		
	Manhã	Tarde	Noite

**5b.** Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante **UM DIA** de final de semana normal?

**UM DIA** \_\_\_\_\_ horas e \_\_\_\_\_ minutos.

<b>Final de Semana</b> Um dia	<b>Tempo horas/min.</b>		
	Manhã	Tarde	Noite

## VII- QUALIDADE DE VIDA

### 36. WHOQOL – ABREVIADO (BREF)

### 37. WHOQOL-OLD

### ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA – GDS-15

38. Responda SIM ou NÃO ao que tem sentido na ÚLTIMA SEMANA até HOJE.

1. Está satisfeito (a) com sua vida? (não =1) (sim = 0)
2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses? (sim = 1) (não = 0)
3. Sente que a vida está vazia? (sim=1) (não = 0)
4. Aborrece-se com freqüência? (sim=1) (não = 0)
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
6. Tem medo que algo ruim possa lhe acontecer? (sim=1) (não = 0)
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
8. Sente-se freqüentemente desamparado (a)? (sim=1) (não = 0)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? (sim=1) (não = 0)
10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria? (sim=1) (não = 0)
11. Acha que é maravilhoso estar vivo agora? (não=1) (sim = 0)
12. Vale a pena viver como vive agora? (não=1) (sim = 0)
13. Sente-se cheio(a) de energia? (não=1) (sim = 0)
14. Sente-se sem esperança? (não=0) (sim = 1)
15. Acha que tem muita gente em situação melhor que o (a) Sr (a)? (sim=1) (não = 0)

RESULTADO:

RESPOSTAS SIM	RESPOSTAS NÃO	PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO

### VIII- TESTES

Teste de Preensão Manual	D:	E:
--------------------------	----	----

TUG Test	
----------	--

TAFI		
	1ª tentativa	2ª tentativa
Levantar da cadeira		
Teste de flexão de braço		
Teste de caminhada de 6 minutos		
Teste de marcha estacionária de 2 minutos		
Teste de sentar e alcançar os pés		
Teste de alcançar as costas		
Teste de levantar e caminhar		

### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

MEDIDA	01	02	03	COMENTÁRIO
--------	----	----	----	------------

35. Estatura				
36. Massa corporal				
37. Circunferência de cintura				
38. Circunferência de abdôme				
39. Circunferência de quadril				
40. Circunferência do braço				
41. DC tricipital				
42. DC abdominal				
43. DC coxa				
44. DC panturrilha				
45. DC subescapular				
46. DC suprailíaca				

**Muito obrigado!**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE**

Endereço: UESB – Campus de Jequié – Rua José Moreira Sobrinho, s/n-  
Jequiezinho – CEP 45.206-198, Telefone: (73) 3528-9738

## **ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA DEPARTAMENTO DE SAÚDE – CAMPUS JEQUIÉ PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E SAÚDE**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado participante,

O senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa “**Condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes em município de pequeno porte**” realizada por professores e alunos dos Mestrado Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. O entrevistador responderá todas as perguntas que você possa ter sobre este questionário ou sobre o estudo. Por favor, sinta-se à vontade para tirar qualquer dúvida sobre as informações fornecidas a seguir.

Os **objetivos centrais** do estudo são: Avaliar as condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia

O convite para a sua participação se deve à **ao fato de o senhor residir na zona urbana do município e atender aos critérios adotados por nós, como por exemplo, ter 60 anos ou mais.**

Sua participação nesta pesquisa consistirá na mensuração de peso, altura, medida da cintura e quadril, pressão arterial e a colocação de um monitor da frequência cardíaca para a realização de alguns testes. Ainda nesta primeira etapa será realizada a coleta sanguínea de 10 ml para análise genética e bioquímica. Ademais, o senhor responderá a um questionário contendo informações socioeconômicos demográficas como idade, renda, escolaridade, raça e dados da saúde em geral como hábitos de fuma, prática de atividade física, histórico de doenças do coração.

Suas respostas durante a entrevista, o resultado do seu peso, altura e outras medidas e o resultado dos seus exames serão mantidos em segredo. Apenas o senhor (a) e o grupo de pesquisadores deste estudo terão acesso a essas informações. O senhor (a) não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo. Os questionários serão digitados e guardados em computadores e o material coletado será armazenado em local seguro. Ao final da pesquisa, todo material será colocado em arquivo, por pelo menos 5 anos, atendendo a Resolução 466/12 e orientações do CEP/UESB.

Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, o senhor(a) poderá solicitar ao pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária. O senhor(a) pode recusar-se a participar, ou desistir em qualquer momento. Durante a entrevista, tem todo o direito de se recusar a responder qualquer pergunta. Também pode se negar a fazer o exame físico. O senhor(a) não será responsável por nenhuma despesa desta pesquisa e não receberá ajuda financeira para participar do estudo. O senhor(a) receberá uma cópia deste termo de consentimento.

O benefício relacionado a sua colaboração nesta pesquisa é o de podermos lhe dar informações acerca da sua qualidade de vida e saúde cardiovascular que podem levar a uma vida melhor. Os possíveis desconfortos/riscos podem decorrer da penetração da lanceta no dedo médio para aquisição da gota de sangue, do uso da correia torácica do monitor da frequência cardíaca, do uso da braçadeira do aparelho da pressão arterial e de constrangimento ao responder algumas das perguntas, porém serão minimizados com o uso de protocolos e técnicas corretas e validadas. Todos estes, porém serão minimizados com o uso de técnicas corretas e já utilizadas anteriormente.

Os resultados serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e na dissertação/tese.

**Grupo de Contato:** Se você tiver qualquer dúvida sobre sua participação ou seus direitos como participante neste estudo, por favor, entre em contato com a equipe da pesquisa, na Universidade estadual do Sudoeste da Bahia, Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho, CEP: 45200-000, Jequié-BA. Telefone (73) 3525-6125.

---

Pesquisador Responsável

*Consentimento:*

Eu li/ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu, voluntariamente, concordo em participar do estudo:

Jequié, \_\_/\_\_/\_\_

---

Assinatura do participante do estudo

Polegar Direito

***Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UESB:***

Tel e Fax - (73) 3528-9727 E-Mail: [cepjq@uesb.edu.br](mailto:cepjq@uesb.edu.br)

## ANEXO C- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
SUDOESTE DA BAHIA -  
UESB/BA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Saúde e Estilo de Vida de Idosos.

**Pesquisador:** Paulo da Fonseca Valença Neto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 10786212.3.0000.0055

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 171.464

**Data da Relatoria:** 17/12/2012

#### Apresentação do Projeto:

Resumo

O envelhecimento é um processo natural que ocorre na evolução humana, caracterizando-se por uma série de mudanças ajustadas geneticamente para cada indivíduo que se traduz na diminuição da capacidade funcional e qualidade de vida, além do aumento da vulnerabilidade. Devido ao crescimento deste grupo etário da população, muitos estudos têm surgido relacionados ao tema, porém poucos foram direcionados para o entendimento de populações idosas com baixo nível socioeconômico e que residem em cidades de pequeno porte. O objetivo deste estudo é avaliar as condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia. Trata-se de um estudo de corte transversal, de base populacional. A população do estudo será constituída por indivíduos com 60 anos ou mais, de ambos os sexos e residentes na área urbana e cadastrados na Estratégia de Saúde da Família do município de Aiquara-BA. Para a coleta de dados será utilizado instrumento padronizado incluindo questões sobre características sociodemográficas, estilo de vida e condições de saúde. Os dados serão tabulados com o auxílio do programa EPIDATA e analisados por meio dos programas SPSS 9.0 e MedCalc 12.3. Para escolha da análise estatística apropriada serão observadas as seguintes características: natureza dos dados, normalidade e distribuição dos dados, escalas de medidas e linearidade. Em todas as análises será utilizado o nível de significância  $p = 5\%$ . Os aspectos éticos deste estudo estão pautados na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo possibilitará o

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n

**Bairro:** Jequezinho

**CEP:** 45.206-510

**UF:** BA

**Município:** JEQUIE

**Telefone:** (73)3525-6683

**Fax:** (73)3528-9727

**E-mail:** cepuesb.jq@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
SUDOESTE DA BAHIA -  
UESB/BA



reconhecimento das condições de saúde e estilo de vida da população em questão. A delimitação da população se dará através das seguintes normativas: Indivíduos com 60 anos ou mais; ambos os sexos; não institucionalizados; cadastrados na ESF do município; residentes na zona urbana.

Como critério de exclusão, possuir baixo déficit cognitivo, o qual será avaliado através do Mini Exame do Estado Mental (MMSE). Serão utilizados 351 sujeitos como amostra da população sob investigação.

**Objetivo da Pesquisa:**

Primário:

Avaliar as condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia.

Secundários:

-Descrever as características sociodemográficas dos idosos do município de Aiquara-BA;

Estimar as condições de saúde (níveis glicêmicos; colesterol; morbidades; função física) dos idosos residentes na referida cidade;

-Verificar o estilo de vida (uso do álcool; uso do tabaco; atividade física; estado nutricional, saúde mental) dos idosos da referida cidade;

- Analisar os fatores associados às condições de saúde e estilo de vida dos idosos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os autores informam os desconfortos possíveis, inerentes à pesquisa com seres humanos, inclusive da coleta de sangue, conforme orienta a Res. 196/96. Além disso, esclarece como serão divididas as etapas de coleta dos dados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O autor do projeto propõe um estudo do processo de envelhecimento humano, suas características, peculiaridades e seus reflexos na qualidade de vida dos idosos e no quadro socioeconômico de população de uma zona urbana do interior da Bahia. Conforme os autores: "Tem-se então que o aumento do contingente de idosos atrelado ao processo natural

de envelhecimento pode repercutir num expressivo impacto na saúde pública, ocasionado pelo aumento da demanda de serviços de atenção à saúde dessa população, além disso, pode representar um grave problema para a sociedade, caso esse acréscimo da expectativa de vida não seja vivido em condições de saúde ideais". "A ampliação significativa da longevidade aponta para a necessidade de se compreender a senilidade e suas conseqüências (JUNQUEIRA, 1998). Não basta apenas adicionar anos a vida, faz-se necessário o envelhecimento de maneira saudável." Ao viver

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n

**Bairro:** Jequiezinho

**CEP:** 45.206-510

**UF:** BA

**Município:** JEQUIE

**Telefone:** (73)3525-6683

**Fax:** (73)3528-9727

**E-mail:** cepuesb.jq@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO  
SUDOESTE DA BAHIA -  
UESB/BA



longo, de dimensão cronológica, adicionam-se valores de dimensões moral, psicológica, filosófica, assentadas no espaço sócio-econômico - Qualidade de vida. Na metodologia o autor informa que o estudo é caracterizado como "epidemiológico, transversal, censitário, de base domiciliar e visa investigar as condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara-BA."O autor demonstrou, na elaboração do projeto, cuidado com os aspectos metodológicos, observando criteriosamente os pressupostos estatísticos, a natureza dos dados, o instrumento de coleta de dados e os procedimentos para tratamento dos dados e a finalização inferencial. A execução e consecução do trabalho está prevista para aproximadamente um ano.

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

Todos os documentos necessários à apreciação do projeto foram apresentados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

Somos de parecer favorável à aprovação do projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto considerado aprovado pelo CEP/UESB.

JEQUIE, 13 de Dezembro de 2012

**Ana Angélica Leal Barbosa**  
(Coordenador)

**Endereço:** Avenida José Moreira Sobrinho, s/n

**Bairro:** Jequiezinho

**CEP:** 45.206-510

**UF:** BA

**Município:** JEQUIE

**Telefone:** (73)3525-6683

**Fax:** (73)3528-9727

**E-mail:** cepuesb.jq@gmail.com