

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

IVNA VIDAL FREIRE

**MARCADORES GENÉTICOS DO CONTROLE PRESSÓRICO E RISCO
À SAÚDE CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DO INTERIOR DA BAHIA**

JEQUIÉ-BA

2021

IVNA VIDAL FREIRE

**MARCADORES GENÉTICOS DO CONTROLE PRESSÓRICO E RISCO
À SAÚDE CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DO INTERIOR DA BAHIA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, área de concentração em Saúde Pública, para fins de obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde

LINHA DE PESQUISA: Vigilância a Saúde

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rafael Pereira

JEQUIÉ-BA

2021

F866m Freire, Ivna Vidal.

Marcadores genéticos do controle pressórico e risco à saúde cardiovascular em idosos do interior da Bahia / Ivna Vidal Freire.- Jequié, 2022.

132f.

(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)

1.Hipertensão arterial sistêmica 2.Polimorfismos 3.Envelhecimento
4.Controle pressórico I.Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
II.Título

CDD – 613.20846

FOLHA DE APROVAÇÃO

FREIRE, I. V. **Marcadores genéticos do controle pressórico e risco à saúde cardiovascular em idosos do interior da Bahia.** Tese [Doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-Bahia. 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Rafael Pereira de Paula

Doutor em Engenharia Biomédica.

Professor Adjunto da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde
Orientador e Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Cezar Augusto Casotti

Doutor em Odontologia Preventiva e Social

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



Prof. Dr.ª Ana Angélica Leal Barbosa

Doutora em Ciências Biológicas

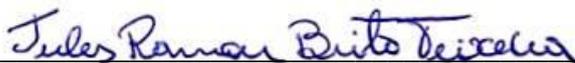
Professora Pleno da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Programa de Pós-graduação em Relações Étnicas e Contemporaneidade



Prof.ª Dr.ª Luciene Cristina Gastalho Campos Luiz

Doutora em Ciências

Professora Adjunto da Universidade Estadual de Santa Cruz
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



Prof. Dr. Jules Ramon Brito Teixeira

Doutor em Enfermagem

Professor Colaborador da Universidade Estadual de Feira de Santana
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Jequié/BA, 26 de novembro de 2021

AGRADECIMENTOS

A **Deus e nossa Senhora** por ter me permitido chegar até aqui, capacitando-me e sempre me mostrando as saídas diante das dificuldades, sendo minha força, esteio e coragem.

Ao meus pais, **Marlene e Jaime**, por terem me ensinado a importância da responsabilidade, compromisso e ser grata; por serem colo, aconchego e amor em qualquer momento da minha vida. Amo vocês infinitamente!

A toda minha família, em especial aos meus sogros **Neide e Nelson**, a meu primo **Raoul** e a minha tia **Ana Maria**, pelas orações, por todo o apoio e incentivo em tudo que me proponho a fazer.

Ao meu esposo, **Ícaro Ribeiro**, a quem dedico esta tese, sem o seu apoio, amor e cuidado não teria conseguido. Cada dia mais reafirmo que ter me casado com você, foi a minha melhor escolha! Amo-te nessa e em outras vidas!

A **Rafael Pereira e Ana Angélica** por serem inspiração em toda minha jornada acadêmica, pelos aprendizados e oportunidades. Estejam certos de que, mesmo que finalizados os títulos- orientador e orientanda- ficarão para sempre o carinho, o respeito e a gratidão pelos pesquisadores\ cientistas e, principalmente pelas pessoas excepcionais que são. Minha gratidão infinita!

Ainda ao professor Rafael, depois da iniciação científica, monografia, dissertação e tese, sinto que o que construímos além de uma relação e orientador, se tornou uma relação de verdadeira família! Conte sempre comigo!

A Banca examinadora, por todas as contribuições. A professora **Dr.^a Luciene Campos** pelas sugestões desde a qualificação, mostrando-se sempre disponível em contribuir. Ao **Dr. Jules Ramon**, sem palavras para agradecer todo empenho em sugerir possibilidades de análises e por todo conhecimento compartilhado. Ao **Dr. Cezar Casotti** pela oportunidade ímpar de participar da coleta e pelo aprendizado ao longo destes anos.

A **Dr.^a Débora Diniz**, pela disponibilidade e ajuda. Feliz em tê-la reencontrado!

A toda equipe de coleta pela dedicação e empenho, em especial ao **Grupo de Pesquisa GPFN**, por deixar o trabalho tão divertido e leve, fez toda diferença. Um agradecimento especial a **Felipe Lírio** pela ajuda na tabulação e **Ana Maria Argôlo** por nossas conversas terapêuticas, cuidado e amizade. Meu muito obrigada!

A **UESB** pela infraestrutura e apoio financeiro com a bolsa durante o doutorado. Ao laboratório LGBH, por ter sido minha segunda casa durante esse tempo. Ao PPGES, em especial a professora Dr. Adriana Nery por todo apoio sempre que precisei.

A minha turma de doutorado, especialmente **Cláudio e Vanessa**, pela amizade e pelo companheirismo, deixando o doutorado mais leve e divertido. Obrigada Vanessinha por estar comigo nessa caminhada, pelas conversas e por nossa amizade/irmandade, você sem dúvidas, é meu presente especial nessa jornada, desde o mestrado.

Finalmente, aos **idosos** que participaram, ou mesmo que apenas conversaram comigo durante a pesquisa pela sabedoria de vida, por tantos exemplos e tanto carinho comigo. Todos vocês, até o que já se foram e deixaram saudades, marcaram a minha vida e serão para sempre especiais para mim.

FREIRE, I. V. Marcadores genéticos do controle pressórico e risco à saúde cardiovascular em idosos do interior da Bahia. Tese [Doutorado]. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-Bahia. 2021.

RESUMO

As transições demográfica e epidemiológica têm causado aumento da expectativa de vida mundial, levando a uma população mais envelhecida, e uma das consequências dessas alterações etárias foi o aumento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). As maiores contribuintes para a elevada prevalência das DCNT, são certamente as Doenças Cardiovasculares (DCV), principalmente a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Dessa forma, por sua característica multifatorial, torna-se indispensável medidas para avaliação da HAS e do controle pressórico por diferentes abordagens para a identificação dos seus fatores de risco, como os aspectos genéticos (e.g., polimorfismos do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)). Assim, este estudo objetiva analisar a relação do controle pressórico e risco à saúde cardiovascular com os polimorfismos do SRAA e demais fatores associados em uma população de idosos residentes em um município da Bahia. Trata-se de um estudo analítico, de corte transversal e base populacional. Os participantes do estudo foram 210 idosos (>60 anos) residentes na zona urbana do município de Aiquara-BA, que consentiram a sua participação, que não fossem acamados ou possuíssem déficit cognitivo e limitações motoras graves. As alíquotas de sangue coletadas foram processadas para extração do DNA por protocolos padronizados e submetido a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e RFLP para amplificação dos polimorfismos da Angiotensinogênio (M235T), Renina (G2446A), enzima conversora de angiotensina (ECA) (I/D), receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R) (A1166C) e aldosterona sintase (CYP11B2) (C-344T). Os dados foram analisados de forma descritiva e inferencial respeitando a natureza e distribuição de cada uma das variáveis e relações testadas. Por envolver seres humanos o estudo seguiu a totalidade das normativas da resolução CNS 466/2012. Os resultados desta tese são colocados em três manuscritos. No primeiro deles foi possível evidenciar que juntos, hábito de fumar, sobrepeso / obesidade, alelo T do gene AGT (M235T), gene A alelo da Renina (10607 G>A) e genótipo II do gene ECA (INDEL) foram significativamente associados com controle inadequado da pressão arterial nos idosos residentes na comunidade estudados. No segundo artigo três classes latentes de risco foram identificadas, sendo que na de alto risco foi notada a presença de todas as categorias de exposição para as variáveis avaliadas, a exceção do consumo de sódio. No terceiro artigos foi visto que o polimorfismo rs2368564 (REN) demonstrou maior média da PAS no agrupamento dos genótipos AG+AA em relação ao genótipo GG (-8.74 [-17.14 a -0.34]; $p < 0.05$), enquanto a média da PAD se confirmou estatisticamente maior no genótipo II do polimorfismo rs4646994 (ECA) quando comparado ao agrupamento ID+DD (7.61 [2.00 a 13.21]; $p < 0.05$). Ademais, observou-se diferença também entre os agrupamentos AA e AC+CC do polimorfismo rs5186 (ATR1) na comparação da PAD, sendo a maior média observada no agrupamento que carrega o alelo C (i.e., AC+CC) (-5.75 [-10.89 a -0.61]; $p < 0.05$). Conclui-se que, a investigação de características genéticas e fatores não-genéticos conjuntamente mostra-se uma forma apropriada e promissora na investigação dos contribuintes de doenças multifatoriais como a HAS. Assim, ações de saúde voltadas para a população geneticamente mais suscetível, podem representar um incremento a saúde cardiovascular, controle pressórico e consequentemente a redução da morbimortalidade.

Palavras-chave: hipertensão arterial sistêmica; polimorfismos; envelhecimento, controle pressórico

FREIRE, I. V. Genetic markers of blood pressure control and risk to cardiovascular health in old adults in the interior of Bahia. Thesis [Ph.D.]. Nursing and Health Graduate Program, State University of Southwest Bahia, Jequié-Bahia. 2021.

ABSTRACT

Demographic and epidemiological transitions have caused an increase in life expectancy worldwide, leading to an older population, and one of the consequences of these age changes was the increase in Chronic Non-Communicable Diseases (NCDs). The biggest contributors to the high prevalence of NCDs are certainly cardiovascular diseases (CVD), especially Systemic Arterial Hypertension (SAH). Thus, due to its multifactorial characteristic, measures for the assessment of SAH and blood pressure control by different approaches to the identification of its risk factors, such as genetic aspects (e.g., polymorphisms of the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)) are essential. Thus, this study aims to analyze the relationship between blood pressure control and RAAS polymorphisms and other associated factors in an elderly population living in a municipality in Bahia. This is an analytical, cross-sectional, population-based study. The study participants were 210 elderly (>60 years old) living in the urban area of the city of Aiquara-BA, who consented to their participation, who were not bedridden or had cognitive deficit and severe motor limitations. The collected blood aliquots were processed for DNA extraction by standardized protocols and submitted to Polymerase Chain Reaction (PCR) and RFLP for amplification of Angiotensinogen (M235T), Renin (G2446A), angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphisms (I/ D), angiotensin II receptor type 1 (AT1R) (A1166C) and aldosterone synthase (CYP11B2) (C-344T). Data were analyzed descriptively and inferentially respecting the nature and distribution of each of the variables and relationships tested. As it involves human beings, the study followed all the norms of CNS resolution 466/2012. The results of this thesis are placed in three manuscripts. In the first one, it was possible to show that together, smoking, overweight / obesity, T allele of the AGT gene (M235T), gene A allele of Renin (10607 G>A) and genotype II of the ACE gene (INDEL) were significantly associated with inadequate control of the blood pressure in the community-dwelling elderly studied. In the second article, three latent risk classes were identified, and in the high risk one, the presence of all exposure categories for the evaluated variables was noted, except for sodium consumption. In the third article, it was seen that the rs2368564 (REN) polymorphism showed a higher mean SBP in the grouping of the AG+AA genotypes compared to the GG genotype (-8.74 [-17.14 to -0.34]; $p < 0.05$), while the mean DBP was statistically higher in genotype II of the rs4646994 polymorphism (ECA) when compared to the ID+DD grouping (7.61 [2.00 to 13.21]; $p < 0.05$). Furthermore, a difference was also observed between the AA and AC+CC groups of the rs5186 (ATR1) polymorphism in the comparison of DBP, with the highest mean observed in the group that carries the C allele (ie, AC+CC) (-5.75 [- 10.89 to -0.61]; $p < 0.05$). It is concluded that the investigation of genetic characteristics and non-genetic factors together is an appropriate and promising way to investigate the contributors of multifactorial diseases such as SAH and pressure control. Thus, health actions aimed at the more genetically susceptible population may represent an increase in cardiovascular health, blood pressure control and, consequently, a reduction in morbidity and mortality.

Keywords: hypertension; polymorphisms; aging; pressure control

LISTA DE SIGLAS

μL – Microlitro

AGT – Angiotensinogênio

Ang-I – Angiotensina I

Ang-II – Angiotensina II

AT1R – Receptor Tipo 1 da Angiotensina II

CYP11B2 - aldosterona sintase

DASH - *Dietary Approach to Stop Hypertension*

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doenças Cardiovasculares

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

dNTPs – Desoxirribonucleotídeo Trifosfato

ECA – Enzima conversora de angiotensina

EDTA – Ácido Etilenodiaminotetracético

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IMC – Índice de massa corporal

PA – Pressão Arterial

MET- equivalente metabólico

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

RFLP - *Restriction Fragment Length Polymorphism*

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Cascata do SRAA e seus polimorfismos genéticos relacionados a HAS.....28
- Figura 2. Modelo teórico conceitual para as relações entre os polimorfismos do SRAA e a Hipertensão Arterial Sistêmica. Jequié, 2021.....36
- Figura 3. Diagrama de composição de população do estudo. Jequié, 2021.....38

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Polimorfismos dos genes do SRAA ligados a HAS.....	28
Tabela 2. Descrição de primers e enzimas para cada polimorfismos. Jequié, 2021.....	44
Quadro 1. Padronização dos processos de amplificação e digestão dos polimorfismos.....	41

LISTA DE TABELAS ARTIGOS

Artigo 1.

Tabela 1: Primers e enzimas dos genes SRAA utilizadas na determinação dos genótipos.....	53
Tabela 2. Caracterização da amostra de idosos avaliada segundo o controle pressórico. Aiquara, 2018.....	54
Tabela 3. Genótipos dos polimorfismos do SRAA dos idosos avaliados de acordo com o status do controle pressórico como adequado e inadequado. Aiquara, Bahia, 2018.....	55
Tabela 4. Razão de prevalência (RP) bruta e ajustada e intervalo de confiança (IC95%) de polimorfismos genéticos AGT (M235T), RENINA (10607 G>A), ECA (INDEL), AT1R (A1166C), CYP11B2 (C344T) de idosos estudados de acordo com o sangue controle de pressão (adequado ou inadequado). Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	56
Tabela 5. Coeficiente de regressão, razão de prevalência (RP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor de p das variáveis incluídas no modelo final da regressão. Aiquara, Bahia, Brasil 2018.....	57

Artigo 2.

Tabela 1: Primers e enzimas dos genes SRAA utilizadas no processo de genotipagem.....	68
Tabela 2. Caracterização da população de idosos avaliada. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	69
Tabela 3. Genótipos dos polimorfismos do SRAA dos idosos avaliados. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	70
Tabela 4. Índices de ajustamento para os modelos de classes latentes (n=210). Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	71
Tabela 5. Análise de classes latentes de risco a saúde cardiovascular (SCV) entre idosos: prevalência das classes e probabilidades de resposta ao item nas três classes. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	71

Artigo 3.

Tabela 1. Descrição dos polimorfismos, primers e enzimas utilizados.....	82
Tabela 2. Descrição das características da amostra. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	84
Tabela 3. Média \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com o genótipo de genes relacionados ao SRAA. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	85
Tabela 4. Média \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com os genótipos de genes relacionados ao SRAA agrupados por alelo. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	87
Tabela 5. Média \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com o risco genético baseado em genes relacionados ao SRAA. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.....	88

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E CONTROLE PRESSÓRICO ..	16
3.2	REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	18
3.3	FATORES DE RISCO PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	20
3.3.1	Excesso de peso/obesidade e padrão alimentar	20
3.3.2	Consumo de álcool e tabaco	22
3.3.3	Sedentarismo e Inatividade física	23
3.3.4	Etnia e/ou cor da pele	24
3.3.5	Idade e sexo	25
3.3.6	Fatores genéticos	26
3.4	GENÉTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	27
3.4.1	Angiotensinogênio (AGT) e o polimorfismo M235T (rs699)	29
3.4.2	Renina e o polimorfismo renina MboI (10607 G>A) (rs2368564)	30
3.4.3	Receptor tipo 1 da angiotensina (AT1R) e o polimorfismo A1166C (rs5186) ..	31
3.4.4	Aldosterona sintetase (CYP11B2) e o polimorfismo C344T (rs1799998)	32
3.4.5	Enzima conversora de angiotensina e o polimorfismo I/D da ECA (rs 4646994)	
	33	
4	QUADRO TEÓRICO CONCEITUAL.....	35
5	MATERIAL E MÉTODOS	37
5.1	TIPO DE ESTUDO	37
5.2	LOCAL E PARTICIPANTES DA PESQUISA	37
5.3	COLETA DE DADOS	38
5.3.1	Instrumentos de coleta de dados	39
5.3.2	Aquisição de dados clínicos e coleta sanguínea	39
5.4	IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS	40
5.5	TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	45
5.5.1	Artigo 1	46
5.5.2	Artigo 2	47
5.5.3	Artigo 3	47
5.6	QUESTÕES ÉTICAS	48
6	RESULTADOS	49
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
	REFERÊNCIAS	95
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS	109
	ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	128
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	131

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida mundial tem configurado uma conformação populacional progressivamente mais envelhecida. Com a mudança etária, aspectos relacionados a saúde também se modificaram, e uma das consequências das alterações no perfil epidemiológico foi o aumento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), reconhecidas como doenças “próprias do envelhecimento”. Dentre estas, as Doenças Cardiovasculares (DCV), principalmente a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), contribuem sobremaneira para a morbimortalidade da população idosa, principalmente, pelas suas baixas taxas de controle e consequente manutenção da pressão arterial (PA) em níveis elevados. Neste contexto, e devido a característica multifatorial da HAS, torna-se imprescindível avaliá-la através de diferentes abordagens para identificação dos seus fatores de risco, como por exemplo os aspectos genéticos, que determinam a heterogeneidade da sua gênese e tratamento.

As DCNT são de longe a principal causa de morte no mundo. Em 2016, elas foram responsáveis por 71% (41 milhões) dos 57 milhões de mortes que ocorreram globalmente (WHO, 2018). As principais DCNT responsáveis por essas mortes foram as DCV (17,9 milhões, representando 44% dos óbitos por DCNT e 31% de todas as mortes no mundo) (WHO, 2019). No Brasil, em 2018, as DCNT, contribuíram para 74% dos óbitos registrados, sendo 28% atribuídos exclusivamente as DCV (WHO, 2019). Dentre essas, a HAS é condição clínica multifatorial com alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública (BARROSO *et al.*, 2021).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) atribui o aumento da prevalência da HAS ao crescimento populacional no mundo, envelhecimento da população, atrelados a comportamentos como consumo de álcool, tabagismo e exposição crônica ao estresse (LOBO *et al.*, 2017). Adicionalmente, alguns outros fatores de risco contribuem para o desenvolvimento desta patologia, como histórico familiar (pais ou parentes próximos com a patologia), idade, sexo, etnia, inatividade física, dieta não saudável (especialmente rica em sódio), excesso de peso ou obesidade, dislipidemia e diabetes (WHELTON *et*

al., 2018).

O Brasil experimentou um envelhecimento populacional acelerado, com um aumento expressivo no número de idosos nas últimas décadas. Em 1980, 7,1 milhões de indivíduos tinham 60 anos ou mais (5,8%) e esse número atingiu 19,8 milhões (10,0%) em 2010 (CEPAL, 2016). Espera-se que esse fenômeno continue nas próximas décadas e o número de idosos chegue a 43,3 milhões (18,9%) em 2030 (CEPAL, 2016). Esse processo de envelhecimento acelerado cria desafios adicionais para o Brasil, marcados por diversas desigualdades sociais, limitações no acesso à assistência à saúde e inadequações no sistema de seguridade social (ALVES *et al.*, 2019).

A HAS, definida no Brasil como níveis pressóricos elevados e sustentados ≥ 140 e/ou 90 mmHg, é uma condição clínica complexa, que pode envolver diversos fatores causais, sejam eles modificáveis (i.e. sedentarismo, alimentação etc.) ou não modificáveis (determinantes genéticos [poligênica]) que podem contribuir também para o seu agravamento ou desfechos negativos (morte ou sequelas) (BARROSO *et al.*, 2021).

O controle inadequado da HAS (i.e., níveis pressóricos) é um importante problema de saúde, seja em países desenvolvidos ou desenvolvimento (WHELTON *et al.*, 2018). As taxas de controle da PA são inadequadas (i.e., $<30\%$), mesmo entre aqueles diagnosticados como hipertensos e em tratamento anti-hipertensivo (CLEMENT, 2017; GEBREMICHAEL; BERHE; ZEMICHAEL, 2019).

A HAS, embora tenha uma faceta evitável, ainda impacta e onera o sistema de saúde brasileiro, com um panorama negativo em aumento de custos médicos, complicações que elevam as taxas de internações e gastos com medicamentos, o que resulta em uma maior morbimortalidade. Entender a patologia por diferentes perspectivas (e.g., adequado controle pressórico), amplia a ótica para o desenvolvimento de estratégias e ações de políticas públicas para amenizar seus impactos.

O desenvolvimento da patologia pode estar em estágio subclínico, ou seja, mesmo antes de atingir níveis pressóricos para um diagnóstico definitivo. A prevenção pode ser iniciada pela identificação de fatores de risco como componentes genéticos que, mesmo sendo individualmente pouco determinantes, aliados a fatores de hábitos de vida

tornam-se importantes na antecipação do estabelecimento e/ou agravo da HAS.

Pela já mencionada característica multifatorial da gênese da HAS, aspectos genéticos também vêm sendo estudados como os polimorfismos diretamente ligados ao Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Qualquer disfunção na cascata do SRAA, ocasiona instabilidade da eficiência na regulação, e uma maior síntese de algum de seus componentes, o que leva a níveis pressóricos elevados, causando, a longo prazo, o estado patológico de HAS. Devido à forte relação entre o SRAA e a HAS, polimorfismos em genes específicos deste sistema, estão sendo cada vez mais apontados como determinantes genéticos da HAS (BONFIM-SILVA; RIOS, 2012).

Considerando que as características genéticas não mudam ao longo da vida, a investigação conjunta de genótipos desfavoráveis e fatores não-genéticos, mostra-se mais apropriada na identificação dos principais contribuintes do desenvolvimento de doenças multifatoriais como a HAS. Ademais, polimorfismos pontuais podem ser sinalizadores para ações de saúde voltadas para a população geneticamente mais suscetível, podendo representar valioso impacto na redução da prevalência da HAS e suas complicações.

Assim, busca-se testar a hipótese nula de que as relações entre os polimorfismos do SRAA e fatores de risco modificáveis e não modificáveis não são determinantes para o controle pressórico em idosos; contra a hipótese alternativa de que tais relações são determinantes para o adequado controle pressórico em idosos.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

- Analisar a relação do controle pressórico e risco à saúde cardiovascular com os polimorfismos do SRAA e demais fatores associados em uma população de idosos residentes em um município da Bahia;

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analisar a associação entre os polimorfismos de genes relacionados ao SRAA, características sociodemográficas, de saúde e hábitos de vida, e o controle pressórico em idosos.
- Identificar classes latentes de fatores de risco a saúde cardiovascular de idosos residentes em comunidade com base no agrupamento de características modificáveis e não modificáveis.
- Comparar a pressão arterial entre idosos hipertensos que carregam diferentes polimorfismos de genes relacionados ao SRAA;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E CONTROLE PRESSÓRICO

Quando a população mundial atingiu 7 bilhões em 2012, 562 milhões (ou 8%) eram idosos acima de 65 anos. Em 2015, três anos depois, a população idosa aumentou 55 milhões e esta proporção atingiu 8,5% da população total (HE; GOODKIND; KOWAL, 2016).

O número de pessoas com PA elevada no mundo aumentou 90% durante essas quatro décadas, com a maior parte do aumento ocorrendo em países de baixa e média renda, e em grande parte impulsionado pelo crescimento e envelhecimento da população. O número de adultos com PA elevada aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhões em 2015, compreendendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres. Em nível global, esse aumento pode ser atribuído ao crescimento e envelhecimento populacional, parcialmente compensado pela queda da prevalência específica por idade (ZHOU *et al.*, 2017b).

É importante considerar que a distribuição da HAS varia entre as regiões e os grupos de renda. A maior prevalência foi observada na Região Africana (27%); e a menor nas Américas (18%). Assim, é possível evidenciar que a prevalência em adultos diminuiu nos países de alta renda nas últimas décadas, e em alguns países de renda média. Por outro lado, tem sido estável ou crescente em países de renda baixa e média. Em 2015, 28% da população em países de baixa renda tinha pressão alta, em comparação com 18% em países de alta renda (WHO, 2019). No cenário brasileiro, por suas dimensões continentais e discrepâncias socioeconômicas, a frequência da HAS não se distribui de maneira uniforme entre as regiões e cidades, evidenciando a heterogeneidade da população (LOBO *et al.*, 2017).

Uma meta-análise identificou 496.197 novos casos em todos os estudos incluídos e a prevalência variou de 4% a 78%. Na última década e após o ano de 2000 houve um aumento bruto da prevalência da HAS o que pode ser devido às mudanças ocorridas no estilo de vida e na hiper industrialização dos alimentos. Quanto a distribuição espacial,

a maior prevalência no mundo mudou de países de alta e média renda para países de baixa renda (SALEM *et al.*, 2018).

Nesse cenário, a prevalência mundial de HAS foi estimada em 31% de todos os adultos (1,39 bilhões de pessoas). Isso equivale a um aumento de 5,2% na prevalência global entre 2000 e 2010 (BLOCH, 2016). A prevalência de HAS aumenta conforme muda a faixa etária analisada. De forma geral, entre os (as) brasileiros (as), a HAS foi autorreferida por 24,1%, sendo mais prevalente no sexo feminino (26,3%) e progredindo com a idade, alcançando 60,4% entre os indivíduos com 65 anos ou mais (MALTA *et al.*, 2017). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde mostrou prevalência de 44,4% em indivíduos de 60 a 64 anos; 52,7% de 65 a 74 anos e 55,5% para os de 75 anos ou mais (ANDRADE *et al.*, 2015).

Os processos fundamentais de envelhecimento que contribuem para os fenótipos característicos da velhice avançada, como fraqueza muscular e perda de gordura subcutânea, também parecem estar subjacentes às principais doenças crônicas, síndromes geriátricas e perda de resiliência física (TCHKONIA; KIRKLAND, 2018). A senescência envolve a interrupção essencialmente irreversível da proliferação celular. As células senescentes se acumulam em múltiplos tecidos como resultado do envelhecimento cronológico, principalmente após a meia idade, e em tecidos centrais à patogênese de DCNT (KIRKLAND; TCHKONIA, 2017).

Adicionalmente, o processo de industrialização e desenvolvimento tecnológico ao longo do tempo causou uma imensa remodelação na sociedade. De um lado, elevação do consumo de produtos alimentícios industrializados – consolidando uma dieta progressivamente mais inadequada – com ingestão excessiva de sal e aumento da obesidade, aumento de consumo de álcool e tabaco, maior estresse social e envelhecimento populacional; e de outro, um estilo de vida sedentário amparado pela inatividade física e obesidade propiciou circunstâncias ambientais para o aumento da HAS conjuntamente à predisposição genética (LÓPEZ-JARAMILLO; CAMACHO; FORERO-NARANJO, 2013).

Assim, para o adequado manejo da HAS é preciso observar o controle de múltiplos sistemas e, por conseguinte, diferentes fatores de risco modificáveis ou não

modificáveis. Nesse contexto, a busca por novas formas de identificação, tratamento e estadiamento da HAS que antevêm complicações são de suma importância e, dentre as ferramentas disponíveis, os estudos genéticos ganham destaque.

Por toda a complexidade apresentada, o adequado controle de níveis pressóricos para a prevenção, desenvolvimento ou agravamento da HAS é essencial. Existem dados limitados sobre a qualidade do controle da PA tratada durante a vida diária normal e, em particular, a prevalência de “HAS não controlada mascarada” é desconhecida em pessoas com PA tratada. Isso é importante porque a HAS mascarada em pacientes "sem tratamento prévio" está associada a um alto risco de eventos cardiovasculares (BANEGAS *et al.*, 2014).

Quando a HAS permanece não controlada, os riscos de sequelas de longo prazo, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença renal aumentam significativamente (GEBREMICHAEL; BERHE; ZEMICHAEL, 2019). Para cada aumento de 20 mmHg na PAS para valores maiores que 115 mmHg ou aumento de 10 mmHg na PAD para superiores a 75 mmHg, o risco de grandes eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral dobra (WEBER *et al.*, 2014). A HAS não controlada aumenta o risco de mortalidade por todas as causas e DCV (LANTI *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2018).

3.2 REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL E FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A pressão arterial deriva da ação de bombeamento do ventrículo esquerdo do coração; portanto, o nível de pressão arterial em qualquer ponto do compartimento vascular arterial reflete o funcionamento do ventrículo esquerdo. Durante cada contração do ventrículo esquerdo (denominada sístole), a pressão sistêmica mais alta gerada dentro das artérias é denominada 'pressão sistólica'. Quando o ventrículo esquerdo para de se contrair, a válvula cardíaca que controla a saída do ventrículo esquerdo para a aorta se fecha e o ventrículo esquerdo relaxa e se reabastece (entre os batimentos). Esta fase do coração é denominada diástole. Durante a diástole, a pressão

arterial cai à medida que o sangue arterial flui rapidamente para fora do compartimento arterial para os capilares (PRINTZ; JAWORSKI, 2018).

Em outras palavras, a PA, refere-se à pressão medida nas grandes artérias na circulação sistêmica. Esse número se divide em pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). A PAS refere-se à pressão máxima dentro das grandes artérias quando o músculo cardíaco se contrai para impulsionar o sangue pelo corpo enquanto a PAD descreve a pressão mais baixa dentro das grandes artérias durante o relaxamento do músculo cardíaco entre batimentos (SHAHOU; AEDDULA, 2019).

Em uma primeira aproximação, os níveis sistêmicos de PA são determinados por vários fatores: (1) a força do sangue sendo ejetado no compartimento arterial pela contração do ventrículo esquerdo do coração; (2) a taxa de fluxo de sangue do compartimento arterial para os capilares dos tecidos que é controlada por “elementos de resistência” nas artérias menores, denominadas arteríolas terminais; (3) volume total de sangue; e (4) tensão gerada pelas paredes dos maiores vasos sanguíneos (denominadas artérias de conduto) ao resistir ao pulso de sangue ejetado nas artérias pelo coração. Portanto, as origens da hipertensão sistêmica podem ser multifatoriais sendo o equilíbrio hemodinâmico essencial para a sua prevenção e mesmo adequado controle (PRINTZ; JAWORSKI, 2018).

O SRAA é o principal responsável por essa homeostase hemodinâmica. O desencadeamento do SRAA ocorre quando o nível da PA cai e os rins liberam na corrente sanguínea uma enzima, a renina. Sob a ação da renina, o angiotensinogênio, é convertido em Angiotensina I (Ang-I), que submetida à ação da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) é transformada na sua forma ativa, a Angiotensina II (Ang-II), causando vasoconstrição e reabsorção de sódio e água pelos rins, ao estimular a secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal, bem como a secreção de hormônio antidiurético pela hipófise posterior (GUYTON; HALL, 2011; SANJULIANI *et al.*, 2011).

A manutenção de uma PA normal depende do equilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. A maioria dos pacientes com HAS tem débito cardíaco normal, mas resistência periférica elevada. A resistência periférica é

determinada não por grandes artérias ou capilares, mas por pequenas arteríolas, cujas paredes contêm células musculares lisas (GUYTON; HALL, 2011). Acredita-se que a contração das células musculares lisas esteja relacionada a um aumento na concentração de cálcio intracelular. A constrição prolongada do músculo liso induz mudanças estruturais com espessamento das paredes dos vasos arteriolares, possivelmente mediado pela angiotensina, levando a um aumento irreversível da resistência periférica (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001).

Apesar de carregar a mesma definição, a HAS em idosos possui mecanismos diferentes. Na verdade, a principal característica da HAS em idosos é um aumento da PA sistólica e uma diastólica bastante baixa (hipertensão sistólica isolada); portanto, a pressão de pulso é aumentada. Este fenótipo de HAS se desenvolve como resultado da elasticidade e complacência reduzidas das artérias devido ao seu enrijecimento relacionado a idade, desenvolvimento de aterosclerose e um acúmulo de cálcio e colágeno arteriais em vez de elastina nas artérias (CHOBANIAN, 2007).

3.3 FATORES DE RISCO PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Fatores de risco não modificáveis são atributos ou características do indivíduo que não podem ser alterados ou ajustados; portanto, estão fora de nosso controle e pouco ou nada pode ser feito para controlá-los; esses fatores incluem idade, sexo, raça, genética, etc. Por outro lado, fatores de risco modificáveis são atributos, características, exposições ou padrões de estilo de vida que podem ser ajustados ou alterados para impedir o desenvolvimento da doença. Esses fatores incluem; obesidade, ingestão excessiva de sal, sedentarismo ou inatividade física, uso de tabaco, consumo de álcool, etc. (IBEKWE, 2015).

3.3.1 Excesso de peso/obesidade e padrão alimentar

As modificações na dieta têm sido amplamente consideradas como uma

estratégia de modificação do estilo de vida com potencial para prevenir a HAS a um custo muitas vezes menor do que as intervenções farmacológicas. Tais intervenções bem-sucedidas são refletidas nas recomendações da dieta que defendem a perda de peso, a ingestão reduzida de sódio e a moderação no consumo de álcool (BAZZANO *et al.*, 2013; WHELTON *et al.*, 2002).

Certamente a mais destacadas das abordagens dietéticas a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), foi originalmente proposta para a prevenção e tratamento da HAS e atualmente é recomendada como um padrão alimentar saudável (BARROSO *et al.*, 2021; HARSHA *et al.*, 1999; MILECH; AL, 2016). Os benefícios desta dieta são atribuíveis à sua composição de macro / micronutrientes, por fornecer maiores quantidades de cálcio, potássio, magnésio, fibras e ácidos graxos insaturados e limitação de sódio, colesterol e ácidos graxos saturados (LIN *et al.*, 2003)

Entre os fatores modificáveis, a obesidade e a elevada ingestão de sódio são os mais preocupantes. No Brasil, dados do VIGITEL de 2019 revelaram, entre 2013 e 2019, aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade, com predomínio em indivíduos de 35 a 64 anos (BRASIL, 2019). Várias doenças estão associadas à obesidade, como a HAS e outras DCV. A predominância da HAS quase triplica em pessoas com mais de 20% de sobrepeso. Estudos epidemiológicos demonstram que ela é a principal causa predisponente tanto da HAS como da diabetes mellitus tipo II (MÁRTIRES; COSTA; SANTOS, 2013).

Quanto a ingesta sódica na população em geral, esta é dez vezes maior do que a consumida no passado e, pelo menos, duas vezes maior do que a recomendação. Uma dieta rica em sal aumenta a morbimortalidade cardiovascular, porém, durante muito tempo, os efeitos prejudiciais associados com o consumo elevado do mesmo foram apenas relacionadas com o efeito sobre a PA (RODRIGUES; BALDO; MILL, 2010). A meta global é que até 2025 se reduza em no mínimo 30% o consumo diário de sal. Segundo a OMS essa seria uma estratégia viável e com melhor custo-benefício para impedimento e agravamento de doenças não transmissíveis, como a HAS (WHO, 2014).

A maioria dos países ultrapassam a recomendação da quantidade média diária de 1,5 a 2 g de sódio, chegando até mesmo a dobrar esse valor, como no Brasil que, segundo

a Pesquisa de Orçamento Familiar, mostrou o consumo de 4,7g de sódio/pessoa/dia, o que representa mais de duas vezes o recomendado. Esse comportamento dietético impacta sensivelmente nas DCV tendo em vista que o SRAA é intensamente responsivo a ingestão de sal (IBGE, 2011).

Uma das estratégias dietéticas mais conhecidas para diminuição desses impactos negativos e para o controle da PA é o padrão DASH (APPEL *et al.*, 1997), que enfatiza uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura e redução de gordura saturada e total (AL-SOLAIMAN *et al.*, 2010; BAZZANO *et al.*, 2013).

3.3.2 Consumo de álcool e tabaco

Em meados do século XX, tornou-se evidente que o tabagismo representava um grande risco à saúde, contribuindo significativamente para a morbimortalidade cardiovascular. Os primeiros estudos observacionais realizados após a Segunda Guerra Mundial documentaram uma taxa de mortalidade significativamente aumentada entre fumantes em comparação com não fumantes (DOLL; HILL, 1964; HAMMOND; HORN, 1958).

Reconhece-se que o tabagismo é acompanhado por um aumento agudo da PA e da frequência cardíaca. O tabagismo exerce agudamente um efeito pressor e taquicárdico persistente, através de um mecanismo que envolve a estimulação do sistema nervoso simpático, principalmente nas terminações nervosas, responsável por um aumento acentuado e prolongado das catecolaminas plasmáticas paralelamente ao aumento da PA (VIRDIS *et al.*, 2010).

Ademais, o consumo de cigarro pode afetar a função cardiovascular, por causar disfunções endoteliais, como redução da capacidade de vasodilatação. Os indivíduos mais afetados pelos efeitos prejudiciais do cigarro são os idosos com fatores de risco para doenças, como a HAS, pois há o agravamento mais significativo com o avançar da idade, ao serem somadas às perdas funcionais decorrentes do próprio envelhecimento (GOULART *et al.*, 2010).

No que diz respeito ao consumo de álcool, estudos epidemiológicos e experimentais estabeleceram a sua associação com a HAS. No entanto, o mecanismo pelo qual o álcool aumenta a PA permanece indefinido. Vários mecanismos possíveis foram propostos, tais como um desequilíbrio do sistema nervoso central, aumento na atividade simpática, estimulação do SRAA, relaxamento devido a inflamação e lesão oxidativa etc. (HUSAIN; ANSARI; FERDER, 2014).

Em uma meta-análise de 2001, de 15 ensaios clínicos randomizados avaliando o consumo de álcool, evidenciou-se que a diminuição de 67% no consumo resultou em reduções significativas na PAS e PAD média (XIN *et al.*, 2001). Em outra análise, que incluiu adultos com idades entre 20 e 84 anos, livres de DCV e HAS, o consumo de álcool foi associado a uma PAS mais alta em homens e mulheres (FAN *et al.*, 2013).

Há de se considerar que o consumo abusivo de álcool e tabaco pode vir acompanhado da adoção de outros comportamentos não saudáveis e nocivos à saúde que podem agregar ainda mais para a ascensão dos níveis pressóricos.

3.3.3 Sedentarismo e Inatividade física

Estima-se que a inatividade física represente 6% a 10% da carga de doenças crônicas na população mundial. (LEE *et al.*, 2012; RISSARDI *et al.*, 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde, a inatividade física é o quarto principal fator de risco para morte, responsável por 3,2 milhões de mortes anualmente, incluindo uma estimativa de 670.000 mortes precoces em pessoas com idade <60 anos (BENJAMIN *et al.*, 2017). Indivíduos insuficientemente ativos apresentam um risco aumentado de 20% a 30% de mortalidade por todas as causas, quando comparadas às pessoas que praticam pelo menos 150 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana (BENJAMIN *et al.*, 2017).

Um dos primeiros estudos clínicos mostrando o efeito anti-hipertensivo da atividade física demonstrou que em homens que relataram mais de 5 horas / semana de exercício físico, a incidência de HAS foi significativamente reduzida

(PAFFENBARGER; THORNE; WING, 1968). Em cinco décadas, esse achado foi reproduzido por grandes estudos prospectivos, confirmando que a atividade física se correlaciona inversamente com a HAS (CARNETHON *et al.*, 2010). Portanto, o exercício físico representa uma poderosa ferramenta terapêutica para impedir o desenvolvimento dessa patologia, especialmente em populações de alto risco, como pacientes diabéticos ou indivíduos com histórico familiar de HAS (FORMAN, 2009; GAMBARDELLA *et al.*, 2020).

Complementarmente, o comportamento sedentário representa a extremidade inferior do espectro da atividade física e é comumente definido como um baixo gasto energético <1,5 equivalente metabólico na postura sentada ou reclinada durante as horas de vigília (TREMBLAY *et al.*, 2017). As ligações entre comportamento sedentário, mortalidade e doenças cardiovasculares nem sempre são bem compreendidas (STAMATAKIS *et al.*, 2019; YOUNG *et al.*, 2016).

Ademais, indivíduos que praticam atividade física regular tendem a adotar outros comportamentos e hábitos de vida saudáveis, o que intensifica o efeito protetor e manutenção de medidas pressóricas melhores.

3.3.4 Etnia e/ou cor da pele

Segundo Saunders (1995), a frequência de HAS chega a ser superior aproximadamente 33% a 50% em Afrodescendentes que em Caucásios. As disparidades raciais têm relação direta com essa patologia e nos desfechos relacionados a mesma, sendo associada a maiores riscos de morbimortalidade, em comparação aos brancos. Danos a órgãos-alvo como coração, rins, e à estrutura cerebral podem ocorrer 3 a 7 vezes mais nessa população de risco. Essa susceptibilidade excessiva, a PA elevada tem um efeito dramático na expectativa de vida de homens e mulheres afro-americanos (HOWARD *et al.*, 2013; LACKLAND, 2014); que podem ser resultantes de diferenças fisiológicas, na regulação da PA e de fatores socioeconômicos (ERGUL, 2000).

Entre 2009 e 2012, a prevalência de HAS ajustada à idade foi de 44,9% e 46,1%

entre homens e mulheres negros, respectivamente; enquanto entre homens e mulheres brancos foi de 32,9% e 30,1% (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015; SPENCE; RAYNER, 2018). A maior prevalência da HAS em populações de ancestralidade africana pode estar relacionada a fatores genéticos de base que afetam componentes hormonais, hemodinâmicos e bioquímicos específicos (CAULFIELD *et al.*, 1995; SAUNDERS, 1995) ligada a uma diferença na fisiologia renal que leva a maior sensibilidade ao sal e baixos níveis de renina (ERGUL, 2000).

Uma das hipóteses plausíveis seria que escravos, vindo para o Brasil no período colonial, que sobreviveram a condições de escassez de água durante o transporte da África para as Américas, teriam maior capacidade de retenção de sódio e água (LAGUARDIA, 2005). Outra hipótese é de que o desenvolvimento da HAS em negros esteja relacionado à hemodinâmica anormal, embora o mecanismo não tenha sido completamente elucidado, é caracterizada pelo aumento da resistência vascular periférica em resposta a estímulos externos como estresse físico e mental. Foi proposto ainda, que os negros possuem uma maior ativação do sistema simpático devido à exposição mais recorrente a fatores sociais e ambientais (ERGUL, 2000).

3.3.5 Idade e sexo

A senescência, consequente do processo de envelhecimento, representa uma expressão de fenótipo complexo da biologia manifestada em todos os órgãos e tecidos, e que compromete, por conseguinte, a fisiologia do organismo e exerce um impacto na sua capacidade funcional, tornando-o mais suscetível às DCNT (TEIXEIRA; GUARIENTO, 2010).

Notavelmente, os idosos respondem pela maior parte da morbimortalidade relacionada à HAS - devido em grande parte à prevalência dramaticamente maior entre eles. De fato, dados recentes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição indicam que 70% dos adultos mais velhos têm HAS, em comparação com apenas 32% para adultos com idades entre 40 e 59 anos (BUFORD, 2016; MOZAFFARIAN *et al.*, 2015).

Fica evidente, que há um aumento significativo na prevalência de HAS com o envelhecimento (ARONOW, 2011), estando presente em mais de 50% da população idosa brasileira (ANDRADE *et al.*, 2015; BARROSO *et al.*, 2021).

No que diz respeito as influências do sexo, a HAS é menos comum quando comparada aos homens, em menores de 60 anos de idade. Esta relação se inverte após os 60 anos, sendo mais comum em idosas (60 anos ou mais) (AHMAD; OPARIL, 2017; MUIESAN *et al.*, 2016). Após a menopausa, há um aumento de duas vezes no risco para HAS, com uma prevalência de 75% (BARTON; MEYER, 2009). Além dos fatores biológicos apontados, indivíduos do sexo masculino tendem a cuidar menos da sua saúde e conseqüentemente não procurar os serviços de saúde.

Tal elevação na prevalência de HAS após a menopausa se dá quando os níveis de estrogênio caem (MUIESAN *et al.*, 2016). Isso sugere que ele pode ter um efeito protetor vascular em mulheres na pré-menopausa. O estrogênio causa vasodilatação endotelial por regulação positiva da via do óxido nítrico e inibição, ou regulação negativa da atividade do sistema simpático e SRAA, bem como a produção de endotelina (ABRAMSON; MELVIN, 2014).

3.3.6 Fatores genéticos

Entre os fatores não modificáveis, os genéticos são responsáveis por cerca de 30-60% da influência familiar na PA e a transmissão de fatores culturais (estresse, dieta, atividade física) são responsáveis pelo restante (WARD, 1995). Sendo a pressão sanguínea regulada principalmente pelo SRAA (KRISHNAN *et al.*, 2016).

Em 1949, Page propôs o que viria a ser conhecida como a Teoria Mosaica da HAS, que reuniu interações entre as alterações genéticas, ambientais, adaptativas, neurais, mecânicas e hormonais (PAGE, 1949). Fatores de risco ambientais e genéticos combinados são considerados fenótipos intermediários, assim como obesidade e resistência à insulina, entre outros. Portanto, a HAS pode ser entendida como um fenótipo final, resultante de uma série de fenótipos intermediários. À luz da biologia

molecular, a HAS pode ser definida como uma condição complexa, poligênica e multifatorial (PADMANABHAN; CAULFIELD, 2015).

A característica poligênica reafirma uma hipótese frequente na genética da HAS de que mutações pontuais ocorreram a um indivíduo ou grupo de indivíduos, em um dado momento da história da humanidade, e essas mutações junto aos *loci* vizinhos nos cromossomos afetados foram retidas como um fragmento ancestral ao longo de muitas gerações (KATO, 2002). Quando variantes genéticas persistem a uma frequência igual e\ou superior a 1% são denominadas de polimorfismos (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2004).

3.4 GENÉTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Acredita-se que a forma mais comum de HAS tenha um forte componente genético e suas origens sejam complexas, multigênicas, ou seja, decorrentes de diferentes genes em diferentes indivíduos, e multifatoriais. Acredita-se que a hipertensão de origem genética em humanos seja consequência da herança de múltiplos genes que predispõe o indivíduo a desenvolver o distúrbio, geralmente após a puberdade (PRINTZ; JAWORSKI, 2018).

Desde o século passado, diferentes pesquisas tentam correlacionar os diferentes genótipos com os fenótipos expressados em pacientes hipertensos, ou seja, identificar os genes específicos e variantes de sequência de DNA responsáveis por variações danosas em humanos (BONFIM-SILVA; RIOS, 2012; KATHIRESAN; SRIVASTAVA, 2012). Os polimorfismos genéticos do SRAA têm sido estudados para elucidar a susceptibilidade genética para a HAS e, conseqüentemente com o controle pressórico (HENDERSON; HAIMAN; MACK, 2004; YANG *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2003).

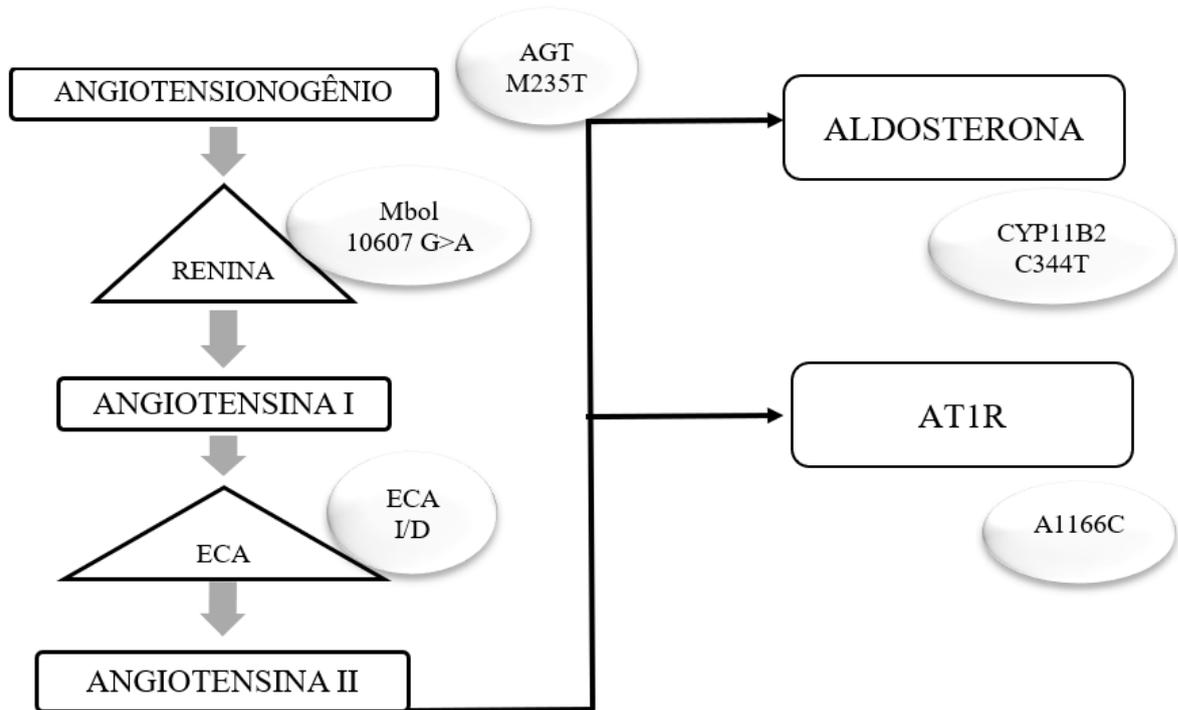


Figura 1. Cascata do SRAA e seus polimorfismos genéticos relacionados a HAS

Os efeitos na cascata do SRAA seguem relações interdependentes entre seus componentes; são predominantemente mediados pela Ang-II, produzida pela clivagem da Ang-I pela ECA e pela própria Ang-I sendo sintetizada pela clivagem do precursor angiotensinogênio (AGT), mediante ação da enzima renina. Não obstante, a Ang-II estimula a síntese e secreção do hormônio mineralocorticoide Aldosterona, que também desencadeia efeitos hipertensivos ao estimular a reabsorção renal de sódio e água. Assim, todos os genes ou loci genéticos responsáveis pelo excesso de produção ou disponibilidade de Ang-II são potenciais candidatos ao desenvolvimento de HAS, já que qualquer desequilíbrio pode afetar o efeito global do sistema (FIGURA 1) (PARCHWANI *et al.*, 2016).

Os principais polimorfismos de genes relacionados ao SRAA que já são identificados na literatura como associados a maior risco de HAS (i.e., sem considerar uma faixa etária ou etnia específica), são descritos na tabela 1 e os potenciais mecanismos que os relacionam a HAS são brevemente descritos a seguir.

Tabela 1: Polimorfismos dos genes do SRAA ligados a HAS

Gene	Variação	Polimorfismo associado a HAS	Referências
AGT	235T	ALELO T e GENÓTIPO 235TT	(BONFIM-SILVA <i>et al.</i> , 2016)
REN	10607 G>A	ALELO A e GENÓTIPO AA	(FROSSARD <i>et al.</i> , 1999)
ECA	I/D	ALELO D e GENOTIPO DD	(RIGAT <i>et al.</i> , 1990)
AT1R	A1166C	ALELO C	(FREITAS <i>et al.</i> , 2007b)
CYP11B2	C344T	GENÓTIPO TT	(FREITAS <i>et al.</i> , 2007b)

3.4.1 Angiotensinogênio (AGT) e o polimorfismo M235T (rs699)

O AGT é uma proteína plasmática, de síntese hepática e é o primeiro elemento catabolizado no eixo do SRAA, sendo clivado sob a ação da enzima renina, cujo resultado culmina na formação da Ang-I (peptídeo biologicamente pouco ativo) que ao ser clivado pela ECA, transforma-se em Ang-II (peptídeo biologicamente ativo), resultando na reabsorção de sódio e vasoconstrição (SANJULIANI *et al.*, 2011). Embora seja principalmente sintetizado pelo fígado, podem ser encontrados sítios de síntese do AGT em tecidos adiposos, rins, cérebro, grandes artérias e coração.

O AGT em humanos é codificado por um único gene que está localizado no cromossomo 1q42-3 e possui cinco éxons e quatro íntrons. Diferentes polimorfismos podem ser encontrados neste gene, mas em um específico, localizado no éxon 2, há uma troca de uma metionina por treonina na posição 235, denominado M235T e está associado à HAS (FAJAR *et al.*, 2019).

O polimorfismo do AGT, que se apresenta sob a forma da variação genética AGT*M235T possui possibilidade de três genótipos: MM, MT e TT. Este último, cujo genótipo é *235TT, caracteriza indivíduos com aumento da concentração plasmática desse peptídeo, o que tende a levar à maior síntese de Ang-II, e assim a uma elevação da

PA e risco aumentado para HAS (BONFIM-SILVA; RIOS, 2012; SAUD *et al.*, 2010).

O modo com o qual as variações do AGT eram afetadas pelas diferenças genéticas foi elucidada quando, ao observar que o alelo *235T estava em desequilíbrio de ligação com uma variante molecular no promotor do gene do AGT (uma adenina substituída por guanina (A→G) no nucleotídeo seis), afetando interações de pelo menos um fator de transcrição com o promotor do gene, o que impacta na sua velocidade basal de transcrição. Essa poderia explicar o mecanismo biológico pelo qual diferenças individuais no gene AGT podem predispor desenvolvimento de HAS (INOUE *et al.*, 1997).

Foram encontrados em pacientes geneticamente predispostos a HAS, altos níveis plasmáticos de AGT (WARD *et al.*, 1993), o que possivelmente pode explicar a variação de níveis de 10% a 20% maiores em homozigotos *235T que os homozigotos *235M (WINKELMANN *et al.*, 1999). Essas diferenças também foram observadas, como no estudo de OO *et al.*, (2018), em que indivíduos hipertensos do genótipo TT possuíam três vezes mais níveis de AGT plasmático do que indivíduos do genótipos MM. De forma similar, em outro estudo, a porcentagem do genótipo TT, foi significativamente mais frequente em pacientes hipertensos e o alelo T foi considerado de risco para HAS, onde esses indivíduos apresentavam risco sete vezes maior (SHAMAA *et al.*, 2015).

3.4.2 Renina e o polimorfismo renina MboI (10607 G>A) (rs2368564)

A renina é a uma enzima catalítica da cascata do SRAA e atua na transformação do AGT em Ang-I. (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007). Pelo fato de a renina ser a primeira enzima ativa que desencadeia a reação do SRAA, o estudo do polimorfismo gênico é de grande interesse para investigar a sua relação com a HAS. Em humanos, o polimorfismo REN MboI no íntron 9 do gene renina está associado à HAS. Para fins de identificação do polimorfismo 10607 G>A, a presença do alelo A determina o genótipo (MboI+), associado a um maior risco da HAS (FROSSARD *et al.*, 1999).

O sítio dimórfico da renina MboI no íntron 9 do cromossomo 1q32 pode não

exercer efeito direto na produção da mesma. No entanto, o aumento da suscetibilidade genética de um indivíduo a HAS pode estar diretamente ligado ao desequilíbrio de ligação com variantes genéticas do gene REN (ou de um gene próximo que está em desequilíbrio de ligação com ele). Os genótipos possíveis são GG, GA e AA (ZHANG *et al.*, 2017).

Comparados aos normotensos, os hipertensos apresentam maior proporção de genótipos GA e AA e em menor proporção GG. Ser o portador do alelo A (AA + GA) do gene REN MboI pode conferir um risco até 3,8 vezes maior de HAS principalmente em indivíduos de idade mais avançada (AHMAD *et al.*, 2005; VAMSI *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2017).

3.4.3 Receptor tipo 1 da angiotensina (AT1R) e o polimorfismo A1166C (rs5186)

O gene do receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R) é identificado em humanos no braço longo do cromossomo 3 e possui cinco éxons e quatro íntrons. No polimorfismo A1166C ocorre uma substituição de uma adenina (A) por citosina (C) na posição 1166, região 3' não traduzida deste gene. As variações desse polimorfismo resultam em dois genótipos homozigotos sendo eles CC e AA, e um heterozigoto AC. A variante homozigota para o alelo ATR1*1166C está associada a HAS (FONSECA; IZAR, 2004; LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

O mecanismo fisiológico que explique a associação do AT1R*1166C a DCV ainda não está completamente elucidado. Uma explicação seria que ele esteja em desequilíbrio de ligação com alguma variante funcional ou ainda que o polimorfismo esteja associado com genes próximos responsáveis por fenótipos patológicos. As ações do AT1R incluem vasoconstrição, liberação de aldosterona e vasopressina, reabsorção tubular de sódio e diminuição do fluxo sanguíneo renal (GONG *et al.*, 2013).

Os polimorfismos A1166C do AT1R e o I/D da ECA apresentam uma interação epistática em que indivíduos CC possuem aspectos similaridades àqueles com a deleção do gene da ECA ou AGT*235TT no gene do AGT, que se caracterizam pelo aumento da atividade do SRAA. Adicionalmente, a associação do alelo C com a idade e o alelo D da ECA favorecem o aumento da PA, o que reforça a importância da interação entre

os polimorfismos na sua regulação (BONNARDEAUX *et al.*, 1994; HENSKENS *et al.*, 2003).

3.4.4 Aldosterona sintetase (CYP11B2) e o polimorfismo C344T (rs1799998)

A aldosterona é sintetizada pela ação da enzima aldosterona sintetase (CYP11B2) e está ligada diretamente a regulação renal da excreção de sódio e água, mais especificamente leva a retenção de água e sódio com conseqüente aumento da volemia e da PA. A CYP11B2, uma enzima do citocromo P450 e responsável pela síntese do principal mineralocorticoide humano, é expressa principalmente na zona glomerulosa do córtex adrenal; mas também em tecidos extra adrenais, como os tecidos nervoso, cardiovascular e adiposo que podem estar envolvidos, os quais também apresentam receptores para a aldosterona, adicionalmente à porção distal dos néfrons (túbulos e ductos coletores), onde se encontra a maior densidade de receptores para o referido hormônio (GUYTON; HALL, 2011).

Inúmeros fatores podem estar envolvidos na regulação das concentrações séricas de aldosterona, dentre eles, a ativação do SRA cuja produção de Ang-II atua como peça-chave, desencadeando uma cascata de eventos que envolvem reações mediadas por enzimas específicas, em especial a CYP11B2. Vários polimorfismos ligados a ela, foram identificados, entre eles o candidato mais promissor para influenciar sua expressão, o C344T, que está localizado na região promotora do gene e interrompe o sítio de ligação do fator de transcrição chamado Fator Esteróide tipo 1 (SF-1). Nessa posição, pode haver variação de um nucleotídeo C ou T (-344C e -344 T), caracterizando genótipos CC, CT e TT. A presença do alelo CYP11B2-344C parece ter 4 vezes mais afinidade ao sítio de ligação do SF-1 e alterar a sua taxa de transcrição (BRAND *et al.*, 1998; WHITE; HAUTANEN; KUPARI, 1999; WHITE; SLUTSKER, 1995).

O gene CYP11B2 ocupa o cromossomo humano 8q21-22 com nove éxons e oito íntrons. Sua região de codificação e sua região intrônica se assemelha ao CYP11B1, diferenciada por uma região não traduzida em 5' desse último, o que representa diferenças na regulação e no padrão de expressão de cada gene. Além disso, o gene

CYP11B2 estaria em desequilíbrio de ligação com algum fator no gene CYP11B1. O especial interesse no gene CYP11B2 é por codificar a enzima catalisadora da etapa final da conversão de desoxicorticoesterona em aldosterona. Alteração neste gene é atribuível a polimorfismos genéticos que podem afetar sua transcrição, levando a vários distúrbios cardiovasculares, como HAS, infarto do miocárdio, cardiomiopatias e fibrilações atriais (FREEL *et al.*, 2007; GHAFAR, 2020; WHITE; CURNOW; PASCOE, 1994).

Pelos aspectos genéticos e fisiológicos fica evidente que o aumento na síntese desse componente pode causar um estágio patológico de HAS (CAREY, 2008). A relação entre, o aldosteronismo primário (níveis elevados de aldosterona) e o desenvolvimento de HAS foi identificado pela primeira vez na década de 50 (CONN, 1955). Prevalência mais elevada do alelo -344T (61,5%) e os seus homozigotos (38,5%) foi encontrada em pacientes hipertensos (FREITAS *et al.*, 2007a). Já em estudo com outras populações também foram encontradas frequência mais elevada do alelo T em hipertensos quando comparados ao grupo controle (HENDERSON; HAIMAN; MACK, 2004; ROSSI, 2001).

3.4.5 Enzima conversora de angiotensina e o polimorfismo I/D da ECA (rs 4646994)

O gene da ECA está localizado no cromossomo 17q23.3 e o polimorfismo envolve a presença (I) / ausência (D) de uma sequência de repetição Alu de 287 pb no íntron 16, possibilitando três genótipos - DD, II e ID. Os portadores do alelo D apresentam maior expressão de RNA mensageiro da ECA, aumento das concentrações da enzima circulante e maior degradação da bradicinina. Como resultado, podem prejudicar a vasodilatação dependente do endotélio, gerar vasos sanguíneos danificados e contribuir para HAS (AMARA *et al.*, 2018; RIGAT *et al.*, 1990).

Não existem muitos estudos recentes na literatura na população idosa pois nesta faixa etária, o SRAA exercer menor influência na HAS. No entanto, ao sobrepor a influência genética à alimentação, hábitos de vida, e demais fatores de risco, fica clara a importância do conhecimento em todos os âmbitos que cercam essa patologia

(ALMADA *et al.*, 2010). Quando se analisa fatores ambientais e genéticos, a presença do alelo D da ECA tem sido associado à idade avançada, alcoolismo e envelhecimento, como fatores predisponentes para a HAS (FREITAS *et al.*, 2007b). Quando avaliada a relação entre indivíduos idosos, por exemplo, foi evidenciada uma associação entre a HAS e o genótipo II, entre aqueles que mantinham uma dieta com elevado consumo de sódio (FREIRE *et al.*, 2018).

Não há consenso na literatura em relação à influência do polimorfismo I / D da ECA na PA ou como um fator determinante para a HAS. Alguns estudos mostraram associação do alelo D (KRISHNAN *et al.*, 2016; KUMARESAN; GIRI; SHANMUGANATHAN, 2015) com HAS, outros com o alelo I (BARUAH *et al.*, 2016; FREIRE *et al.*, 2018), enquanto outros ainda relataram uma completa falta de associação entre a mutação e o fenótipo (MORAES; BUENO JUNIOR, 2017).

4 QUADRO TEÓRICO CONCEITUAL

A HAS é, conforme explicitado, doença multifatorial, e a manutenção de níveis pressóricos adequados depende do controle dos fatores modificáveis (i.e., redução do consumo de sódio, controle da PA, não fumar etc.) e a observação dos não modificáveis como aspectos genéticos. Sendo assim, esta tese se propõe a estudar as relações envolvidas na fisiopatogênese da HAS e do controle da PA, conforme descrito no quadro teórico a seguir.

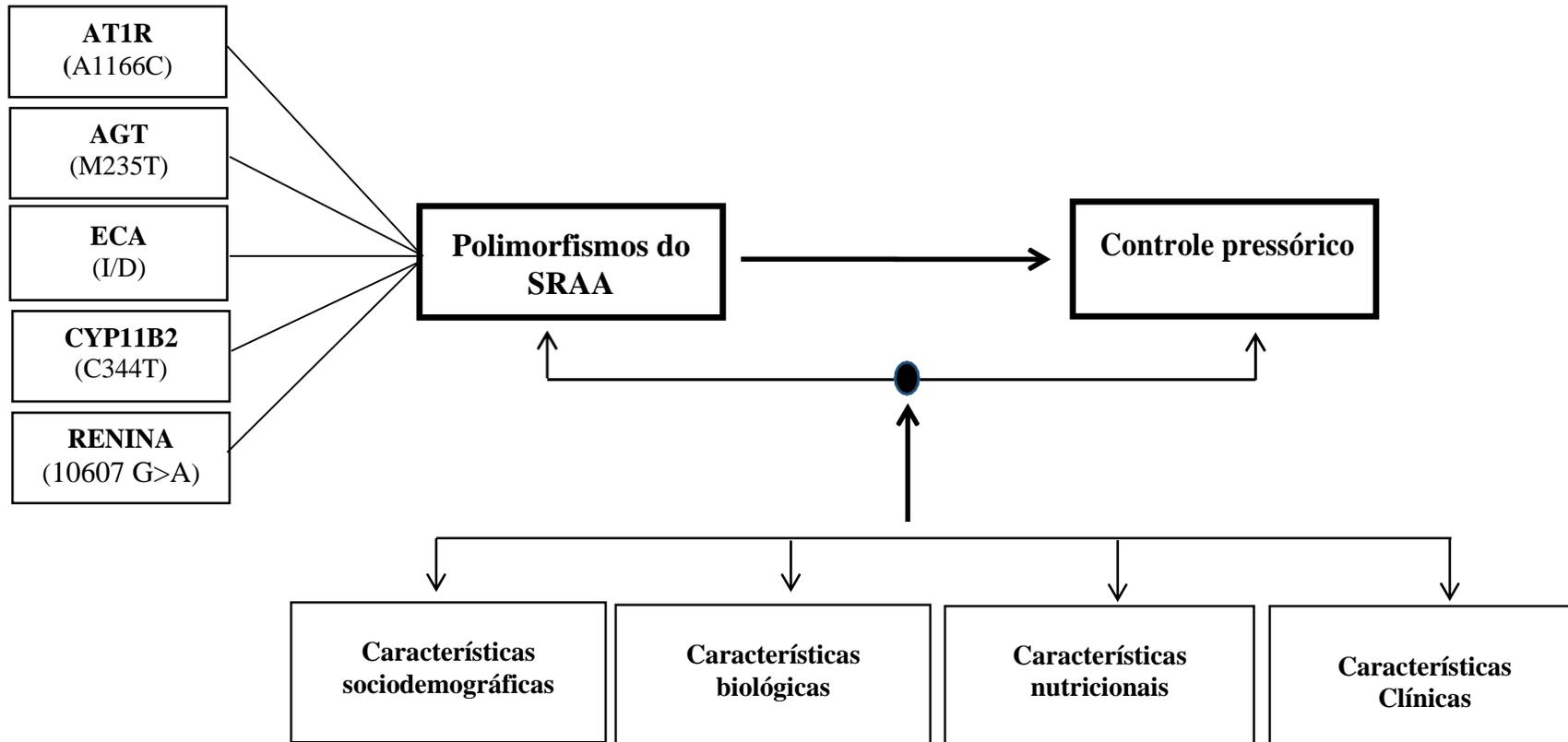


Figura 2. Modelo teórico conceitual para as relações entre os polimorfismos do SRAA e o controle pressórico. Jequié, 2021.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, analítico, de base populacional.

5.2 LOCAL E PARTICIPANTES DA PESQUISA

Esta pesquisa faz parte de um projeto maior intitulado “Condições de Saúde e Estilo de Vida em Idosos”. Os participantes foram idosos (>60 anos) residentes na zona urbana do município de Aiquara-BA. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, que referiram dormir mais de três noites no domicílio e que consentiram em participar da pesquisa após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não foram elegíveis indivíduos acamados ou com limitação motora grave ou que apresentaram déficit cognitivo que os impedisse de compreender os procedimentos da pesquisa.

O Município de Aiquara, localizado na região centro-sul do Estado da Bahia, distante cerca de 402 km de Salvador, capital do Estado, possui uma área territorial de 167,877 Km². Segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população estimada do município ano de 2017 foi de 4.725 habitantes, sendo destes 618 indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, os quais representam aproximadamente 13% da população total (IBGE, 2018).

Assim, 258 idosos responderam ao questionário e 192 compareceram para a coleta de sangue. Dos 192 tubos coletados, a extração do DNA foi viável em 115, todavia, por trata-se de um estudo integrante de um projeto maior de medidas repetidas, amostras anteriores de DNA viável estavam disponíveis da coleta anterior, permitindo a reposição de 95 amostras de DNA de indivíduos que faltaram à coleta de sangue. Dessa forma, a população final foi de 210 indivíduos (Figura 3)

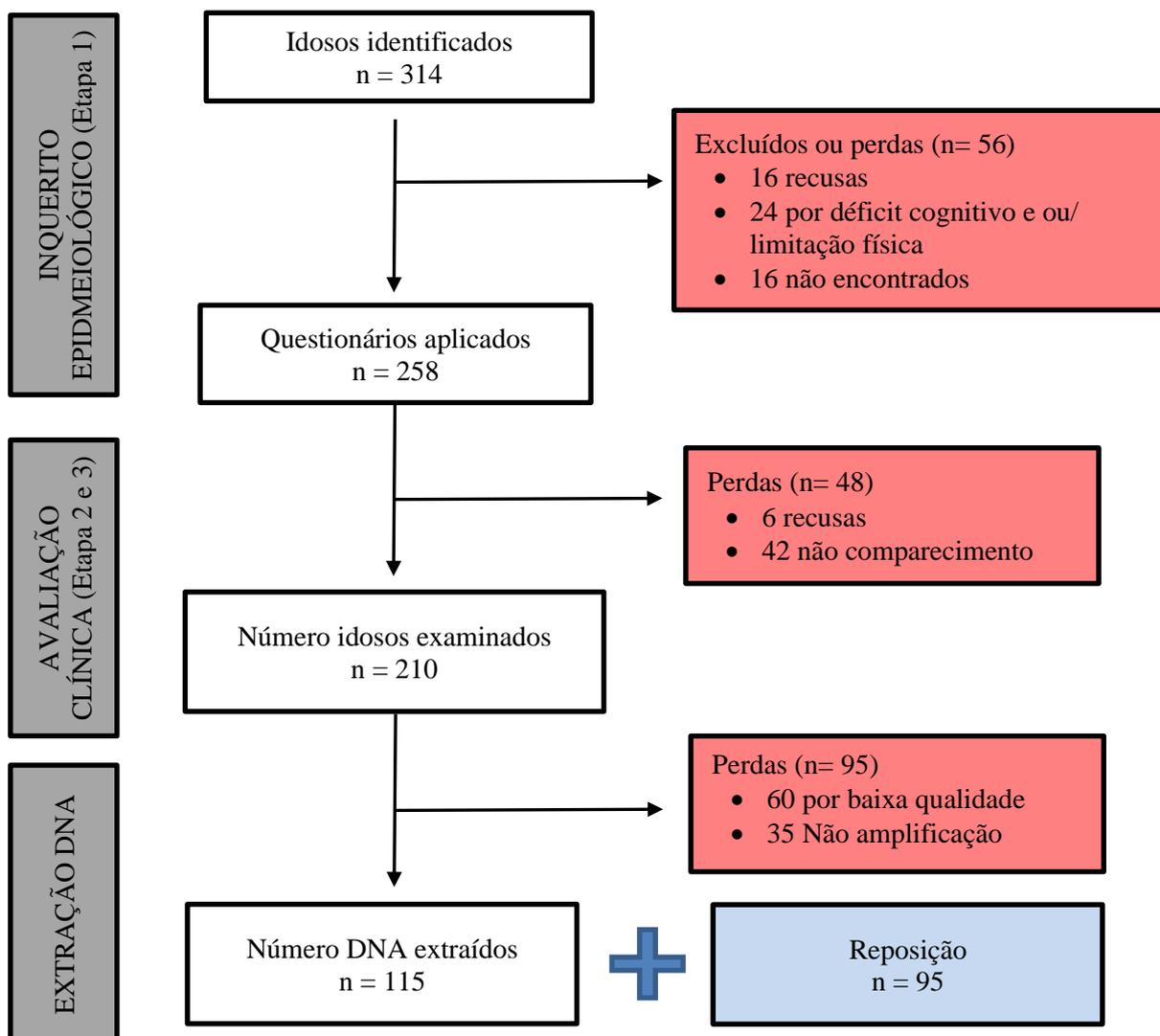


Figura 3. Diagrama de composição de população do estudo. Jequié, 2021

5.3 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada de janeiro a março de 2018 e dividida em três momentos: aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de material biológico (sangue e urina).

5.3.1 Instrumentos de coleta de dados

Na primeira etapa, uma equipe multiprofissional treinada foi responsável pela aplicação domiciliar (porta a porta) do formulário de coleta composto por blocos temáticos (APÊNDICE A), sendo elas:

- Biosocioeconômicas e demográficas – renda per capita, ocupação, cor da pele autorreferida (conforme IBGE: branca, preta, parda, amarela e indígena) sexo (masculino/feminino) e idade;
- Comportamentais – hábito de fumar; consumo de bebida alcoólica. O nível de atividade física e/ou comportamento sedentário foi avaliado pelo Questionário Internacional de Atividades Físicas-IPAQ – versão adaptada para idosos (BENEDETTI; MAZO; BARROS, 2004; BENEDETTI *et al.*, 2007).
- Histórico de saúde (autorreferido) – acometimento por HAS e/ou Diabetes Mellitus, familiares acometidos por DCV, histórico de acidente vascular cerebral e/ou infarto agudo do miocárdio, uso de medicação;
- Hábitos alimentares – foi aplicado um Recordatório Alimentar 24 horas para fins de análise dietética dos indivíduos (RUTISHAUSER, 2005). Trata-se de uma entrevista estruturada com o objetivo de capturar informações detalhadas sobre todos os alimentos e bebidas (e possivelmente, suplementos dietéticos) consumidos pelo entrevistado nas últimas 24 horas.

5.3.2 Aquisição de dados clínicos e coleta sanguínea

Na segunda etapa, os idosos compareceram ao Colégio Estadual da cidade de Aiquara, onde foram submetidos à mensuração de medidas antropométricas, testes de aptidão física e avaliação da PA (dupla medida).

A PA e a frequência cardíaca foram verificadas por meio do aparelho digital HEM 7320 (*Omron*®) (GROVER-PÁEZ *et al.*, 2017) e seguindo as recomendações de diretrizes nacionais (SBC; SBN; SBH, 2016). Foram realizadas duas medidas da PA em um dos membros superiores, utilizando-se, ao final, a média das pressões sistólicas e

diastólicas para caráter de análise. Com as medidas de peso e altura realizadas foi possível o cálculo do IMC (< 22kg/m² [baixo peso], entre 22 e 27kg/m² [eutrofia] e > 27kg/m² [excesso de peso]) (SILVEIRA; KAC; BARBOSA, 2009).

Por fim, na terceira etapa, novamente no Colégio Estadual da cidade de Aiquara os participantes receberam as orientações necessárias para realização da coleta de urina e do jejum necessário para a coleta sanguínea. Assim, na manhã da data marcada, foram submetidos à retirada (fossa antecubital) de cinco tubos a vácuo de diferentes volumes e conservantes, com finalidades bioquímicas e moleculares.

5.4 IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS

As alíquotas de sangue total coletadas em tubos a vácuo com anticoagulante EDTA passaram por processo de extração de DNA para análise dos polimorfismos dos genes do SRAA utilizando o QIAGEN QIAamp® DNA Mini Kit, seguindo protocolo do fabricante, no Laboratório de Genética Humana da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, *campus* Jequié, e foram armazenadas em freezer a -20°C. A qualidade e integridade do DNA foi verificada por eletroforese em agarose 1%.

Após realização do processo de extração, o sangue de cada indivíduo foi submetido a protocolos específicos na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para amplificação da sequência de interesse de cada um dos polimorfismos em termociclador BIOMETRA TProfessional Standard (*Uniscience*), com a padronização de todos os reagentes (água, tampão, MgCl₂, primer sense e primer antisense, dNTPs, Taq DNA polimerase 5U), acrescido de 2 µl de DNA e com volume final de 25 µl, conforme quadro 1. Ademais, acrescentou-se um controle negativo, composto por todos os reagentes sem inclusão de DNA, para garantia de fidedignidade e controle de contaminação.

Quadro 1. Padronização dos processos de amplificação e digestão dos polimorfismos avaliados.

ANGIOTENSINOGENO			
PRIMERS	Sense: 5' – CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT - 3'		
	Antisense: 5' – CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC – 3'		
	REAGENTES		QUANTIDADE
AMPLIFICAÇÃO	Tampão de Reação		2,5
	dNTP		0,2
	MgCl ₂		2,0
	H ₂ O		15,26
	PRIMER F		1,5
	PRIMER R		1,5
	Taq DNA Polimerase		0,2
	DNA		2
	VOLUME FINAL		25 µL
PROGRAMA			
TEMP (°C)	TEMPO (MIN)		CICLOS
94	5		1
94	1		35
63	1		
72	1		
72	10		1
	REAGENTES	QUANTIDADE µl	TEMPO
CLIVAGEM (37 °C)	H ₂ O	8,15	overnight
	TAMPÃO	1,0	
	ENZIMA (<i>Tth 1111</i>)	0,25	
	BSA	0,1	
	AMPLIFICADO	7,0	
RENINA			
PRIMERS	Sense: 5' - TGAGGTTTCGAGTCGGCCCCC - 3'		
	Antisense: 5' -TGCCCAAACATGGCCACACA - 3'		
	REAGENTES		QUANTIDADE
AMPLIFICAÇÃO	Tampão de Reação		2,5
	dNTP		0,2
	MgCl ₂		2,0
	H ₂ O		17,1
	PRIMER F		1,0
	PRIMER R		1,0
	Taq DNA Polimerase		0,2
	DNA		2
	VOLUME FINAL		25 µL
	PROGRAMA		
TEMP (°C)	TEMPO		CICLOS
94	5 min		1
94	30s		35
68	30s		
72	30s		
72	5 min		1

	REAGENTES	QUANTIDADE μ l	TEMPO
CLIVAGEM (37 °C)	H2O	8,15	3 HORAS
	TAMPÃO	1,0	
	ENZIMA (<i>Mbo I</i>)	0,25	
	BSA	0,1	
	AMPLIFICADO	7,0	
INDEL ECA			
PRIMERS	Sense: 5' – GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT - 3'		
	Antisense: 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT - 3'		
	REAGENTES	QUANTIDADE	
AMPLIFICAÇÃO	Tampão de Reação	2,5	
	dNTP	0,2	
	MgCl ₂	2,0	
	H2O	16,1	
	PRIMER F	1,0	
	PRIMER R	1,0	
	Taq DNA Polimerase	0,2	
	DNA	2	
	VOLUME FINAL	25 μ L	
PROGRAMA			
TEMP (°C)	TEMPO (MIN)	CICLOS	
94	5	1	
94	1	35	
58	1		
72	1		
72	10	1	
RECEPTOR TIPO I DA ANGIOTENSINA II (AT1R)			
PRIMERS	Sense: 5' – AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT - 3'		
	Antisense: 5' – GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG - 3'		
	REAGENTES	QUANTIDADE	
AMPLIFICAÇÃO	Tampão de Reação	2,5	
	dNTP	0,2	
	MgCl ₂	2,0	
	H2O	15,26	
	PRIMER F	1,5	
	PRIMER R	1,5	
	Taq DNA Polimerase	0,2	
	DNA	2	
	VOLUME FINAL	25 μ L	
PROGRAMA			
TEMP (°C)	TEMPO (MIN)	CICLOS	
94	5	1	
94	1	35	
68	0,5		
72	1		
72	10 min	1	
	REAGENTES	QUANTIDADE μ l	TEMPO
CLIVAGEM (37 °C)	H2O	8,15	5 HORAS

	TAMPÃO MULTI	1,0	
	ENZIMA (<i>Dde I</i>)	0,25	
	BSA	0,1	
	AMPLIFICADO	7,0	
CYP11B2			
PRIMERS	Sense: 5' – CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC - 3'		
	Antisense: 5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCC C - 3'		
	REAGENTES	QUANTIDADE	
AMPLIFICAÇÃO	Tampão de Reação	2,5	
	dNTP	0,2	
	MgCl ₂	2,0	
	H ₂ O	16,1	
	PRIMER F	1,0	
	PRIMER R	1,0	
	Taq DNA Polimerase	0,2	
	DNA	2	
	VOLUME FINAL	25 µL	
PROGRAMA			
TEMP (°C)	TEMPO		CICLOS
94	5 min		1
94	1min		35
64	30s		
72	1min		
72	10 min		1
	REAGENTES	QUANTIDADE µl	TEMPO
CLIVAGEM (37 °C)	H ₂ O	8,15	2 HORAS
	TAMPÃO	1,0	
	ENZIMA (<i>Hae III</i>)	0,25	
	BSA	0,1	
	AMPLIFICADO	7,0	

A exceção do polimorfismo I\D da ECA e sua respectiva análise comprobatória, o produto amplificado da PCR de cada protocolo, passaram por processo de clivagem por enzimas específicas para cada gene. Pela amplificação do alelo I às vezes ser suprimida em um heterozigoto ID, e incorretamente ser genotipado como DD (SHANMUGAM; SELL; SAHA, 1993), fez-se necessária uma segunda amplificação com primers específicos de inserção, para afastar a possibilidade de algum alelo I estar oculto.

Na tabela dois a seguir, estão descritos os primers e enzimas (quando necessário) de cada um dos polimorfismos estudados.

Tabela 2. Descrição de Primers e enzimas utilizadas em cada um dos polimorfismos. Jequié, 2021.

GENE	POLIMORFISMO	ENZIMA	AMPLICONS
AGT	M235T	Tth 111I	165pb 141pb 250 pb
RENINA	10607 G>A	MboI	171pb 79pb 597pb
ECA	I/D	-----	310pb
ECA I*	Inserção	-----	597pb 600pb
AT1R	A1166C	Dde I	256pb 146pb 110pb 273 pb
CYP11B2	C-344T	Hae III	202 pb 71 pb

ECA I* - PCR Comprobatória

A reação de restrição com enzima específica, tampão de reação, água e produto amplificado da PCR, para cada polimorfismo foi preparada e condições ótimas de tempo e temperatura para ação de clivagem foi respeitado de acordo com o protocolo estabelecido.

A determinação do genótipo foi possível por diferenças no perfil eletroforético, em que os fragmentos resultantes das reações de PCR foram corados com azul de bromofenol e Gel Red 10.000x em água (*Uniscience*), separado por eletroforese em fonte LPS 300V (*Loccus*) e detectado em gel de agarose. A observação dos fragmentos foi feita através de transiluminador UVP® e fotografado por Software de captura de imagem no programa L-Pix Image 1.21 (FOTODOCUMENTADOR L-PIX EX-*LOCCUS*).

5.5 TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram tabulados em planilha de Microsoft Excel e analisados nos programas estatísticos Stata® (versão 15), Mplus (versão 7.0) e Jamovi. Ademais as informações referentes ao recordatório alimentar (i.e., micro e macronutrientes) por meio do programa Dietpro® clínico (versão 6.1).

A obtenção da frequência genotípica (X_{ii}) e alélica (X_i) foram realizadas através de contagem direta do gene pela equação a seguir:

$$X_i = \frac{2n_{ii} + \sum n_{ij}}{2n}$$

Onde:

- x_i é a frequência do alelo “i”;
- X_{ii} é a frequência do genótipo “ii”;
- n_{ii} e n_{ij} correspondem ao número de homocigotos e heterocigotos observados para o alelo i, respectivamente;
- n corresponde ao número de indivíduos analisados

As distribuições dos genótipos na população estudada foram comparadas com as frequências esperadas avaliando o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*.

$$EHW = x_i^2 + 2x_i x_j + x_j^2$$

Onde:

x_i^2 é a frequência esperada dos homocigotos do alelo i;

$2x_i x_j$ é a frequência esperada do homocigoto ij;

$2x_j^2$ é a frequência esperada dos homocigotos para o alelo j.

Para a totalidade das análises levando-se em consideração diferentes evidências científicas para risco aumentado ou reduzido para o controle pressórico/HAS os genótipos dos polimorfismos foram agrupados como MM vs TT/MT para o AGT [M235T] (FAJAR *et al.*, 2019), GG vs AG/AA para a Renina [10607 G>A] (ZHANG *et al.*, 2017), II vs ID/DD para o INDEL ECA (FREIRE *et al.*, 2018), AA vs AC/CC

para A1166C (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007), e CC vs CT/TT para o CYP11B2.

O tratamento das variáveis e os métodos estatísticos serão descritos a seguir para cada um dos três artigos integrantes da tese, seguindo as normas do programa de pós-graduação:

5.5.1 Artigo 1

O teste de qui-quadrado foi utilizado a fim de identificar diferenças nas proporções distribuídas entre o desfecho (i.e., controle pressórico) e as variáveis independentes sexo, raça (brancos e não-brancos [preta, parda, amarela, indígena]), estado civil (com companheiro [casado, união estável] e sem companheiro [solteiro, viúvo]), IMC ($< 22\text{kg/m}^2$ [baixo peso], entre 22 e 27kg/m^2 [eutrofia] e $> 27\text{kg/m}^2$ [excesso de peso]) (SILVEIRA; KAC; BARBOSA, 2009), tabagismo, nível de atividade física (≥ 150 minutos [suficientemente ativo] e < 150 minutos [insuficientemente ativo]) (BENEDETTI; MAZO; BARROS, 2004), ingestão estimada de sódio ($\leq 2,3\text{g}$ [normal] e $> 2,3\text{g}$ [elevada]) (BAZZANO *et al.*, 2013), medicamentos anti-hipertensivos e controle da PA.

A regressão de Poisson com variância robusta foi aplicada com o objetivo de calcular estimativas da razão de prevalência (RP) e seus intervalos de confiança para o controle adequado e inadequado da PA. A técnica foi aplicada duas vezes para cada gene, a primeira apenas com genótipo e o controle da PA, e a segunda ajustando para escolaridade, hábito de fumar, IMC, ingestão diária estimada de sódio e uso de anti-hipertensivos. Posteriormente, as variáveis foram incluídas e um modelo multivariado com método "*Backward LR*", incluindo todos os genótipos que alcançaram o valor $p \leq 0,1$ na análise univariada (ou seja, regressão de Poisson univariada), (CONOVER, 1999), ajustado para escolaridade, tabagismo, IMC, consumo diário estimado de sódio e uso de anti-hipertensivos.

5.5.2 Artigo 2

Para análise dos dados do manuscrito dois que tem como objetivo identificar o risco latente a saúde cardiovascular de idosos residentes em comunidade, uma análise latente de classe (LCA) foi realizada para identificar risco a saúde cardiovascular, através da mensuração da probabilidade de respostas específicas da classe nas variáveis categóricas observadas (COLLINS, LANZA, 2010). Neste estudo, o constructo latente final risco a saúde cardiovascular foi caracterizado por sete variáveis observáveis dicotômicas (i.e., controle pressórico, uso de fármacos, consumo de sódio e quatro polimorfismos).

Para selecionar o número de classes que melhor se ajustam aos dados, inicialmente traçou-se um modelo de duas classes, aumentamos sucessivamente o número, até um modelo de 4 classes. A escolha do modelo de classes latentes considerou o *Akaike Information Criterion (AIC)* e o *Bayesian Information Criterion (BIC)* para determinar o número ideal de classes significativas (COLLINS; LANZA, 2010) e o G^2 , o valor de log-verossimilhança (LLIK) e a entropia do modelo estimado foram calculados para selecionar o modelo de melhor ajuste. Assim, menores valores de G^2 , AIC e BIC e os maiores de LLIK e entropia indicam o modelo de melhor ajuste (CHAN, SHEK, 2018).

5.5.3 Artigo 3

Neste artigo que tem por objetivo comparar a PA entre idosos hipertensos que carregam diferentes polimorfismos de genes relacionados ao SRAA. Utilizou-se para verificar os resultados qualitativos e a probabilidade aplicamos as análises de teste de hipótese do Fator de Bayes. Os resultados referentes foram classificados em anedóticos ($BF_{10} = 1$ a 3), moderado (3 a 10), forte (10 a 30), muito forte (30 a 100) e extremo (> 100) favorecendo a hipótese alternativa; ou anedótico ($BF_{10} = 1$ a 0.33), moderado (0.33 a 0.1), forte (0.1 a 0.03), muito forte (0.03 a 0.01) e extremo (< 0.01) favorecendo a hipótese nula (classificação de Lee e Wagenmakers) (JEFFREYS, 1998; LEE;

WAGENMAKERS, 2014; QUINTANA; WILLIAMS, 2018). A análise Bayesiana foi realizada com o software JAMOVI®.

5.6 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo em questão faz parte do projeto de pesquisa “Condições de saúde e estilo de vida de idosos”, sob coordenação do Prof. Dr. Cezar Casotti, que foi devidamente apreciado e aprovado Comitê de Ética em Pesquisa UESB, sob número de CAAE 56017816.2.0000.0055 (ANEXO A). Portanto, por tratar-se de uma pesquisa com seres humanos, todos os aspectos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde vêm sendo respeitados. Ademais, todos que assentiram participação na pesquisa foram elucidados acerca de todos os aspectos relevantes e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO B).

6 RESULTADOS

Atendendo as normas do Programa de Pós-graduação em Enfermagem e Saúde os resultados desta tese serão apresentados em três manuscritos conforme descrito a seguir:

- O primeiro artigo intitulado “**Associação dos polimorfismos do gene do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e o controle pressórico em idosos**” será submetido ao *Cardiovascular Research* fator de impacto de 10,787 (Qualis A1)
- O segundo artigo intitulado “**Perfis de risco a saúde cardiovascular de idosos: uma análise de classes latentes envolvendo variáveis genéticas e controle pressórico**” será submetido ao *American Journal of Hypertension* fator de impacto de 3,524 (Qualis A2)
- O terceiro manuscrito intitulado “**Polimorfismo de genes do SRAA e controle pressórico em idosos hipertensos: Uma abordagem Bayesiana**” que será submetido ao *Trends in Cardiovascular Medicine* fator de impacto 6,677 (Qualis A1)

**Associação dos polimorfismos do gene do Sistema Renina-Angiotensina-
Aldosterona e o controle pressórico em idosos**
**Association of Renin-Angiotensin-Aldosterone System gene polymorphisms and
blood pressure control in older adults**

Ivna Vidal Freire, Rafael Pereira

RESUMO

O adequado controle da pressão arterial é essencial para a prevenção da hipertensão arterial sistêmica, bem como para a redução dos riscos do controle inadequado entre os indivíduos já diagnosticados. A identificação de fatores modificáveis (i.e., padrão alimentar, características sociodemográficas e hábitos de saúde) e não modificáveis (i.e., genética) é essencial para buscar formas de melhorar as taxas de controle. Assim, este estudo objetivou analisar a associação dos polimorfismos de genes relacionados ao SRAA, características sociodemográficas, de saúde e hábitos de vida com o controle pressórico em idosos. Nosso principal achado do estudo foi que, juntos, hábito de fumar, sobrepeso / obesidade, alelo T do gene AGT (M235T), gene A alelo da Renina (10607 G>A) e genótipo II do gene ECA (INDEL) foram significativamente associados com controle inadequado da pressão arterial nos idosos residentes na comunidade estudados. Perfis genéticos, pela imutabilidade da sua natureza, tem potencial de apontar indivíduos com maior ou menor risco de adoecimento, ou mesmo agravamento de doenças.

Palavras-chave: Controle pressórico; polimorfismo; envelhecimento.

Introdução

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha papel fundamental no controle da pressão arterial (PA) e na fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica (HAS), com efeitos no tônus vascular, retenção de sódio, estresse oxidativo, fibrose vascular, tônus simpático e inflamação (CAREY, 2008; SHAHOUD; AEDDULA, 2019).

A HAS por sua vez é caracterizada pela gênese multifatorial que envolve fatores modificáveis (i.e., obesidade, hábito tabágico, sedentarismo etc.) e não modificáveis como os aspectos genéticos que vêm sendo estudados através da associação entre polimorfismos genéticos, principalmente os genes relacionados a elementos do SRAA (THETHI; KAMIYAMA; KOBORI, 2012). Disfunções na cascata do SRAA culminam em alterações na regulação da PA, normalmente devido a maior síntese de algum de seus componentes (BONFIM-SILVA; RIOS, 2012; TCHELOUGOU *et al.*, 2015).

A identificação precoce de pessoas com um perfil genômico mais propenso a desenvolver HAS pode ajudar a direcionar terapêuticas de caráter preventivo. A prevenção do *onset* da HAS pode ser realizada pela identificação de fatores de risco como componentes

genéticos que, mesmo sendo individualmente pouco determinantes, aliados a fatores modificáveis como os hábitos de vida (e.g., padrão alimentar, hábito tabágico) tornam-se importantes na antecipação do estabelecimento e/ou agravamento da HAS. Especificamente na população idosa, os fenótipos característicos da velhice avançada, como mudanças na composição corporal (i.e., massa muscular e adiposa), também parecem estar subjacentes às principais doenças crônicas (FREIRE *et al.*, 2018; TCHKONIA; KIRKLAND, 2018), sendo ainda escassos os estudos relacionando os polimorfismos do SRAA ao controle pressórico, ou mesmo HAS, predominando os realizados com populações de indivíduos jovens.

Os polimorfismos genéticos do SRAA têm sido estudados para elucidar a susceptibilidade genética para a HAS (SAXENA; ALI; SAXENA, 2018; THETHI; KAMIYAMA; KOBORI, 2012; YANG *et al.*, 2015). Diversos são os genes candidatos nos quais se busca a identificação desses polimorfismos relacionados a HAS e controle pressórico, todavia, o volume da produção científica mostra-se mais significativo para os polimorfismos M235T do Angiotensinogênio, 10607 G>A (Mbo I) da Renina, INDEL da ECA, A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II e C344T da aldosterona sintetase (HE *et al.*, 2013; HEIDARI *et al.*, 2017; SIMONYTE *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2015)

Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar a associação dos polimorfismos de genes relacionados ao SRAA, características sociodemográficas, de saúde e hábitos de vida com o controle pressórico em idosos.

Métodos

Integraram este estudo, todos os idosos (≥ 60 anos) residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia. Na primeira etapa (i.e., aplicação dos questionários em visita domiciliar), um total de 259 pacientes foram entrevistados, sendo excluídos indivíduos acamados e / ou com comprometimento cognitivo grave. Subsequentemente, foram realizadas a avaliação da saúde e coleta sanguínea, etapas nas quais novas perdas aconteceram resultando num número final de 210 idosos. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes, e todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética local de acordo com a Declaração de Helsinque.

Coleta dos dados

A coleta dos dados aconteceu em três etapas: aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de material biológico (sangue).

A partir dos questionários as características sociodemográficas e de saúde: sexo, idade,

escolaridade, situação conjugal, renda, recordatório alimentar, nível de atividade física pelo IPAQ ([≥ 150 minutos [suficientemente ativo] e <150 minutos [insuficientemente ativo]) (BENEDETTI; MAZO; BARROS, 2004) entre outras foram coletadas, ainda durante a visita, foi solicitado ao idoso (a) que apresentasse os fármacos que estava utilizando. Por meio do recordatório alimentar de 24 horas foram extraídos os padrões alimentares de micro e macronutrientes. Para o sódio, a ingesta de até 2,300 mg diária foi considerada normal (BAZZANO *et al.*, 2013)

Após o registro dos questionários durante as visitas domiciliares, os participantes foram agendados para comparecer ao Colégio Municipal de Aiquara, onde foram submetidos a avaliação clínica e a coleta de sangue venoso (10mL da fossa antecubital) para posterior análise genética.

A PA foi verificada por meio do aparelho digital HEM 7320 (Omron®) (GROVER-PÁEZ *et al.*, 2017) e seguindo as recomendações de diretrizes nacionais (BARROSO *et al.*, 2021). Foram realizadas duas medidas da PA em um dos membros superiores, utilizando-se, ao final, a média das pressões sistólicas e diastólicas para caráter de análise, sendo o controle pressórico adequado, definido como $PA \leq 140/90$ mmHg (BARROSO *et al.*, 2021). Ademais, medidas antropométricas de peso e altura foram realizadas permitindo o cálculo do IMC ($< 22\text{kg/m}^2$ [baixo peso], entre 22 e 27kg/m^2 [eutrofia] e $> 27\text{kg/m}^2$ [excesso de peso]) (SILVEIRA; KAC; BARBOSA, 2009).

Identificação dos polimorfismos

A extração de DNA foi realizada nas alíquotas de sangue total utilizando o kit QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN Inc.), seguindo as especificações do fabricante. O produto da extração foi então submetido a Reações em Cadeia da Polimerase (PCR) seguindo protocolos específicos para amplificação da sequência de interesse para cada um dos polimorfismos, previamente estabelecidos (FROSSARD *et al.*, 1998; MONDRY *et al.*, 2005; ROSSI, 2001; TIRET *et al.*, 1998) e conforme descrito na tabela 1. Ademais, acrescentou-se um controle negativo, composto por todos os reagentes sem inclusão de DNA, para garantia de fidedignidade e controle de contaminação.

Em seguida foi utilizada a técnica de PCR-RFLP para os polimorfismos AGT, REN, AT1R e CYP11B2, cada um submetido a ação da sua endonuclease específica de restrição e o produto visualizado em eletroforese em gel de agarose.

Tabela 1: Primers e enzimas dos genes SRAA utilizadas no processo de determinação dos genótipos

Polimorfismo	PRIMERS	ENZIMA
M235T	5'–CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT-3' 5'–CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'	Tth 111I
10607 G>A	5' - TGAGGTTCGAGTCGGCCCCC - 3' 5' -TGCCCAAACATGGCCACACA - 3'	Mbo I
I/D	5' –GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT – 3'	
A1166C	5'–AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT- 3' 5' – GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG - 3'	Dde I
C344T	5' –CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC - 3' 5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCC C - 3'	Hae III

Análise estatística

Após a análise do genótipo, os indivíduos foram classificados de acordo com a frequência alélica de cada gene estudado. Um teste qui-quadrado (χ^2) foi usado para determinar se a frequência do genótipo observada estava em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (CROW *et al.*, 1999).

Considerando a evidência de aumento do risco de HAS/PA em indivíduos portadores de um genótipo ou alelo específico para cada gene estudado, os indivíduos foram agrupados como MM vs TT/MT para o AGT [M235T] (FAJAR *et al.*, 2019), GG vs AG/AA para a Renin [10607 G>A] (ZHANG *et al.*, 2017), II vs ID/DD para o INDEL ECA (FREIRE *et al.*, 2018), AA vs AC/CC para A1166C (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007), e CC vs CT/TT para o CYP11B2 (MUNSHI *et al.*, 2010).

A fim de identificar diferenças nas proporções distribuídas de sexo, raça, estado civil, IMC, tabagismo, nível de atividade física, ingestão estimada de sódio, medicamentos anti-hipertensivos (ou seja, variáveis independentes) e controle da PA (ou seja, variável dependente), foi utilizado o teste Qui-quadrado (nível de significância estabelecido em $p < 0,05$).

Foi aplicada uma técnica de regressão de Poisson com variância robusta com o objetivo de calcular estimativas da razão de prevalência (RP) e seus intervalos de confiança para o

controle adequado e inadequado da PA entre os sujeitos estudados. A regressão de Poisson foi aplicada duas vezes para cada gene, a primeira incluindo apenas o genótipo e o controle da PA, e a segunda conjuntamente com a escolaridade, hábito de fumar, IMC, ingestão diária estimada de sódio e uso de anti-hipertensivos. Essa etapa foi realizada para inferir a influência da estimativa da ingestão diária de sódio e do uso de anti-hipertensivos, dois fatores mais importantes para o controle da PA, na associação entre os genótipos estudados e o controle da PA, uma vez que nossa amostra incluiu idosos com e sem autorrelato de HAS. Seguindo o procedimento descrito, uma regressão de Poisson multivariada usando o método "Backward LR" e variância robusta foi realizada, incluindo todos os genótipos que alcançaram o valor $p \leq 0,1$ na análise univariada (ou seja, regressão de Poisson univariada), (CONOVER, 1999), ajustado para escolaridade, tabagismo, IMC, somado ao consumo diário estimado de sódio e uso de anti-hipertensivos, visto que há plausibilidade biológica para inclusão dessas variáveis.

Todos os procedimentos foram realizados usando o pacote estatístico STATA® (StataCorp LP, Versão 15.0).

Resultados

Foram avaliados 210 idosos com média de idade de 73 ± 7.6 anos prevalecendo mulheres ($n = 126$), sem companheiro (51.9%), de cor da pele não branca (88.6%), não escolarizados (53.4%) e com renda de no máximo um salário-mínimo (81.8%).

Quanto levada em consideração a estratificação pelo controle pressórico 46.7% dos idosos apresentavam controle pressórico inadequado (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização da amostra de idosos avaliada segundo o controle pressórico. Aiquara, Bahia, 2018

	Todos n (%)	Controle pressórico adequado	Controle pressórico inadequado	Valor de p
Sexo				0.53
Masculino	84 (40.0)	47 (41.9)	37 (37.8)	
Feminino	126 (60.0)	65 (58.1)	61 (62.2)	
Situação Conjugal				0.25
Com companheiro	101 (48.1)	58 (51.8)	43 (43.9)	
Sem companheiro	109 (51.9)	54 (48.2)	55 (56.1)	

Cor da pele				0.16
Branca	24 (11.4)	16 (14.3)	8 (8.2)	
Não branca	186 (88.7)	96 (85.7)	90 (91.8)	
Escolaridade				0.06
Escolarizado	100 (47.1)	60 (53.6)	40 (40.8)	
Não escolarizado	110 (52.4)	52 (46.4)	58 (59.1)	
Renda				0.57
≤ 1 salário-mínimo	159 (82.8)	19 (18.6)	14 (15.6)	
> salário-mínimo	33 (17.2)	83 (81.4)	76 (84.4)	
Nível de atividade física				0.07
Suficientemente ativo	132 (62.9)	64 (57.1)	68 (69.4)	
Insuficientemente ativo	78 (37.1)	48 (42.9)	30 (30.6)	
Fuma ou fumou				<0.01
Não	87 (41.4)	58 (51.8)	29 (29.6)	
Sim	123 (58.6)	54 (48.2)	69 (70.4)	
Diabetes				0.22
Sim	56 (26.7)	26 (23.2)	30 (30.6)	
Não	154 (73.3)	86 (76.6)	68 (69.4)	
Consumo estimado de sódio				0.61
≤ 2.3g/dia	160 (77.7)	86 (78.9)	74 (76.3)	
> 2.3g/dia	46 (22.3)	23 (20.1)	23 (23.7)	
Fármacos anti-hipertensivos				0.85
Não faz uso	85 (40.5)	46 (41.1)	39 (39.8)	
Usa ao menos 1	125 (59.5)	66 (58.9)	59 (60.2)	

A prevalência dos polimorfismos dos genes do SRAA, bem como a destes entre os idosos com controle pressórico adequado e inadequado são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Genótipos dos polimorfismos do SRAA dos idosos avaliados de acordo com o status do controle pressórico como adequado e inadequado. Aiquara, Bahia, 2018

	Controle pressórico adequado	Controle pressórico inadequado	Valor de p
--	---------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------

AGT (M235T)				
MM	32 (28.8)	16 (16.5)		0.04
TT/MT	79 (71.2)	81 (83.5)		
RENINA (10607 G>A)				
GG	42 (38.9)	23 (24.0)		0.02
AG/AA	66 (61.1)	73 (76.0)		
ECA (INDEL)				
ID/DD	99 (88.4)	70 (72.2)		<0.01
II	13 (11.6)	27 (27.8)		
AT1R (A1166C)				
AA	79 (76.0)	71 (76.3)		0.95
AC/CC	25 (24.0)	22 (23.7)		
CYP11B2 (C344T)				
CC	12 (11.1)	8 (8.5)		0.54
TT/TC	96 (88.9)	86 (91.5)		

Entre os genes estudados, os polimorfismos dos genes AGT (M235T), Renina (10607 G>A) e ECA (INDEL) foram significativamente associados ao controle inadequado da PA (ver tabela 4).

Tabela 4. Razão de prevalência (RP) bruta e ajustada e intervalo de confiança (IC95%) de polimorfismos genéticos AGT (M235T), RENINA (10607 G>A), ECA (INDEL), AT1R (A1166C), CYP11B2 (C344T) de idosos estudados de acordo com o controle de pressão (adequado ou inadequado). Aiquara, Bahia, Brasil, 2018.

		BRUTA		AJUSTADA [§]	
		RP [IC 95%]	P valor	RP [IC 95%]	P valor
AGT (M235T)	MM				
	TT/MT	1.52 [0.99 – 2.33]	0.05*	1.44 [0.96 – 2.16]	0.08 [†]
RENINA (10607 G>A)	GG				
	AG/AA	1.48 [1.03 – 2.14]	0.04*	1.48 [1.03 – 2.12]	0.03*
ECA (INDEL)	DD				
	ID/II	1.63 [1.23 – 2.16]	<0.01*	1.44 [1.07 – 1.92]	0.01*
AT1R (A1166C)	AA				
	AC/CC	1.00 [0.99 – 1.01]	0.57	1.00 [0.99 – 1.01]	0.65

CYP11B2 (C344T)	CC TT/TC	1.18 [0.68 – 2.07]	0.57	1.03 [0.62 – 1.73]	0.90
-----------------	-------------	--------------------	------	--------------------	------

(†) Significante para $p < 0.1$; (*) Significante para $p \leq 0.05$. (§) Ajustado para escolaridade, hábito tabágico, consumo diário de sódio estimado, IMC e uso de fármacos anti-hipertensivos

O modelo de regressão logística multivariada utilizando o método "Backward LR" excluiu a ingestão estimada de sódio e medicamentos anti-hipertensivos, permanecendo apenas os polimorfismos dos genes AGT (M235T), Renina (10607 G>A) e ECA (INDEL) no modelo final, que é apresentado na tabela 6. Os resultados do modelo final da regressão multivariada indicaram que idosos portadores do alelo T do gene AGT (M235T), do alelo A do gene Renina (10607 G>A) e do genótipo II do gene ECA (INDEL) são propensos a apresentar PA não controlada, independentemente da ingestão estimada de sódio e medicamentos anti-hipertensivos.

Tabela 5. Coeficiente de regressão, razão de prevalência (RP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor de p das variáveis incluídas no modelo final da regressão. Aiquara, Bahia, Brasil 2018.

	Coeficiente de regressão	Valor de p	RP Ajustada	IC 95% da RP
Hábito tabágico	0.57	<0.01	1.77	1.25-2.50
Sobrepeso/obesidade	0.40	<0.01	1.49	1.14 – 1.95
Alelo T do gene do AGT (M235T)	0.37	0.06	1.45	0.98 – 2.16
Alelo A da do gene da Renina (10607 G>A)	0.42	0.02	1.52	1.05 – 2.19
Genótipo II do gene da ECA (INDEL)	0.36	0.01	1.44	1.09 – 1.89
Constante	-1.98	<0.01	-	-

Discussão

Nosso principal achado do estudo foi que, juntos, hábito de fumar, sobrepeso / obesidade, alelo T do gene AGT (M235T), gene A alelo da Renina (10607 G>A) e genótipo II do gene ECA (INDEL) foram significativamente associados com controle inadequado da PA nos idosos residentes na comunidade estudados.

O controle pressórico é regulado por diferentes fatores, sejam eles biológicos (i.e., não modificáveis), como os fatores genéticos, ou ambientais/comportamentais (i.e., modificáveis), como variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida. Dessa forma, abordagens multivariadas

parecem ser as mais adequadas para avaliação da influência destes diferentes fatores sobre o controle pressórico.

Na análise bivariada do presente estudo as variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida avaliadas, a escolaridade e o nível de atividade física mostraram-se associadas, em análise bivariada, ao controle pressórico. Todavia, no modelo multivariado final, apenas o hábito tabágico e o sobrepeso/obesidade mantiveram-se como preditoras. A influência do hábito tabágico sobre eventos cardiovasculares é vastamente estudada e com resultados que apontam para desfechos danosos como maior mortalidade, infarto agudo do miocárdio, baixa adesão ao tratamento e, por conseguinte, controle pressórico inadequado (ANDRIANI *et al.*, 2020; FIRMO *et al.*, 2019). De forma similar, o sobrepeso/obesidade mostra-se negativamente relacionado às DCV em estudos com diferentes populações (CARBONE *et al.*, 2019; POWELL-WILEY *et al.*, 2021).

Assim como os fatores de risco cardiovasculares “tradicionais”, como os apontados há décadas pelo estudo de Framingham, atualmente é possível a estimação de risco genético para o desenvolvimento de DCV, graças ao método denominado *genome-wide association studies* (GWAS) (KNOWLES; ASHLEY, 2018), entre elas a HAS (EVANGELOU *et al.*, 2018). A PA é um atributo fisiológico com herdabilidade de 30-60% em humanos (RR *et al.*, 1990), e dada a complexidade da sua homeostase, é provável que genes que influenciam diferentes sistemas desempenhem um papel no fenótipo do seu controle, como os do SRAA e seus polimorfismos (CLAAS; ASLIBEKYAN; ARNETT, 2015; SIMONYTE *et al.*, 2017; WARREN *et al.*, 2017). Todavia, talvez pela imutabilidade do atributo (genética), a maioria dos estudos que testa tal associação é desenvolvida em jovens saudáveis. Dessa forma, a avaliação do risco genético em idosos pode lançar luz sobre determinados aspectos que são próprios dessa população visto que, ao envelhecer e eficiência dos sistemas orgânicos mudam, a exposição a fatores ambientais é mais longa e o estilo de vida tende a ser diferente em relação aos jovens. Uma evidência deste fato é o estudo de Freire *et al.* (2018) que contrariou a maior parte dos estudos prévios que indicavam o alelo D do gene da ECA como associado a HAS/pior controle pressórico em jovens, visto que não observaram esta associação em amostra composta exclusivamente por idosos, indicando ainda uma hipótese de que o genótipo II poderia se associar a pior controle pressórico em idosos, o que parece se confirmar no presente estudo.

Pela característica multifatorial já citada, o que inclui vários genes diferentes, era esperada a observação de um perfil poligênico no modelo final aqui proposto, o que encontra suporte na literatura (DENG, 2007, 2015; VAURA *et al.*, 2021). Uma meta-análise que avaliou 24 artigos apontou o alelo T do polimorfismos M235T como associado a um maior risco para

o desenvolvimento de HAS (FAJAR *et al.*, 2019), tal resultado é ratificado por diferentes estudos que sinalizam também para o maior risco entre os que carregam o genótipo homocigótico (TT) (DHANACHANDRA SINGH *et al.*, 2014; MEROUFEL *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2015), todos observados em populações não idosas. De forma similar, o alelo A do polimorfismo MBO I da renina, apesar de divergências metodológicas tem sido apontado como um fator de risco para o *onset* da HAS (HEIDARI *et al.*, 2017; VAMSI *et al.*, 2013).

Nesse estudo foram avaliados idosos com e sem diagnóstico médico autorreferido de HAS. Todavia, foi possível evidenciar que havia, entre os não declarados hipertensos, indivíduos que faziam uso de fármaco anti-hipertensivo, bem como entre os autodeclarados hipertensos, aqueles que não faziam uso de nenhuma classe. Tal achado reforça um dos principais fatores para o inadequado controle da HAS, a não adesão a terapia medicamentosa e a automedicação, principalmente na população idosa (BURNIER; POLYCHRONOPOULOU; WUERZNER, 2020; MCELNAY; MCCALLION, 2020; NEAFSEY *et al.*, 2010).

Pacientes com doenças crônicas, como HAS, são altamente propensos a se automedicar (BAJOREK *et al.*, 2017; TRIPKOVIĆ *et al.*, 2018). Comumente esta prática deriva de recomendação de amigos, vizinho e familiares e encontra facilidades pelo baixo custo das medicações. Todavia, os tratamentos medicamentosos são individualizados e o uso de terapias prescritas a terceiros por levar a um controle pressórico inadequado (RAHMAWATI; BAJOREK, 2017). Em contraste, mesmo nos casos nos quais há prescrição médica, os tratamentos continuados tendem a sofrer com baixa adesão, o que resulta em níveis pressóricos não controlados ou a oscilações constantes (GEBREMICHAEL; BERHE; ZEMICHAEL, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2013).

Com base nos achados deste estudo foi possível evidenciar que fatores genéticos e comportamentais estão associados a adequação do controle pressórico em indivíduos idosos. Apesar das limitações inerentes ao desenho de estudo e ao tamanho amostral, tais achados podem direcionar estudos futuros tanto em populações saudáveis quando em já diagnosticadas com HAS.

Perfis genéticos, pela imutabilidade da sua natureza, tem potencial de apontar indivíduos com maior ou menor risco de adoecimento, ou mesmo agravamento de doenças. O conhecimento destes, unido a outros fatores modificáveis tem potencial de antever e mesmo direcionar comportamentos e/ou tratamentos mais eficazes que possam garantir a melhora do perfil de morbimortalidade relacionado a HAS e um envelhecimento saudável.

Referências

- ANDRIANI, H. *et al.* Effects of changes in smoking status on blood pressure among adult males and females in Indonesia: a 15-year population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 4, p. e038021, 1 abr. 2020.
- BAJOREK, B. *et al.* Patients' Attitudes and Approaches to the Self-Management of Hypertension: Perspectives from an Australian Qualitative Study in Community Pharmacy. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 2017 24:2**, v. 24, n. 2, p. 149–155, 6 fev. 2017.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BAZZANO, L. A. *et al.* Dietary approaches to prevent hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 694–702, dez. 2013.
- BENEDETTI, T. B.; MAZO, G. Z.; BARROS, M. V. G. DE. Aplicação do questionário internacional de atividades físicas para avaliação do nível de atividades física de mulheres idosas: Validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. **R. Bras. Ci. e Mov.**, v. 12, n. 1, 2004.
- BONFIM-SILVA, R.; RIOS, D. L. S. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 28–40, 2012.
- BURNIER, M.; POLYCHRONOPOULOU, E.; WUERZNER, G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 0, p. 49, 7 abr. 2020.
- CARBONE, S. *et al.* Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? **Vascular Health and Risk Management**, v. 15, p. 89, 2019.
- CAREY, R. M. Pathophysiology of Primary Hypertension. In: **Microcirculation**. Charlottesville: Elsevier Inc., 2008. p. 794–895.
- CLAAS, S. A.; ASLIBEKYAN, S.; ARNETT, D. K. Genetics of Cardiovascular Disease. **Prevention of Cardiovascular Diseases: From Current Evidence to Clinical Practice**, p. 117–127, 28 ago. 2015.
- CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.
- CROW, J. F. *et al.* Hardy, Weinberg and language impediments. **Genetics**, v. 152, n. 3, p. 821–5, jul. 1999.
- DENG, A. Y. Genetic basis of polygenic hypertension. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. R2, p. R195–R202, 15 out. 2007.

- DENG, A. Y. Genetic mechanisms of polygenic hypertension: Fundamental insights from experimental models. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 669–680, 1 abr. 2015.
- DHANACHANDRA SINGH, K. *et al.* Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–10, 17 abr. 2014.
- EVANGELOU, E. *et al.* Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. **Nature Genetics** 2018 **50:10**, v. 50, n. 10, p. 1412–1425, 17 set. 2018.
- FAJAR, J. K. *et al.* The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. **Gene Reports**, v. 16, p. 100421, 1 set. 2019.
- FIRMO, J. O. A. *et al.* Comportamentos em saúde e o controle da hipertensão arterial: resultados do ELSI-BRASIL. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, 2019.
- FREIRE, I. V. *et al.* Daily sodium intake influences the relationship between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension in older adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 541–550, mar. 2018.
- FROSSARD, P. M. *et al.* An MboI Two-Allele Polymorphism May Implicate the Human Renin Gene in Primary Hypertension. **Hypertension Research**, v. 21, n. 3, p. 221–225, set. 1998.
- GEBREMICHAEL, G. B.; BERHE, K. K.; ZEMICHAEL, T. M. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients in Ayder comprehensive specialized hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. **BMC Cardiovascular Disorders** 2019 **19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 22 maio 2019.
- GROVER-PÁEZ, F. *et al.* Validation of the Omron HEM-7320-LA, upper arm blood pressure monitor with Intelli Wrap Technology Cuff HEM-FL1 for self-measurement and clinic use according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 in the Mexican popul. **Blood Pressure Monitoring**, v. 22, n. 6, p. 375–378, 2017.
- HE, Q. *et al.* Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e75870, 10 jan. 2013.
- HEIDARI, F. *et al.* RAS Genetic Variants in Interaction with ACE Inhibitors Drugs Influences Essential Hypertension Control. **Archives of Medical Research**, v. 48, n. 1, p. 88–95, jan. 2017.

- KNOWLES, J. W.; ASHLEY, E. A. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. **PLOS Medicine**, v. 15, n. 3, p. e1002546, 1 mar. 2018.
- LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, dez. 2007.
- MCELNAY, J. C.; MCCALLION, C. R. Adherence and the Elderly. **Adherence to Treatment in Medical Conditions**, p. 223–253, 24 jul. 2020.
- MEROUFEL, D. N. *et al.* A study on the polymorphisms of the renin–angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 15, n. 1, p. 1–6, 16 mar. 2014.
- MONDRY, A. *et al.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC nephrology**, v. 6, n. 1, p. 1, jan. 2005.
- MUNSHI, A. *et al.* Association of the –344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 296, n. 1–2, p. 34–38, 15 set. 2010.
- NEAFSEY, P. J. *et al.* Reducing Adverse Self-Medication Behaviors in Older Adults with Hypertension: Results of an e-health Clinical Efficacy Trial. **Ageing International 2010 36:2**, v. 36, n. 2, p. 159–191, 8 dez. 2010.
- POWELL-WILEY, T. M. *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, p. E984–E1010, 25 maio 2021.
- RAHMAWATI, R.; BAJOREK, B. V. Self-medication among people living with hypertension: a review. **Family Practice**, v. 34, n. 2, p. cmw137, 24 jan. 2017.
- RIBEIRO, Í. J. S. *et al.* Prevalência e fatores associados à adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes com hipertensão arterial. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 29, n. 3, p. 250, 28 set. 2015.
- ROSSI, E. –344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 934–941, set. 2001.
- RR, W. *et al.* Genetics of hypertension: what we know and don't know. **Clinical and experimental hypertension. Part A, Theory and practice**, v. 12, n. 5, p. 865–876, 1990.
- SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.
- SHAHOUD, J. S.; AEDDULA, N. R. **Physiology, Arterial Pressure Regulation**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2019.

- SILVA, C. S. *et al.* Controle pressorico e adesao/vinculo em hipertensos usuarios da Atencao Primaria a Saude. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 3, p. 584–590, jun. 2013.
- SILVEIRA, E. A.; KAC, G.; BARBOSA, L. S. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 7, p. 1569–1577, jul. 2009.
- SIMONYTE, S. *et al.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. **BMC Medical Genetics** 2017 **18:1**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 13 set. 2017.
- SUN, J. *et al.* Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. **Blood pressure**, p. 1–6, 10 dez. 2015.
- TCHELOUGOU, D. *et al.* Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. **International Journal of Hypertension**, 2015.
- TCHKONIA, T.; KIRKLAND, J. L. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease. **JAMA**, v. 320, n. 13, p. 1319, 2 out. 2018.
- THETHI, T.; KAMIYAMA, M.; KOBORI, H. The Link Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Renal Injury in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 2, p. 160–169, 2 abr. 2012.
- TIRET, L. *et al.* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: The PEGASE study. **Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 37–44, 1998.
- TRIPKOVIĆ, K. *et al.* Predictors of self-medication in Serbian adult population: cross-sectional study. **International Journal of Clinical Pharmacy** 2018 **40:3**, v. 40, n. 3, p. 627–634, 30 mar. 2018.
- VAMSI, U. M. *et al.* Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 14, n. 3, p. 242–247, 29 set. 2013.
- VAURA, F. *et al.* Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. **Hypertension**, v. 77, p. 1119–1127, 2021.
- WARREN, H. R. *et al.* Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. **Nature Genetics** 2017 **49:3**, v. 49, n. 3, p. 403–415, 30 jan. 2017.

YANG, Y.-L. *et al.* Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. **Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS**, v. 16, n. 4, p. 975–81, 1 dez. 2015.

ZHANG, G. *et al.* Haplotype-based association of renin gene polymorphisms with essential hypertension in Han population of northern china. **JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 18, n. 4, 1 out. 2017.

**Perfis de risco a saúde cardiovascular de idosos: uma análise de classes latentes
envolvendo variáveis genéticas e controle pressórico**

**Risk profiles for cardiovascular health in the elderly: an analysis of latent classes
involving genetic variables and blood pressure control**

Ivna Vidal Freire, Rafael Pereira

RESUMO

O aspecto multicausal de doenças como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), justifica investigações dos fatores de risco biocomportamentais modificáveis e não modificáveis, como os polimorfismos genéticos do sistema renina angiotensina aldosterona, e os padrões de co-ocorrência desses, pois essas informações podem lançar luz sobre sua etiologia e terapêutica. Assim, este estudo objetiva identificar classes latentes de fatores de risco a saúde cardiovascular de idosos residentes em comunidade com base no agrupamento de características modificáveis e não modificáveis. Integraram este estudo 210 idosos residentes de zona urbana que participaram das três etapas de coleta (i.e., aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de sangue). Uma análise latente de classe (LCA) foi realizada para identificar classes de fatores de risco a saúde cardiovascular. Três classes foram identificadas (i.e., baixo, moderado e alto risco), na classe de alto risco foi evidenciada a presença de todas as categorias de exposição para as variáveis avaliadas, a exceção do consumo de sódio. Assim, indivíduos nesta classe tinham maiores probabilidades de possuir controle pressórico inadequado (1.00), fazer uso de fármaco anti-hipertensivo (0.72) e carregar os genótipos II (0.97), AG/AA (0.84), TT/TC (0.86) e TT/MT (0.98) dos genes ECA (INDEL), Renina (10607 G>A), CYP11B2 (C344T) e AGT (M235T), respectivamente.

Palavras-chave: Controle pressórico; risco latente; polimorfismos

Introdução

A etiologia multifatorial das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) justifica o fato de investigações dos fatores de risco biocomportamentais modificáveis e não modificáveis que as originam serem ferramentas de pesquisa promissoras. De fato, examinar os padrões de co-ocorrência de fatores de risco é importante, pois essas informações podem lançar luz sobre sua etiologia, por exemplo, se dois fatores de risco se agrupam mais do que os outros fatores, isso pode sugerir que eles podem ser influenciados por uma fonte comum (LEVENTHAL; HUH; DUNTON, 2014).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA) ($\geq 140 \times 90$ mmHg) (BARROSO *et al.*, 2021). Dessa forma, o controle pressórico é foco terapêutico tanto em indivíduos saudáveis quanto nos já diagnosticados hipertensos. Todavia, as taxas de controle da PA são reconhecidamente inadequadas, vis

to que, cerca de um bilhão de pessoas vivem com HAS não controlada em todo o mundo (WHO, 2011), mesmo entre aqueles em tratamento com anti-hipertensivo (CLEMENT, 2017;

GEBREMICHAEL; BERHE; ZEMICHAEL, 2019).

A maioria dos pacientes precisa de combinações de medicamentos para atingir o controle pressórico adequado, no entanto, poucos pacientes realmente alcançam essa meta (BARROSO *et al.*, 2021). Dessa forma, outras medidas terapêuticas, como as mudanças de hábitos de vida, precisam ser associadas ao tratamento medicamentoso (e.g., redução do consumo de sódio, combate ao sedentarismo). A associação entre a ingestão de sódio em excesso e um aumento do risco de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e mortalidade já é conhecida, dessa forma a diminuição do seu consumo tem potencial de impactar diretamente o controle pressórico (ABEGAZ *et al.*, 2018; BAZZANO *et al.*, 2013).

De fato, fatores de risco modificáveis, como a falta de atividade física tem relevância devido à sua capacidade de modular outros fatores como, por exemplo, a obesidade (PESCATELLO *et al.*, 2019). O comportamento sedentário, outrora considerado a mera ausência de atividade física, mas recentemente redefinido como um conjunto de comportamentos inativos, como o tempo diário dispendido sentado, pode ser um fator de risco independente para sobrepeso e obesidade, incidência de doenças crônicas e taxas de mortalidade (LEACH *et al.*, 2014; WILMOT *et al.*, 2012).

Entre os fatores não modificáveis, a genética é fator de risco determinante isolada ou conjuntamente, de diferentes DCV, entre elas a HAS que tem nas alterações do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), um dos seus principais mecanismos fisiopatológicos. Dessa forma, a investigação de polimorfismos de genes relacionados a este sistema, que tenham potencial para induzir desequilíbrios na homeostase hemodinâmica, também tem sido considerada nessas avaliações agrupadas de fatores de risco (HU *et al.*, 2014; PADMANABHAN; AMAN; DOMINICZAK, 2019).

Nesse contexto, a análise de classe latente (LCA) mostra-se um método útil para identificar subgrupos homogêneos dentro de uma população heterogênea no que diz respeito às manifestações de um conjunto de características categóricas (como os fatores de risco modificáveis e não modificáveis), podendo ser usado para identificar indicadores de risco a saúde e ajudar nas decisões relacionadas aos esforços de saúde preventiva.

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar classes latentes de fatores de risco a saúde cardiovascular de idosos residentes em comunidade com base no agrupamento de características modificáveis e não modificáveis.

Métodos

Todos os idosos residentes na comunidade (≥ 60 anos) de Aiquara, Bahia, Brasil, foram

convidados (visita domiciliar) a participar deste estudo. Na primeira etapa, um total de 259 pacientes foram entrevistados, respeitando-se a exclusão de indivíduos acamados e / ou com comprometimento cognitivo grave. Nas etapas seguintes, avaliação da saúde e coleta sanguínea, houve novas perdas resultando num número final de 210 idosos que serão aqui avaliados, tendo sido o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes, e todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética local de acordo com a Declaração de Helsinque.

Coleta dos dados

A coleta dos dados foi dividida em três momentos: aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de material biológico (sangue).

A partir dos questionários, foram utilizados registros de dados de características sociodemográficas e de saúde, incluindo sexo, idade, escolaridade (não escolarizado [analfabeto, apenas lê e/ou escreve o nome] e escolarizado), cor da pele (branca e não branca [preta, parda, amarela, indígena]), situação conjugal, renda e o uso de medicamentos anti-hipertensivos (a partir da identificação visual das caixas das medicações). O controle pressórico foi classificado em adequado (PAS <140 mmHg x PAD <90 mmHg) e inadequado e o consumo de sódio em normal (< 2.300 mg) e elevado segundo DASH (BAZZANO *et al.*, 2013).

Após o registro dos questionários durante as visitas domiciliares, os participantes foram agendados para comparecer ao Colégio Municipal de Aiquara, onde foram submetidos a coleta de sangue venoso (10 mL da fossa antecubital) para posterior análise genética.

Identificação dos polimorfismos

Primeiramente, alíquotas de sangue total foram submetidas à extração de DNA utilizando o kit QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN Inc.) de acordo com o procedimento fornecido pelo fabricante QIAGEN. O DNA extraído foi então submetido a Reações em Cadeia da Polimerase (PCR) para amplificação da sequência de interesse para cada um dos polimorfismos seguindo protocolos específicos (FROSSARD *et al.*, 1998; MONDRY *et al.*, 2005; ROSSI, 2001; TIRET *et al.*, 1998). Ademais, acrescentou-se um controle negativo, composto por todos os reagentes sem inclusão de DNA, para garantia de fidedignidade e controle de contaminação.

Tabela 1: Primers e enzimas dos genes SRAA utilizadas no processo de genotipagem

Polimorfismo	PRIMERS	ENZIMA
M235T	5'–CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT-3' 5'–CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'	Tth 111I
10607 G>A	5' - TGAGGTTCGAGTCGGCCCCC - 3' 5' -TGCCCAAACATGGCCACACA - 3'	Mbo I
I/D	5' –GATGTGGCCATCACATTTCGTCAGAT-3' 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT – 3'	
A1166C	5'–AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT- 3' 5' – GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG - 3'	Dde I
C344T	5' –CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC - 3' 5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCC C - 3'	Hae III

Após a amplificação, foi realizada a técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) para os genes AGT, REN, AT1R e CYP11B2, com protocolos e enzimas específicas para condições ideais de clivagem. Apenas o polimorfismo I/D da ECA e sua respectiva a análise comprobatória – a amplificação do alelo I que pode estar suprimida em um heterozigoto ID (SHANMUGAM; SELL; SAHA, 1993), e com a segunda amplificação com primers específicos de inserção, afasta-se a possibilidade de algum alelo I estar oculto.

Por fim, os fragmentos para a determinação dos genótipos foram separados por eletroforese em gel de agarose, visualizados em transiluminador UVP® e fotografado por Software de captura de imagem no programa L-Pix Image 1.21 (FOTODOCUMENTADOR L-PIX EX- LOCCUS).

Análise estatística

Uma análise latente de classe (LCA) foi realizada para identificar classes de fatores de risco a saúde cardiovascular, através da mensuração da probabilidade de respostas específicas da classe nas variáveis categóricas observadas (COLLINS, LANZA, 2010). Neste estudo, o constructo latente final risco a saúde cardiovascular foi caracterizado por sete variáveis observáveis dicotômicas (i.e., controle pressórico, uso de fármacos, consumo de sódio e quatro polimorfismos).

Os genótipos/alelos de cada um dos polimorfismos foram agrupados de acordo com o

maior ou menor risco para eventos cardiovasculares da seguinte forma, para o Angiotensinogênio (AGT) [M235T] (MM e TT/MT) (FAJAR *et al.*, 2019), para Renina [Mbo I 10607 G>A] (GG e AG/AA) (ZHANG *et al.*, 2017), INDEL da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) (II e ID/DD) (FREIRE *et al.*, 2018), receptor tipo 1 da angiotensina (AT1R) (AA e AC/CC0 (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007) e Aldosterona sintase (CYP11B2) [C344T] (CC e TT/TC) (MUNSHI *et al.*, 2010).

Para selecionar o número de classes que melhor se ajustam aos dados, inicialmente traçou-se um modelo de duas classes, aumentamos sucessivamente o número de classes em um, até um modelo de 4 classes, para compreender as probabilidades incondicionais, ou prevalência de classes latentes, e as probabilidades condicionais para os modelos. A prevalência de classes representa o número estimado de indivíduos em cada classe latente e as probabilidades condicionais caracterizam a probabilidade de resposta a cada variável (ou indicador) observada.

A escolha do modelo de classes latentes considerou o *Akaike Information Criterion (AIC)* e o *Bayesian Information Criterion (BIC)* para determinar o número ideal de classes significativas (COLLINS; LANZA, 2010) e o G^2 , o valor de log-verossimilhança (LLIK) e a entropia do modelo estimado foram calculados para selecionar o modelo de melhor ajuste. Portanto, os menores valores de G^2 , AIC e BIC e o maior valor de LLIK e entropia indicam o modelo de melhor ajuste (CHAN, SHEK, 2018). Assim, o modelo que apresentou o melhor conjunto de índices de ajustamento foi o escolhido para seguimento da análise.

Todos os procedimentos foram realizados usando o pacote estatístico STATA® (StataCorp LP, Versão 15.0) e o Mplus® (versão 8.0).

Resultados

Foram avaliados 210 idosos (126 mulheres [60.0%] e 84 homens [40.0%]) com média de idade de 73 anos (± 7.6). Entre os participantes avaliados prevaleceram os sem companheiro (51.9%), de cor da pele não branca (88.6%), não escolarizados (53.4%) e com renda de no máximo um salário-mínimo (81.8%) (Tabela 2). Com relação aos aspectos gerais da saúde e hábitos de vida, a prevalência da HAS foi de 68.1% e do comportamento sedentário de 81.9%.

Tabela 2. Caracterização da população de idosos avaliada. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	84 (40.0)

Feminino	126 (60.0)
Situação Conjugal	
Com companheiro	101 (48.1)
Sem companheiro	109 (51.9)
Cor da pele	
Branca	24 (11.4)
Não branca	186 (88.7)
Escolaridade	
Escolarizado	100 (47.1)
Não escolarizado	110 (52.4)
Renda	
≤ 1 salário-mínimo	159 (82.8)
> salário-mínimo	33 (17.2)

Outro fator avaliado foram os polimorfismos genéticos dos genes do SRAA onde prevaleceram os genótipos DD/ID (80,9%), AG/AA (68,1%), TT/TC (90,1%), AA (76,1%) e TT/MT (76,9%), respectivamente para os polimorfismos da ECA, Renina, aldosterona sintetase, Receptor tipo 1 da Angiotensina II e Angiotensinogênio, descritos na tabela 3 a seguir:

Tabela 3. Genótipos dos polimorfismos do SRAA dos idosos avaliados. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

	n (%)
AGT (M235T)	
MM	48 (23.1)
TT/MT	160 (76.9)
RENINA (Mbo I 10607 G>A)	
GG	65 (31.9)
AG/AA	139 (68.1)
ECA (INDEL)	
ID/DD	169 (80.9)
II	40 (19.1)
AT1R	
AA	150 (76.1)

AC/CC	47 (23.9)
CYP11B2 (C344T)	
CC	20 (9.9)
TT/TC	182 (90.1)

No intuito verificar os diferentes perfis de risco à saúde cardiovascular, foram traçados 3 modelos de classes latentes com duas, três e quatro classes. Os índices de ajustamento estão expostos da tabela a seguir, evidenciando o melhor conjunto de índices ajustados para o modelo de três classes (Tabela 4).

Tabela 4. Índices de ajustamento para os modelos de classes latentes (n=210). Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

Número de classes	LLIK	BIC	AIC	G2	Entropy
2	-784.25	1691.38	1614.50	41.26	0.86
3	- 790.782	1661.69	1617.56	93.834	0.92
4	- 777.93	1721.48	1611.86	68.14	0.90

AIC -Akaike Information Criterion; BIC- Bayesian Information Criterion (BIC); G²- likelihood ratio test statistic; LLIK- log-likelihood;

A probabilidade de associação em cada classe latente é mostrada na primeira linha da Tabela 5, bem como quais indicadores compuseram as mesmas. Essas probabilidades formam a base para interpretar e rotular as classes latentes em baixo risco a SCV (I), risco intermediário a SCV (II) e risco elevado a SCV (III).

Tabela 5. Análise de classes latentes de risco a saúde cardiovascular (SCV) entre idosos: prevalência das classes e probabilidades de resposta ao item nas três classes. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

	Baixo risco a SCV (I)	Risco Moderado a SCV (II)	Alto risco a SCV (III)
Prevalência das classes	7,2%	81,8%	11,0%

INDICADORES

Controle Pressórico

Adequado	0.94	0.55	0
Inadequado	0.06	0.45	1.00
Uso de Fármacos Anti-hipertensivos			
Não	0.89	0.38	0.28
Sim	0.11	0.62	0.72
Consumo de sódio			
Adequado	1.00	0.74	0.91
Inadequado	0	0.26	0.09
ECA (INDEL)			
ID/DD	0.82	0.89	0.03
II	0.18	0.11	0.97
RENINA (10607 G>A)			
GG	0.71	0.31	0.16
AG/AA	0.29	0.69	0.84
CYP11B2 (C344T)			
CC	0.31	0.07	0.14
TT/TC	0.69	0.93	0.86
AGT (M235T)			
MM	1.00	0.19	0.02
TT/MT	0	0.81	0.98

A classe latente III (alto risco para SCV) foi caracterizada pela presença de todas as categorias de exposição para as variáveis avaliadas, a exceção do consumo de sódio. Assim, indivíduos nesta classe tinham maiores probabilidades de possuir controle pressórico inadequado (1.00), fazer uso de fármaco anti-hipertensivo (0.72) e carregar os genótipos II (0.97), AG/AA (0.84), TT/TC (0.86) e TT/MT (0.98) dos genes ECA (INDEL), Renina (10607 G>A), CYP11B2 (C344T) e AGT (M235T), respectivamente. As características das demais classes podem ser visualizadas na tabela 3.

Discussão

Esse estudo evidenciou três classes latentes de risco a saúde cardiovascular (leve, moderado e elevado) de idosos residentes em comunidade.

Os três perfis de condições para fatores de risco a saúde cardiovascular sugerem a necessidade de tratar padrões comuns simultaneamente, melhorando assim a eficiência e proporcionando intervenções economicamente mais eficientes. O agrupamento de vários fatores de risco cardiovascular no mesmo indivíduo é muito frequente e está associado a um risco aumentado de desenvolver DCV (WANG *et al.*, 2016). No entanto, o impacto de combinações específicas de fatores de risco na morbidade e mortalidade cardiovascular é algo que ainda não foi suficientemente explorado, visto que há um grande número de possibilidades de combinações de fatores de risco e um número também grande de possibilidades de modelos de análise destas combinações (e.g., modelo multivariados). Não obstante, estima-se que mais de 70% dos casos de doenças cardiovasculares podem ser atribuídos a um pequeno grupo de fatores de risco modificáveis (YUSUF *et al.*, 2020).

No tocante ao modelo de análise, optamos pela identificação de classes latentes a partir de variáveis reconhecidamente associadas a risco cardiovascular. A análise de classe latente (LCA) mostra-se particularmente útil para a área de saúde coletiva, visto que viabiliza a identificação subgrupos homogêneos dentro de uma população heterogênea no que diz respeito às manifestações de um conjunto de características categóricas. Este modelo é robusto e guarda estreita relação com modelos multivariados como os modelos de regressão multivariada, no entanto, no método de LCA, não há a definição de um desfecho clínico (variável dependente) com o qual outras variáveis são relacionadas (variáveis independentes) (COLLINS; LANZA, 2010; PORCU; GIAMBONA, 2017). Desta forma, aplicando um modelo Bayesiano para estimativa de probabilidades, é possível inferir a probabilidade de um indivíduo pertencente a determinada classe latente apresentar cada um dos fatores de risco incluídos na análise. Há uma maior liberdade nas possibilidades de interação entre as variáveis incluídas na análise e um resultado que viabiliza a identificação de padrões dentro de uma população heterogênea (KONGSTED; NIELSEN, 2017). Em nosso estudo optamos por incluir variáveis com grande potencial de interações e, apesar de não haver a determinação de uma variável dependente (i.e., desfecho), a variável controle pressórico foi observada como um lastro, visto que todas as demais variáveis, direta ou indiretamente, se associam a esta, além de ser este um relevante desfecho clínico.

Neste contexto, o *Global Burden of Disease Study*, organizado pela Organização Mundial da Saúde, tem apontado desde 2003 a HAS como o mais importante fator de risco global para morbidade e mortalidade (FOROUZANFAR *et al.*, 2017; HABIB; SAHA, 2010). Com base nos riscos identificados pelo *Prospective Studies Collaboration* (LEWINGTON *et al.*, 2002), o risco atribuível para PA igual ou $> 140/90$ mmHg foi estimado em 49% para DCV.

Apesar de diversas recomendações (i.e., guidelines) existentes, o controle da PA (<140/90 mmHg) em pacientes hipertensos tratados é inferior a 40% (BANEGAS *et al.*, 2011). A falta de controle continua sendo uma questão importante porque uma redução nos eventos cardiovasculares parece ter pouca probabilidade de ser alcançada sem uma redução na PA (LAW; MORRIS; WALD, 2009). Nesse sentido, não somente as medidas farmacológicas devem ser empregadas para alcance das metas de controle da PA, mas também mudanças comportamentais (e.g., redução de sódio, redução do tempo sentado).

A estreita relação entre HAS e ingestão de sódio na dieta é amplamente reconhecida e apoiada por vários estudos (MOZAFFARIAN *et al.*, 2014; ROSE *et al.*, 1988; WANG *et al.*, 2020). A redução do sódio na dieta não apenas diminui a PA e a incidência de HAS, mas também está associada à redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares (GRILLO *et al.*, 2019). O aumento do consumo de sal pode provocar retenção hídrica, levando a uma condição de maior volume no sistema circulatório, com conseqüentes alterações na homeostase do SRAA e da PA.

Atualmente, mais de 314 variantes genéticas são conhecidas por afetar os níveis de PA e podem ter um efeito cumulativo de até 10 mm Hg de nível de PAS mais alto por volta dos 50 anos (PAZOKI *et al.*, 2018; WARREN *et al.*, 2017). Dentre as variantes genéticas associadas ao controle pressórico, os polimorfismos de genes que codificam proteínas que fazem parte do SRAA têm fortes conexões com a HAS essencial e o tratamento anti-hipertensivo (SIMONYTE *et al.*, 2017).

Inicialmente, o angiotensinogênio (AGT) (i.e., iniciador da cascata do RAAS), tem diferentes variantes genótípicas ligadas ao aumento do nível de AGT plasmático e, conseqüentemente, a suscetibilidade à HAS. Uma dessas variantes (i.e., M235T), pode causar um desequilíbrio de ligação no promotor do gene, o que afeta interações de pelo menos um fator de transcrição impactando a sua velocidade basal. Dessa forma, o alelo T é mais frequente em pacientes hipertensos (SHAMAA *et al.*, 2015), o que pode ser justificado pelo fato de indivíduos que carregam o genótipo TT expressam três vezes mais AGT plasmático quando comparados aos que carregam o genótipo MM (OO *et al.*, 2018).

Exercendo ação direta sobre o angiotensinogênio, a Renina, tem em indivíduos que carregam o alelo A (AA + GA) da variante MboI um risco até 3,8 vezes maior de HAS principalmente em indivíduos de idade mais avançada (AHMAD *et al.*, 2005; VAMSI *et al.*, 2013). As diferenças entre os genótipos GG, GA e AA pode estar diretamente ligadas ao desequilíbrio de ligação com variantes genéticas do gene da Renina (ou de um gene próximo que está em desequilíbrio de ligação (ZHANG *et al.*, 2017). Sob a ação da renina, o AGT, é

convertido em Angiotensina I (Ang-I) que é submetida a ação da ECA.

Múltiplos polimorfismos foram detectados para o gene da ECA, sendo o mais comumente relacionado ao controle pressórico o polimorfismo inserção/deleção (I / D). A presença do alelo D está associada a altas concentrações plasmáticas de ECA (TSANTES *et al.*, 2013), levando a um aumento da resistência vascular periférica, perda de elasticidade arterial e PA elevada (BORAH *et al.*, 2012). Embora a maioria dos estudos tenha observado a associação entre o alelo D e HAS, especialmente envolvendo indivíduos jovens e de meia-idade, alguns estudos não confirmaram essa associação, principalmente em populações idosas e considerando fatores biocomportamentais, mostram associações contrárias, sendo o genótipo II relacionado a HAS em idosos (FREIRE *et al.*, 2018; OSCANOVA *et al.*, 2020).

Por fim, o gene CYP11B2, tem nas alterações desencadeadas pelo polimorfismo C344T, a elevação do risco para vários distúrbios cardiovasculares, como HAS (FREEL *et al.*, 2007; GHAFAR, 2020). A presença do alelo C pode ter 4 vezes mais afinidade ao sítio de ligação do SF-1 e alterar a sua taxa de transcrição (BRAND *et al.*, 1998; WHITE; HAUTANEN; KUPARI, 1999; WHITE; SLUTSKER, 1995), levando ao aumento na síntese desse componente pode causar um estágio patológico de HAS (CAREY, 2008).

Já foi atestado que o risco para o desenvolvimento de DVC aumenta a medida que fatores de risco adjacente passam a se acumular (PALAZÓN-BRU *et al.*, 2020). Todavia, as avaliações conjuntas de diferentes polimorfismos e a sua relação com fatores biocomportamentais ainda é escassa na literatura científica, ou mesmo restrita a grupos de indivíduos jovens e/ou saudáveis.

Dessa forma, estudos como o aqui proposto, apesar o número reduzido de observações e da transversalidade, tem potencial para identificar subgrupos com maior probabilidade de risco cardiovascular, o que pode direcionar ações de triagem e prevenção/terapêutica de doenças cardiovasculares (e.g., HAS) e suas repercussões na população.

REFERENCIAS

ABEGAZ, T. M. *et al.* Magnitude and determinants of uncontrolled blood pressure among hypertensive patients in Ethiopia: hospital-based observational study. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 16, n. 2, 30 jun. 2018.

AHMAD, U. *et al.* Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. **Hypertension Research**, v. 28, n. 4, p. 339–344, abr. 2005.

- BANEGAS, J. R. *et al.* Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. **European Heart Journal**, v. 32, n. 17, p. 2143–2152, 1 set. 2011.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BAZZANO, L. A. *et al.* Dietary approaches to prevent hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 694–702, dez. 2013.
- BORAH, P. K. *et al.* Hypertension subtypes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in Indian population. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 60, p. 11, 15–7, jun. 2012.
- BRAND, E. *et al.* Structural Analysis and Evaluation of the Aldosterone Synthase Gene in Hypertension. **Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 198–204, ago. 1998.
- CAREY, R. M. Pathophysiology of Primary Hypertension. In: **Microcirculation**. Charlottesville: Elsevier Inc., 2008. p. 794–895.
- CLEMENT, D. L. Poor blood pressure control: What can we do? **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 7, p. 1368–1370, 1 jul. 2017.
- COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences. **Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences**, p. 1–295, 20 jan. 2010.
- FAJAR, J. K. *et al.* The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. **Gene Reports**, v. 16, p. 100421, 1 set. 2019.
- FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 2, p. 165–182, 10 jan. 2017.
- FREEL, E. M. *et al.* Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study. **Clinical Endocrinology**, v. 67, n. 6, p. 832–838, dez. 2007.
- FREIRE, I. V. *et al.* Daily sodium intake influences the relationship between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension in older adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 541–550, mar. 2018.

- FROSSARD, P. M. *et al.* An MboI Two-Allele Polymorphism May Implicate the Human Renin Gene in Primary Hypertension. **Hypertension Research**, v. 21, n. 3, p. 221–225, set. 1998.
- GEBREMICHAEL, G. B.; BERHE, K. K.; ZEMICHAEL, T. M. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients in Ayder comprehensive specialized hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. **BMC Cardiovascular Disorders** 2019 **19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 22 maio 2019.
- GHAFFAR, M. T. A. Aldosterone Synthase Gene (CYP11B2) Polymorphisms and Enhanced Cardiovascular Risk. In: **The Recent Topics in Genetic Polymorphisms**. [s.l.] IntechOpen, 2020.
- GRILLO, A. *et al.* Sodium Intake and Hypertension. **Nutrients**, v. 11, n. 9, 1 set. 2019.
- HABIB, S. H.; SAHA, S. Burden of non-communicable disease: Global overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 4, n. 1, p. 41–47, jan. 2010.
- HU, D. C. *et al.* Interaction of six candidate genes in essential hypertension. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 4, p. 8385–8395, 2014.
- KONGSTED, A.; NIELSEN, A. M. Latent Class Analysis in health research. **Journal of Physiotherapy**, v. 63, n. 1, p. 55–58, jan. 2017.
- LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, n. may19 1, p. b1665–b1665, 19 maio 2009.
- LEACH, H. J. *et al.* The Influence of Sitting Time and Physical Activity on Health Outcomes in Public Housing Residents. **Ethnicity & disease**, v. 24, n. 3, p. 370, 2014.
- LEWINGTON, S. *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–13, 14 dez. 2002.
- LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, dez. 2007.
- MONDRY, A. *et al.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC nephrology**, v. 6, n. 1, p. 1, jan. 2005.
- MOZAFFARIAN, D. *et al.* Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 624–634, 14 ago. 2014.

- MUNSHI, A. *et al.* Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 296, n. 1–2, p. 34–38, 15 set. 2010.
- OO, K. S. *et al.* Association Between Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Plasma Angiotensinogen Level in Essential Hypertension. **EC CARDIOLOGY**, v. 5, n. 3, 2018.
- OSCANOA, T. J. *et al.* Lack of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) genotype and essential hypertension in Peruvian older people. **Arterial Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 115–119, 29 set. 2020.
- PADMANABHAN, S.; AMAN, A.; DOMINICZAK, A. F. Genetic Basis of Blood Pressure and Hypertension. In: **Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension**. [s.l.] CRC Press, 2019. p. 51–65.
- PALAZÓN-BRU, A. *et al.* Clusters of Cardiovascular Risk Factors and Their Impact on the 20-Year Cardiovascular Risk in a General Population. **Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 35, n. 2, p. 210–216, 1 mar. 2020.
- PAZOKI, R. *et al.* Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors. **Circulation**, v. 137, n. 7, p. 653–661, 13 fev. 2018.
- PESCATELLO, L. S. *et al.* Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1314–1323, jun. 2019.
- PORCU, M.; GIAMBONA, F. Introduction to Latent Class Analysis With Applications. **The Journal of Early Adolescence**, v. 37, n. 1, p. 129–158, 27 jan. 2017.
- ROSE, G. *et al.* Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. **BMJ : British Medical Journal**, v. 297, n. 6644, p. 319, 1988.
- ROSSI, E. -344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 934–941, set. 2001.
- SHAMAA, M. M. *et al.* Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. **The Egyptian Heart Journal**, v. 67, n. 1, p. 1–5, 1 mar. 2015.
- SHANMUGAM, V.; SELL, K. W.; SAHA, B. K. Mistyping ACE heterozygotes. **Genome Research**, v. 3, n. 2, p. 120–121, 1993.
- SIMONYTE, S. *et al.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. **BMC Medical Genetics 2017 18:1**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 13 set. 2017.

- TIRET, L. *et al.* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: The PEGASE study. **Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 37–44, 1998.
- TSANTES, A. E. *et al.* Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and its expression on clinical outcome in acute respiratory distress syndrome. **Minerva anesthesiologica**, v. 79, n. 8, p. 861–70, ago. 2013.
- VAMSI, U. M. *et al.* Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 14, n. 3, p. 242–247, 29 set. 2013.
- WANG, X. *et al.* A comparison of the prevalence and clustering of major cardiovascular risk factors in the Netherlands and China. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 16, p. 1766–1773, 27 nov. 2016.
- WANG, Y.-J. *et al.* Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. **Nutrients 2020, Vol. 12, Page 2934**, v. 12, n. 10, p. 2934, 25 set. 2020.
- WARREN, H. R. *et al.* Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. **Nature Genetics 2017 49:3**, v. 49, n. 3, p. 403–415, 30 jan. 2017.
- WHITE, P. C.; HAUTANEN, A.; KUPARI, M. Aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphisms and cardiovascular function. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 69, n. 1–6, p. 409–412, abr. 1999.
- WHITE, P. C.; SLUTSKER, L. Haplotype analysis of CYP11B2. **Endocrine research**, v. 21, n. 1–2, p. 437–42, 1995.
- WHO, W. H. O. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva: World Health Organization, 2011.
- WILMOT, E. G. *et al.* Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 55, n. 11, p. 2895–2905, 14 nov. 2012.
- YUSUF, S. *et al.* Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10226, p. 795–808, 7 mar. 2020.
- ZHANG, G. *et al.* Haplotype-based association of renin gene polymorphisms with essential hypertension in Han population of northern china. **JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 18, n. 4, 1 out. 2017.

Polimorfismo de genes do SRAA e controle pressórico em idosos hipertensos: Uma abordagem Bayesiana

RAAS gene polymorphism and blood pressure control in hypertensive elderly people: A Bayesian approach

Ivna Vidal Freire, Rafael Pereira

RESUMO

Este estudo objetivou comparar a pressão arterial entre idosos hipertensos que carregam diferentes polimorfismos de genes relacionados ao SRAA. Para comparação dos valores de PAS e PAD os idosos foram agrupados de acordo com os genótipos dos genes aqui estudados, em seguida, reagrupamentos foram realizados de acordo com o genótipo ou alelo indicativo de risco para HAS. Do total de 210 idosos, 114 eram hipertensos (73.2±7.7 anos), o que corresponde a uma prevalência de 68.1% na população estudada. Em relação ao gene rs2368564 (REN) demonstrou maior média da PAS no agrupamento dos genótipos AG+AA em relação ao genótipo GG (-8.74 [-17.14 a -0.34]; $p < 0.05$), enquanto a média da PAD se confirmou estatisticamente maior entre os idosos que carregam o genótipo II do gene rs4646994 (ECA) quando comparado ao agrupamento dos genótipos ID+DD (7.61 [2.00 a 13.21]; $p < 0.05$). Observou-se diferença também entre os agrupamentos AA e AC+CC do gene rs5186 (ATR1) na comparação da PAD, sendo a maior média observada no agrupamento que carrega o alelo C (i.e., AC+CC) (-5.75 [-10.89 a -0.61]; $p < 0.05$).

Palavras-chave: controle pressórico; polimorfismos genéticos; envelhecimento

Introdução

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) definida como níveis pressóricos elevados (≥ 140 e/ou 90 mmHg) e sustentados (BARROSO *et al.*, 2021), é condição clínica complexa, que onera e impacta negativamente o sistema de saúde, por sua alta prevalência e baixas taxas de controle (CHOW; GUPTA, 2019). Dados de 2015 mostram que, globalmente, um em cada quatro homens e uma em cada cinco mulheres apresentavam pressão elevada, o que representava 22% da população adulta (18 anos ou mais). Todavia, discrepâncias são notadas quando se considera a renda da população, sendo que, em países de baixa renda a taxa é de 28%, enquanto em países de alta renda é de 18% (WHO, 2019).

Embora haja evidências mostrando que a redução da PA pode impactar substancialmente a morbimortalidade cardiovascular, (ETTEHAD *et al.*, 2016; XIE *et al.*, 2016) a carga global da HAS segue aumentando (FOROUZANFAR *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2017a). Para alcançar uma redução nesta carga, os sistemas de saúde devem garantir que o tratamento e as taxas de controle sejam alcançados. Por esse motivo, o status de PA controlada está sendo promovido como uma medida de cobertura universal de saúde, especialmente no contexto das DCNT

(CHOW; GUPTA, 2019).

As dificuldades relacionadas ao controle pressórico nos pacientes hipertensos podem ser atribuídas a origem multifatorial da doença. Entre esses fatores pode-se citar, além das características de saúde e comportamentais, a susceptibilidade genética, especialmente os polimorfismos diretamente ligados ao Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (PADMANABHAN; CAULFIELD, 2015). Este sistema em cascata é um dos principais reguladores da homeostase hemodinâmica, e qualquer desequilíbrio em seus componentes podem levar a elevação dos níveis pressóricos (SAXENA; ALI; SAXENA, 2018).

Entre os polimorfismos de genes do SRAA reportados na literatura como associados a maior risco de HAS estão os do Angiotensinogênio, o AGT M235T (rs699) (FAJAR *et al.*, 2019); da Renina, a Ren Mbo I (rs2368564) (FROSSARD *et al.*, 1999); do Receptor Tipo 1 da Angiotensina II, o AT1R A1166C (rs5186) (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007); da Aldosterona sintetase, o CYP11B2 C344T (rs1799998) (FREITAS *et al.*, 2007b); e da Enzima conversora de Angiotensina, ECA I/D (rs 4646994) (RIGAT *et al.*, 1990). Todavia, a maioria dos estudos avaliam populações jovens, sendo reduzida a investigação em populações idosas.

Desta forma, o presente estudo objetivou comparar a PA entre idosos hipertensos que carregam diferentes polimorfismos de genes relacionados ao SRAA. Além da estatística frequentista, foi aplicada inferência Bayesiana visando a análise da probabilidade posterior a partir dos dados deste estudo.

Métodos

Estudo epidemiológico, de corte transversal, no qual a totalidade dos idosos da cidade de Aiquara foram convidados a participar. Completaram as três etapas do estudo 210 idosos, que serão a população aqui avaliada.

Coleta dos dados

Os dados foram obtidos em três momentos: aplicação dos questionários, testes clínicos e coleta de material biológico (sangue e urina).

Na primeira etapa, uma equipe treinada aplicou o formulário de coleta de dados nas residências do idosos. Neste estavam contidas questões relacionadas aos aspectos sociodemográficos e de saúde. Posteriormente, foram agendados para comparecer ao Colégio Municipal da cidade para realização da avaliação clínica e, na terceira etapa, para coleta de material biológico, alíquotas de 5ml de sangue periférico em tubos *vacutainers* com EDTA, para posterior extração do DNA.

Identificação dos polimorfismos

As amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Genética Humana da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, *campus* Jequié, para extração de DNA e análise dos polimorfismos dos genes do SRAA utilizando o QIAGEN QIAamp® DNA Mini Kit.

O DNA extraído de cada indivíduo foi submetido a protocolos específicos na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para amplificação da sequência de interesse para cada um dos polimorfismos, com a padronização de todos os reagentes conforme previamente estabelecido (FROSSARD *et al.*, 1998; MONDRY *et al.*, 2005; ROSSI, 2001; TIRET *et al.*, 1998) e conforme descrito na tabela 1. Ademais, acrescentou-se um controle negativo, composto por todos os reagentes sem inclusão de DNA, para garantia de fidedignidade e controle de contaminação.

Apenas para a determinação do polimorfismo I\|D da ECA e sua respectiva a análise comprobatória – a amplificação do alelo I pode ser suprimida em um heterozigoto ID, e ser incorretamente definido como DD (SHANMUGAM; SELL; SAHA, 1993), sendo necessária segunda amplificação com primers específicos de inserção, para afastar a possibilidade de algum alelo I estar oculto-, o produto amplificado da PCR de cada protocolo, passou por processo de clivagem por enzimas específicas para cada gene.

Tabela 1. Descrição dos polimorfismos, primers e enzimas utilizados. Aiquara, Bahia, Brasil, 2017

Gene	Polimorfismo	Primers	Enzima
AGT	M235T	5'–CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT-3' 5'–CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'	Tth 111I
REN	10607 G>A	5' - TGAGGTTTCGAGTCGGCCCC - 3' 5' -TGCCCAAACATGGCCACACA - 3'	Mbo I
ECA	I/D	5' –GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' 5' – CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT – 3'	-----
ECA I*	Inserção	5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3' 5'- TCGCCAGCCCTCCCATGCCATAA 3'	-----
AT1R	A1166C	5'–AAT GCT TGT AGC CAA AGT CAC CT- 3' 5' – GGC TTT GCT TTG TCT TGT TG - 3'	Dde I
CYP11B2	C-344T	5' –CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC - 3' 5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCC C - 3'	Hae III

Após a amplificação, os genes AGT, REN, AT1R e CYP11B2 passaram pela técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), com protocolos e enzimas específicas para condições ideais de clivagem. A determinação dos genótipos foi obtida por eletroforese em gel de agarose, visualizados em transiluminador UVP® e fotografado por Software de captura de imagem no programa L-Pix Image 1.21 (FOTODOCUMENTADOR L-PIX EX-LOCCUS).

Análise estatística

Para comparação dos valores de PAS e PAD os idosos foram agrupados de acordo com os genótipos dos genes aqui estudados, em seguida, reagrupamentos foram realizados de acordo com o genótipo ou alelo indicativo de risco para HAS. Neste contexto, os idosos foram agrupados de acordo com o gene rs699 (AGT) em MM ou MT+TT (FAJAR *et al.*, 2019), o gene rs2368564 (REN) em GG ou AG+AA (FROSSARD *et al.*, 1998), o gene rs4646994 (ECA) em II ou ID+DD (FREIRE *et al.*, 2018), o gene rs5186 (ATR1) em AA ou AC+CC (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007) e o gene rs1799998 (CYP11B2) em CC ou TC+TT (MUNSHI *et al.*, 2010).

A partir dos resultados das comparações da PAS e PAD entre os agrupamentos citados, criamos um score de risco genético para HAS foi criado a partir dos genótipos que apresentaram valor de $p \leq 0.1$ nas comparações da PA. Aos genótipos ou agrupamento de genótipos que apresentou maiores valores de PA foi atribuído o valor 1 e aos que apresentaram menores valores de PA, o valor 0. Sendo assim, 4 genótipos atenderam ao critério estabelecido rs2368564 (REN), rs4646994 (ECA), rs5186 (ATR1) e rs1799998 (CYP11B2), de modo que a variável risco genético variou entre 0 e 4. Para fins de comparação a variável risco genético foi dicotomizada em idosos com risco genético 0-2 genes e idosos com risco genético 3-4 genes.

Os dados de PAS e PAD foram apresentados de forma descritiva com média±desvio padrão. Para as comparações foram apresentadas com as diferenças entre as médias dos idosos agrupados de acordo com cada genótipo. Todas as comparações foram realizadas com modelo linear misto tendo os genótipos como fatores fixos e o consumo diário estimado de sódio (categorizado de acordo com o consumo diário recomendado <2.3 g/d) e o uso de fármacos anti-hipertensivos (vasodilatadores diretos, antagonistas alfa 1 adrenérgicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor ATR1, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio) como fatores randômicos. As análises foram realizadas usando o software SPSS v.21.0 e o nível de significância estabelecido em $p \leq$

0.05.

Para verificar os resultados qualitativos e a probabilidade de replicar os mesmos resultados (ou seja, a magnitude da evidência), aplicamos as análises de teste de hipótese do Fator de Bayes. As probabilidades posteriores foram corrigidas para testes múltiplos fixando em 0.5 a probabilidade anterior de que a hipótese nula se mantém em todas as comparações (WESTFALL; JOHNSON; UTTS, 1997). Os resultados referentes foram classificados em anedóticos ($BF_{10} = 1$ a 3), moderado (3 a 10), forte (10 a 30), muito forte (30 a 100) e extremo (> 100) favorecendo a hipótese alternativa; ou anedótico ($BF_{10} = 1$ a 0.33), moderado (0.33 a 0.1), forte (0.1 a 0.03), muito forte (0.03 a 0.01) e extremo (< 0.01) favorecendo a hipótese nula (classificação de Lee e Wagenmakers) (JEFFREYS, 1998; LEE; WAGENMAKERS, 2014; QUINTANA; WILLIAMS, 2018). A análise Bayesiana foi realizada com o software JAMOVI®.

Resultados

Do total de 210 idosos, 114 eram hipertensos (73.2 ± 7.7 anos), o que corresponde a uma prevalência de 68.1% na população estudada. A tabela 2 apresenta uma descrição da amostra estudada.

Tabela 2. Descrição das características da amostra. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

Variável		Frequência
Sexo	Masculino	43 (37.7%)
	Feminino	71 (62.3%)
Raça	Branco	11 (9.6%)
	Pardos	66 (57.9%)
	Negros	35 (30.7%)
	Indígenas	2 (1.8%)
Escolaridade	Não escolarizado	60 (52.6%)
	Escolarizado	54 (47.4%)
Renda	≤ um salário	89 (85.6%)
	> um salário	15 (14.4%)
Uso de Beta-bloq	Sim	23 (20.2%)
	Não	91 (79.8%)
Uso de IECA	Sim	13 (11.4%)
	Não	101 (88.6%)

Uso de bloqueadores do receptor ATR1	Sim	42 (36.8%)
	Não	72 (63.2%)
Diuréticos Tiazidicos	Sim	27 (23.7%)
	Não	87 (76.3%)
Diuréticos de Alça	Sim	9 (7.9%)
	Não	105 (92.1%)
Diuréticos Poupadores de K⁺	Sim	9 (7.9%)
	Não	105 (92.1%)
Consumo estimado diário de Sódio	Sim	25 (22.3%)
	Não	87 (77.7%)

A comparação da PAS e PAD entre os idosos que carregam os diferentes genótipos para os genes aqui estudados indicou diferença significativa apenas para as medidas da PAD entre os idosos que carregam o genótipo II e os idosos ID (9.4 [2.3 a 16.5] mmHg; $p < 0.05$) do gene rs4646994 (ECA), enquanto As comparações da PAD entre os idosos que carregam o genótipo II e os idosos DD (6.8 [-0.7 a 14.2]) do mesmo gene apresentou valor de $p < 0.1$. Da mesma forma, as comparações da PAS entre os idosos que carregam o genótipo AA e os idosos GG (13.4 [-0.6 a 27.3]) do gene rs2368564 (REN) e da PAD entre os idosos AA e CC (-16.2 [-32.8 a 0.3]) do gene rs5186 (ATR1) apresentaram valor de $p < 0.1$. A tabela 3 apresenta os resultados das comparações entre genótipos.

Tabela 3. Média±desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com o genótipo de genes relacionados ao SRAA. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

	Genótipo rs699 (AGT)			Média da diferença (IC 95%)		
	MM (n=24)	MT (n=44)	TT (n=43)	MM menos MT	MM menos TT	MT menos TT
PAS	149.7 (22.0)	147.6 (23.0)	150.0 (22.2)	2.1 (-10.9 a 15.2)	-0.2 (-13.5 a 13.0)	-2.4 (-13.5 a 8.7)
PAD	87.6 (13.0)	85.3 (13.8)	88.7 (13.2)	2.3 (-5.2 a 9.7)	2.3 (-5.2 a 9.7)	-3.4 (-9.7 a 2.9)
	rs2368564 (REN)					
	AA (n=21)	AG (n=55)	GG (n=35)	AA menos AG	AA menos GG	AG menos GG
PAS	157.3 (21.6)	150.3 (23.4)	144.0 (21.7)	7.0 (-5.9 a 19.9)	13.4 (-0.6 a 27.3) [§]	6.4 (-4.5 a 17.3)
PAD	89.6 (12.8)	88.1 (14.4)	85.3 (12.9)	1.5 (-6.0 a 9.0)	4.3 (-3.8 a 12.4)	2.7 (-3.6 a 9.1)

rs4646994 (ECA)						
	II (n=23)	ID (n=51)	DD (n=37)	II menos ID	II menos DD	ID menos DD
PAS	155.6 (21.8)	148.1 (15.6)	146.5 (17.5)	7.5 (-5.3 a 20.3)	9.1 (-4.4 a 22.6)	1.6 (-9.6 a 12.7)
PAD	93.7 (12.2)	84.3 (9.10)	86.9 (9.9)	9.4 (2.3 a 16.5)*	6.8 (-0.7 a 14.2) [§]	-2.7 (-8.8 a 3.5)
rs5186 (ATR1)						
	AA (n=77)	AC (n=25)	CC (n=3)	AA menos AC	AA menos CC	AC menos CC
PAS	146.2 (21.1)	152.9 (21.7)	158.7 (20.6)	-6.6 (-18.4 a 5.1)	-12.4 (-42.0 a 17.1)	-5.8 (-36.6 a 25.0)
PAD	84.4 (13.5)	88.8 (12.7)	100.7 (11.5)	-4.4 (-10.9 a 2.2)	-16.2 (-32.8 a 0.3) [§]	-11.8 (-29.1 a 5.4)
rs1799998 (CYP11B2)						
	TT (N=45)	TC (N=51)	CC (N=12)	TT menos TC	TT menos CC	TC menos CC
PAS	151.0 (23.6)	150.5 (21.5)	140.8 (41.2)	0.5 (-10.0 a 11.0)	10.2 (-6.4 a 26.9)	9.7 (-6.7 a 26.1)
PAD	86.5 (14.4)	88.8 (13.8)	84.4 (12.3)	-2.3 (-8.4 a 3.8)	2.1 (-7.6 a 11.9)	4.4 (-5.1 a 13.9)

(*) Diferença significativa ($p < 0.05$); (§) $p \leq 0.1$

Na tabela 4 são apresentados os resultados das comparações da PAS e PAD entre idosos agrupados de acordo com genótipos associados a maior propensão à HAS. Neste contexto, apenas o agrupamento proposto para o gene rs699 (AGT) não apresentou diferença significativa ou valor de $p \leq 0.1$. Em relação ao gene rs2368564 (REN) demonstrou maior média da PAS no agrupamento dos genótipos AG+AA em relação ao genótipo GG (-8.74 [-17.14 a -0.34]; $p < 0.05$), enquanto a média da PAD se confirmou estatisticamente maior entre os idosos que carregam o genótipo II do gene rs4646994 (ECA) quando comparado ao agrupamento dos genótipos ID+DD (7.61 [2.00 a 13.21]; $p < 0.05$). Observou-se diferença também entre os agrupamentos AA e AC+CC do gene rs5186 (ATR1) na comparação da PAD, sendo a maior média observada no agrupamento que carrega o alelo C (i.e., AC+CC) (-5.75 [-10.89 a -0.61]; $p < 0.05$). O agrupamento dos genótipos que carregam o alelo T (i.e., TC+TT) do gene rs1799998 (CYP11B2) demonstrou uma maior média da PAS (-9.95 [-22.67 a 2.77]; $p < 0.1$), não atingindo significância estatística, mas dentro do critério para inserção deste genótipo na construção do constructo “risco genético”. A análise Bayesiana indicou evidência anedótica e moderada em favor da hipótese alternativa para a comparação da PAS entre os genótipos GG e AG+AA do gene rs2368564 (REN) e para a comparação da PAD entre os genótipos II e ID+DD do gene rs4646994 (ECA), respectivamente.

Tabela 4. Média±desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com os genótipos de genes relacionados ao SRAA agrupados por alelo. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

	Genótipo		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	rs699 (AGT)			
	MM (n=24)	MT+TT (n=87)		
PAS	149.9 (22.0)	148.9 (23.9)	0.99 (-8.69 a 10.68)	0.24
PAD	87.9 (13.0)	87.2 (14.8)	0.67 (-4.89 a 6.23)	0.25
	rs2368564 (REN)		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	GG (n=35) AG+AA (n=75)			
	GG (n=35)	AG+AA (n=75)		
PAS	144.4 (21.8)	153.1 (24.6)	-8.74 (-17.14 a -0.34)*	1.07 ^A
PAD	85.5 (12.8)	89.0 (15.0)	-3.44 (-8.30 a 1.43)	0.47
	rs4646994 (ECA)		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	II (n=23) ID+DD (n=51)			
	II (n=23)	ID+DD (n=51)		
PAS	155.4 (22.6)	146.6 (16.6)	8.74 (-1.51 a 18.98) [§]	0.84
PAD	92.8 (12.7)	85.2 (10.5)	7.61 (2.00 a 13.21) *	3.41 ^M
	rs5186 (ATR1)		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	AA (n=77) AC+CC (n=28)			
	AA (n=77)	AC+CC (n=28)		
PAS	146.3 (20.9)	153.7 (21.5)	-7.32 (-16.42 a 1.78) [§]	0.48
PAD	84.9 (14.0)	90.7 (12.8)	-5.75 (-10.89 a -0.61)*	0.74
	rs1799998 (CYP11B2)		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	CC (N=12) TC+TT (N=96)			
	CC (N=12)	TC+TT (N=96)		
PAS	140.7 (21.2)	150.7 (25.1)	-9.95 (-22.67 a 2.77) [§]	0.67
PAD	84.5 (12.3)	87.9 (15.7)	-3.43 (-10.87 a 4.01)	0.41

(*) Diferença significativa ($p < 0.05$). $p \leq 0.1$. BF₁₀ = Bayes Factor; (A) = Evidência anedótica em favor da hipótese alternativa; (M) = Evidência moderada em favor da hipótese alternativa.

Considerando os critérios estabelecidos na construção da variável risco genético e os resultados apresentados nas tabelas 2 e 3, os genes rs2368564 (REN), rs4646994 (ECA), rs5186 (ATR1) e rs1799998 (CYP11B2). Desta forma, a variável categórica ordinal gerada variou entre 0 e 4, sendo reagrupada em 0-2 (baixo risco genético) e 3-4 (alto risco genético), conforme explicitado na seção de métodos. Os resultados das comparações indicaram que os idosos com maior risco genético para HAS apresentaram médias significativamente maiores de PAS e PAD

(PAS = -14.50 [-23.99 a -5.00], $p < 0.05$; PAD = -8.49 [-13.71 a -3.26]). A tabela 4 apresenta as comparações entre grupos de risco genético. A análise Bayesiana indicou uma probabilidade posterior moderada e forte em favor da hipótese alternativa para as comparações da PAS e PAD, respectivamente (tabela 5).

Tabela 5. Média±desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e média (intervalo de confiança 95%) das diferenças das médias para as comparações entre idosos estratificados de acordo com o risco genético baseado em genes relacionados ao SRAA. Aiquara, Bahia, Brasil, 2018

Variable	Risco genético		Média da diferença (IC 95%)	BF ₁₀
	0-2 genes (n=75)	3-4 genes (n=23)		
PAS	144.8 (20.7)	159.3 (20.3)	-14.50 (-23.99 a -5.00)*	9.62 ^M
PAD	84.1 (12.6)	92.5 (11.7)	-8.49 (-13.71 a -3.26)*	12.00 ^F

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; BF₁₀ = Bayes Factor; (M) = Evidência moderada em favor da hipótese alternativa; (F) = Evidência forte em favor da hipótese alternativa.

Discussão

A HAS não controlada é um importante problema de saúde tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (WHELTON *et al.*, 2018). As taxas de controle da PA são grosseiramente inadequadas (i.e., <30%), mesmo entre aqueles diagnosticados como hipertensos e em tratamento anti-hipertensivo (CLEMENT, 2017; GEBREMICHAEL; BERHE; ZEMICHAEL, 2019). Globalmente, 41% das mulheres e 51% dos homens com HAS não relataram um diagnóstico prévio. A taxa de tratamento foi de 47% nas mulheres e 38% nos homens, sendo que menos da metade alcançou o controle da HAS, levando a taxas de controle global de 23% para mulheres e 18% para homens (ZHOU *et al.*, 2021). Essas baixas taxas de controle podem predispor os pacientes a eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, uma vez que cerca de metade das doenças cardiovasculares (DCV) e três quartos dos acidentes vasculares cerebrais são consequências da PA elevada (ABEGAZ *et al.*, 2018; BERNI *et al.*, 2011).

Além dos fatores clínicos e comportamentais, aspectos biológicos inerentes a cada indivíduo influenciam diretamente nos níveis pressóricos, como os polimorfismos de genes do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

É bem descrito na literatura a associação entre o polimorfismo I/D do gene da ECA e a HAS, principalmente ligado ao genótipo DD, pela maior conversão de angiotensina I em II nesses indivíduos (RIGAT *et al.*, 1990). Todavia, alternativamente, indivíduos do genótipo II parecem apresentar maior concentração sérica de quimase, que é parte fundamental da via

alternativa da produção de AngII, o que justificaria a observação de níveis mais elevados de PAD também nesses indivíduos (HRISTOVA; STANILOVA; MITEVA, 2019), como aqui evidenciado. Freire *et al.* (2018) já haviam reportado que a associação entre o polimorfismo I/D do gene da ECA e o controle pressórico em idosos parece ser inversa ao que se observa em jovens. Os dados do presente estudo corroboram este achado e indicam que idosos hipertensos que carregam o genótipo II tendem a apresentar valores de PAD, em média, 7.61 (IC 95%: 2.00 a 13.21) mmHg maiores, independentemente do consumo diário de sódio e uso de fármacos anti-hipertensivos.

Quanto ao gene da Renina que localizado no íntron 9, provavelmente não representando uma variação genética funcional, ainda não há consenso quanto aos mecanismos fisiológicos que imputam maior risco a determinados genótipos. No entanto, a variação genética nesta região (i.e., polimorfismo) mostra associação positiva com HAS em diferentes grupos populacionais (AHMAD *et al.*, 2005; PARCHWANI *et al.*, 2016; VAMSI *et al.*, 2013). Uma das possíveis explicações para essa associação é o envolvimento de mais de um gene, sendo que nenhum dos genes envolvidos teria uma forte influência ou penetrância isoladamente (AFRUZA *et al.*, 2014). Apesar da falta de clareza em relação aos mecanismos envolvidos na relação entre o polimorfismo rs2368564 (REN), nossos resultados confirmam um pior controle pressórico entre os idosos hipertensos que carregam o alelo A, em hetero ou homozigose (i.e., genótipos AG e AA).

Níveis mais elevados de PAS já foram evidenciados em indivíduos do genótipo AA/AG quando comparados aos GG (PARCHWANI *et al.*, 2016). Além disso, é reportado na literatura que indivíduos que carregam os genótipos AA/AG (GG versus AA + AG) apresentam até 2,06 vezes mais risco de desenvolver HAS (ZHANG *et al.*, 2017). Especificamente em mulheres o genótipo AA/AG apresentam risco 1,87 vezes maior de desenvolver HAS em comparação com aquelas com genótipo GG (VAMSI *et al.*, 2013).

O agrupamento dos idosos de acordo com clusters de genótipos que se associam a um pior controle pressórico indicam que os idosos que carregam 3 ou mais genótipos relacionados a um pior controle pressórico apresentam PAS e PAD 14.5 (IC 95% 5.0 a 23.99) mmHg e 8.5 (3.3 a 13.7) mmHg maiores, respectivamente, quando comparado aos idosos que carregam 2 ou menos genótipos relacionados a esta condição. É importante enfatizar que estas comparações foram ajustadas pelo consumo diário de sódio e uso de diferentes classes de anti-hipertensivos, de modo que, a média das diferenças obtidas neste estudo podem estar acima até mesmo da magnitude de benefício esperada para intervenções terapêuticas amplamente recomendadas para redução da PA (BARROSO *et al.*, 2021).

A análise Bayesiana aplicada neste estudo indicou que, isoladamente, a probabilidade posterior de os genótipos impactarem na PA é apenas anedótica a moderada, estando ainda restrito apenas aos polimorfismos rs2368564 (REN), com evidência anedótica relacionada à PAS, e o polimorfismo rs4646994 (ECA), com evidência moderada relacionada à PAD. No entanto, quando analisado de acordo com os clusters de genes, observou-se evidência o cluster de 3 ou mais genes apresentou probabilidade posterior moderada e forte em favor da hipótese alternativa, para PAS e PAD, respectivamente. Estes resultados lançam luz na limitação iminente da avaliação de risco genético com apenas um gene, em especial para condições clínicas complexas e multifatoriais, como a adequação do controle pressórico. Não obstante, estes resultados da abordagem Bayesiana aumentam a probabilidade a priori em relação a hipótese de que clusters de genes associados a HAS podem impactar no controle pressórico de idosos hipertensos, o que estimula o desenvolvimento de futuros estudos experimentais, como ensaios clínicos randomizados, visando comparar a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas para idosos hipertensos com diferentes backgrounds genéticos. Tal proposição poderia minimizar o impacto das baixas taxas de controle da pressão arterial entre hipertensos tratados, sobretudo em idosos, cuja prevalência de HAS pode alcançar mais de 70% da população (BARROSO *et al.*, 2021; PATEL; STEWART, 2015).

As características multicausais da HAS deixam mais evidente a importância de estudos que avaliem múltiplos genes envolvidos no seu desenvolvimento ou agravamento, como aqui proposto. Todavia, novas análises com maior número de indivíduos e a possibilidade de acompanhamento dos indivíduos classificados como de maior risco, tendem a fortalecer os achados deste estudo e, também criar novas hipóteses para avaliação.

Referências

- ABEGAZ, T. M. *et al.* Magnitude and determinants of uncontrolled blood pressure among hypertensive patients in Ethiopia: hospital-based observational study. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 16, n. 2, 30 jun. 2018.
- AFRUZA, R. *et al.* Renin Gene Polymorphisms in Bangladeshi Hypertensive Population. **Journal of Genomics**, v. 2, p. 45–53, 2014.
- AHMAD, U. *et al.* Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. **Hypertension Research**, v. 28, n. 4, p. 339–344, abr. 2005.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.

- BERNI, A. *et al.* Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. **European Journal of Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 93–98, fev. 2011.
- CHOW, C. K.; GUPTA, R. Blood pressure control: a challenge to global health systems. **The Lancet**, v. 394, n. 10199, p. 613–615, ago. 2019.
- CLEMENT, D. L. Poor blood pressure control: What can we do? **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 7, p. 1368–1370, 1 jul. 2017.
- ETTEHAD, D. *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 957–967, mar. 2016.
- FAJAR, J. K. *et al.* The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. **Gene Reports**, v. 16, p. 100421, 1 set. 2019.
- FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 2, p. 165–182, 10 jan. 2017.
- FREIRE, I. V. *et al.* Daily sodium intake influences the relationship between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension in older adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 541–550, mar. 2018.
- FREITAS, S. R. S. *et al.* Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 3, p. 309–316, mar. 2007.
- FROSSARD, P. M. *et al.* An MboI Two-Allele Polymorphism May Implicate the Human Renin Gene in Primary Hypertension. **Hypertension Research**, v. 21, n. 3, p. 221–225, set. 1998.
- FROSSARD, P. M. *et al.* Renin Gene MboI Dimorphism Is a Discriminator for Hypertension in Hyperlipidaemic Subjects. **Hypertension Research**, v. 22, n. 4, p. 285–289, nov. 1999.
- GEBREMICHAEL, G. B.; BERHE, K. K.; ZEMICHAEL, T. M. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients in Ayder comprehensive specialized hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. **BMC Cardiovascular Disorders 2019 19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 22 maio 2019.
- HRISTOVA, M.; STANILOVA, S.; MITEVA, L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 41, n. 7, p. 662–669, 2019.

- JEFFREYS, H. **The theory of probability**. [s.l.] OUP Oxford, 1998.
- JIMÉNEZ, P. M. *et al.* Association of ACE genotype and predominantly diastolic hypertension: a preliminary study. **Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, 2007.
- LEE, M. D.; WAGENMAKERS, E.-J. **Bayesian cognitive modeling: A practical course**. [s.l.] Cambridge university press, 2014.
- LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, dez. 2007.
- MONDRY, A. *et al.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC nephrology**, v. 6, n. 1, p. 1, jan. 2005.
- MUNSHI, A. *et al.* Association of the –344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 296, n. 1–2, p. 34–38, 15 set. 2010.
- PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M. Genetic and molecular aspects of hypertension. **Circulation research**, 2015.
- PARCHWANI, D. N. *et al.* Association of Mbo I-RFLP at the Renin Locus (rs2368564) with Essential Hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, 1 out. 2016.
- PATEL, A.; STEWART, B. F. **On Hypertension in the Elderly: An Epidemiologic Shift** American College of Cardiology, , 2015. Disponível em: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/02/19/14/55/on-hypertension-in-the-elderly>>
- QUINTANA, D. S.; WILLIAMS, D. R. Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: a non-technical guide using JASP. **BMC Psychiatry** 2018 **18:1**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 7 jun. 2018.
- RIGAT, B. *et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 4, p. 1343–1346, 1990.
- ROSSI, E. –344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 934–941, set. 2001.
- SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.
- SHANMUGAM, V.; SELL, K. W.; SAHA, B. K. Mistyping ACE heterozygotes. **Genome Research**, v. 3, n. 2, p. 120–121, 1993.

- TIRET, L. *et al.* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: The PEGASE study. **Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 37–44, 1998.
- VAMSI, U. M. *et al.* Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 14, n. 3, p. 242–247, 29 set. 2013.
- WESTFALL, P. H.; JOHNSON, W. O.; UTTS, J. M. A Bayesian perspective on the Bonferroni adjustment. **Biometrika**, v. 84, n. 2, p. 419–427, 1 jun. 1997.
- WHELTON, P. K. *et al.* Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, jun. 2018.
- WHO, W. H. O. **Noncommunicable diseases country profiles 2018** Geneva World Health Organization, , 2019.
- XIE, X. *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 435–443, 30 jan. 2016.
- ZHANG, G. *et al.* Haplotype-based association of renin gene polymorphisms with essential hypertension in Han population of northern china. **JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 18, n. 4, 1 out. 2017.
- ZHOU, B. *et al.* Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. **The Lancet**, 2017.
- ZHOU, B. *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **The Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 11 set. 2021.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dos achados desta tese pudemos reiterar a importância de uma avaliação de múltiplos fatores na gênese e controle da HAS. Inicialmente evidenciou-se que juntos, hábito de fumar, sobrepeso / obesidade, alelo T do gene AGT (M235T), alelo A da Renina (10607 G>A) e genótipo II do gene ECA (INDEL) foram significativamente associados com controle inadequado da PA nos idosos residentes na comunidade estudados. Foi também possível evidenciar classes latentes de fatores de risco reforçando que as DCV são afetadas por diferentes fatores modificáveis e não modificáveis. Por fim considerando somente indivíduos já com o diagnóstico de HAS o pior controle pressórico, mesmo entre aquele já em uso de fármacos anti-hipertensivos foi pior para determinados polimorfismos

Novos estudos, nesta temática tendem a ampliar as contribuições de investigações genéticas nas doenças cardiovasculares, principalmente em indivíduos idosos. Já é previsto, por exemplo, a ampliação do estudo em questão com a introdução do polimorfismo G8790A do gene da ECA2 que por questões operacionais não foi incluído nas análises aqui apresentadas.

Como já mencionado, as características genéticas não mudam no curso da vida, dessa forma a investigação de características genéticas e fatores não-genéticos conjuntamente desponta como uma forma apropriada e promissora na investigação dos contribuintes de doenças multifatoriais como a HAS. Assim, ações de saúde voltadas para a população geneticamente mais suscetível, podem representar um incremento a saúde cardiovascular, controle pressórico e conseqüentemente a redução da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

- ABEGAZ, T. M. et al. Magnitude and determinants of uncontrolled blood pressure among hypertensive patients in Ethiopia: hospital-based observational study. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 16, n. 2, 30 jun. 2018.
- ABRAMSON, B. L.; MELVIN, R. G. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 5, p. 553–559, maio 2014.
- AFRUZA, R. et al. Renin Gene Polymorphisms in Bangladeshi Hypertensive Population. **Journal of Genomics**, v. 2, p. 45–53, 2014.
- AHMAD, A.; OPARIL, S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. **Hypertension**, v. 70, n. 1, p. 19–26, 1 jul. 2017.
- AHMAD, U. et al. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. **Hypertension Research**, v. 28, n. 4, p. 339–344, abr. 2005.
- AL-SOLAIMAN, Y. et al. DASH lowers blood pressure in obese hypertensives beyond potassium, magnesium and fibre. **Journal of Human Hypertension**, v. 24, n. 4, p. 237–246, abr. 2010.
- ALMADA, B. V. P. DE et al. Association of hypertension with polymorphism of angiotensin converting enzyme in elderly persons. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, v. 8, n. 4, p. 320–2, 2010.
- ALVES, L. C. et al. Inequalities in Life Expectancy With Frailty Among Brazilian Older Adults: A Multistate Approach. **Innovation in Aging**, v. 3, n. 4, 2019.
- AMARA, A. et al. The Effect of ACE I/D Polymorphisms Alone and With Concomitant Risk Factors on Coronary Artery Disease. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 24, n. 1, p. 157–163, jan. 2018.
- ANDRADE, S. S. DE A. et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 297–304, jun. 2015.
- ANDRIANI, H. et al. Effects of changes in smoking status on blood pressure among adult males and females in Indonesia: a 15-year population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 4, p. e038021, 1 abr. 2020.
- APPEL, L. J. et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 16, p. 1117–1124, abr. 1997.
- ARONOW, W. S. Hypertension guidelines. **Hypertension**, v. 58, n. 3, p. 347–8, 1 set. 2011.
- BAJOREK, B. et al. Patients' Attitudes and Approaches to the Self-Management of Hypertension: Perspectives from an Australian Qualitative Study in Community Pharmacy. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention** 2017 24:2, v. 24, n. 2, p. 149–155, 6 fev. 2017.

- BALASUBRAMANIAN, S. P. et al. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 30, n. 6, p. 593–601, 2004.
- BANEGAS, J. R. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. **European Heart Journal**, v. 32, n. 17, p. 2143–2152, 1 set. 2011.
- BANEGAS, J. R. et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. **European Heart Journal**, v. 35, n. 46, p. 3304–3312, 7 dez. 2014.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BARTON, M.; MEYER, M. R. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 54, n. 1, p. 11–8, jul. 2009.
- BARUAH, S. et al. Insertion/Insertion Genotype of Angiotensin I-Converting-Enzyme Gene Predicts Risk of Myocardial Infarction in North East India. **Biochemical Genetics**, v. 54, n. 2, p. 134–146, abr. 2016.
- BAZZANO, L. A. et al. Dietary approaches to prevent hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 6, p. 694–702, dez. 2013.
- BEEVERS, G.; LIP, G. Y. H.; O'BRIEN, E. The pathophysiology of hypertension. **BMJ**, v. 322, n. 7291, p. 912, 14 abr. 2001.
- BENEDETTI, T. B.; MAZO, G. Z.; BARROS, M. V. G. DE. Aplicação do questionário internacional de atividades físicas para avaliação do nível de atividades física de mulheres idosas: Validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. **R. Bras. Ci. e Mov.**, v. 12, n. 1, 2004.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 10, p. e146–e603, 7 mar. 2017.
- BERNI, A. et al. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. **European Journal of Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 93–98, fev. 2011.
- BLOCH, M. J. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 10, p. 753–754, 1 out. 2016.
- BONFIM-SILVA, R. et al. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. **Journal of genetics**, v. 95, n. 1, p. 63–9, mar. 2016.
- BONFIM-SILVA, R.; RIOS, D. L. S. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 28–40, 2012.
- BONNARDEAUX, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. **Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 63–69, jul. 1994.

BORAH, P. K. et al. Hypertension subtypes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in Indian population. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 60, p. 11, 15–7, jun. 2012.

BRAND, E. et al. Structural Analysis and Evaluation of the Aldosterone Synthase Gene in Hypertension. **Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 198–204, ago. 1998.

BRASIL. **VIGITEL 2019: Vigilância de fatores de Risco para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BUFORD, T. W. Hypertension and aging. **Ageing Research Reviews**, v. 26, p. 96–111, 1 mar. 2016.

BURNIER, M.; POLYCHRONOPOULOU, E.; WUERZNER, G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 0, p. 49, 7 abr. 2020.

CARBONE, S. et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? **Vascular Health and Risk Management**, v. 15, p. 89, 2019.

CAREY, R. M. Pathophysiology of Primary Hypertension. In: **Microcirculation**. Charlottesville: Elsevier Inc., 2008. p. 794–895.

CARNETHON, M. R. et al. Joint Associations of Physical Activity and Aerobic Fitness on the Development of Incident Hypertension. **Hypertension**, v. 56, n. 1, p. 49–55, jul. 2010.

CAULFIELD, M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 2, p. 687–92, ago. 1995.

CEPAL, E. C. FOR L. A. AND THE C. **Demographic observatory**. Santiago: CEPAL, 2016.

CHOBANIAN, A. V. Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 8, p. 789–796, 23 ago. 2007.

CHOW, C. K.; GUPTA, R. Blood pressure control: a challenge to global health systems. **The Lancet**, v. 394, n. 10199, p. 613–615, ago. 2019.

CLAAS, S. A.; ASLIBEKYAN, S.; ARNETT, D. K. Genetics of Cardiovascular Disease. **Prevention of Cardiovascular Diseases: From Current Evidence to Clinical Practice**, p. 117–127, 28 ago. 2015.

CLEMENT, D. L. Poor blood pressure control: What can we do? **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 7, p. 1368–1370, 1 jul. 2017.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences. **Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences**, p. 1–295, 20 jan. 2010.

CONN, J. W. Painting background part II primary aldosteronism, a new clinical syndrome. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 116, n. 2, p. 253–267, 1 jan. 1955.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.

CROW, J. F. et al. Hardy, Weinberg and language impediments. **Genetics**, v. 152, n. 3, p. 821–5, jul. 1999.

DENG, A. Y. Genetic basis of polygenic hypertension. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. R2, p. R195–R202, 15 out. 2007.

DENG, A. Y. Genetic mechanisms of polygenic hypertension: Fundamental insights from experimental models. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 669–680, 1 abr. 2015.

DHANACHANDRA SINGH, K. et al. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–10, 17 abr. 2014.

DOLL, R.; HILL, A. B. Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. **British Medical Journal**, v. 1, n. 5396, p. 1460–1467, jun. 1964.

ERGUL, A. Hypertension in black patients: an emerging role of the endothelin system in salt-sensitive hypertension. **Hypertension**, v. 36, n. 1, p. 62–7, jul. 2000.

ETTEHAD, D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 957–967, mar. 2016.

EVANGELOU, E. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. **Nature Genetics** 2018 **50:10**, v. 50, n. 10, p. 1412–1425, 17 set. 2018.

FAJAR, J. K. et al. The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. **Gene Reports**, v. 16, p. 100421, 1 set. 2019.

FAN, A. Z. et al. Drinking pattern and blood pressure among non-hypertensive current drinkers: Findings from 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. **Clinical Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 21–27, jan. 2013.

FIRMO, J. O. A. et al. Comportamentos em saúde e o controle da hipertensão arterial: resultados do ELSI-BRASIL. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, 2019.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. DE O. Polimorfismos em Genes Relacionados ao Sistema Com a Doença Arterial Coronariana e suas Características Anatômicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, p. 371–372, 2004.

FORMAN, J. P. Diet and Lifestyle Risk Factors Associated With Incident Hypertension in Women. **JAMA**, v. 302, n. 4, p. 401, jul. 2009.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 2, p. 165–182, 10 jan. 2017.

- FREEL, E. M. et al. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study. **Clinical Endocrinology**, v. 67, n. 6, p. 832–838, dez. 2007.
- FREIRE, I. V. et al. Daily sodium intake influences the relationship between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension in older adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 3, p. 541–550, mar. 2018.
- FREITAS, S. R. S. et al. Combined analysis of genetic and environmental factors on essential hypertension in a Brazilian rural population in the Amazon region . **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 4, p. 393–451, 2007a.
- FREITAS, S. R. S. et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 3, p. 309–316, mar. 2007b.
- FROSSARD, P. M. et al. An MboI Two-Allele Polymorphism May Implicate the Human Renin Gene in Primary Hypertension. **Hypertension Research**, v. 21, n. 3, p. 221–225, set. 1998.
- FROSSARD, P. M. et al. Renin Gene MboI Dimorphism Is a Discriminator for Hypertension in Hyperlipidaemic Subjects. **Hypertension Research**, v. 22, n. 4, p. 285–289, nov. 1999.
- GAMBARDELLA, J. et al. Pathophysiological mechanisms underlying the beneficial effects of physical activity in hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 22, n. 2, p. 291–295, 19 fev. 2020.
- GEBREMICHAEL, G. B.; BERHE, K. K.; ZEMICHAEL, T. M. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients in Ayder comprehensive specialized hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. **BMC Cardiovascular Disorders** **2019 19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 22 maio 2019.
- GHAFFAR, M. T. A. Aldosterone Synthase Gene (CYP11B2) Polymorphisms and Enhanced Cardiovascular Risk. In: **The Recent Topics in Genetic Polymorphisms**. [s.l.] IntechOpen, 2020.
- GONG, H. T. et al. Polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene affect antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 2, p. 2068–2075, 2013.
- GOULART, D. et al. Tabagismo em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 13, n. 2, p. 313–320, 2010.
- GRILLO, A. et al. Sodium Intake and Hypertension. **Nutrients**, v. 11, n. 9, 1 set. 2019.
- GROVER-PÁEZ, F. et al. Validation of the Omron HEM-7320-LA, upper arm blood pressure monitor with Intelli Wrap Technology Cuff HEM-FL1 for self-measurement and clinic use according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 in the Mexican popul. **Blood Pressure Monitoring**, v. 22, n. 6, p. 375–378, 2017.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

- HABIB, S. H.; SAHA, S. Burden of non-communicable disease: Global overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 4, n. 1, p. 41–47, jan. 2010.
- HAMMOND, E. C.; HORN, D. Smoking and death rates—report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. **Journal of the American Medical Association**, v. 166, n. 11, p. 1294–1308, mar. 1958.
- HARSHA, D. W. et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 99, n. 8, p. S35–S39, ago. 1999.
- HE, Q. et al. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e75870, 10 jan. 2013.
- HE, W.; GOODKIND, D.; KOWAL, P. **An Aging World: 2015**. Washington: U.S. Government Publishing Office, 2016.
- HEIDARI, F. et al. RAS Genetic Variants in Interaction with ACE Inhibitors Drugs Influences Essential Hypertension Control. **Archives of Medical Research**, v. 48, n. 1, p. 88–95, jan. 2017.
- HENDERSON, S. O. S. S. O.; HAIMAN, C. C. A. C.; MACK, W. Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. **The American journal of the medical sciences**, v. 328, n. 5, p. 266–73, nov. 2004.
- HENSKENS, L. H. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: First results of the Hippocrates study. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 1, p. 81–86, jan. 2003.
- HOWARD, G. et al. Racial Differences in the Impact of Elevated Systolic Blood Pressure on Stroke Risk. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 1, p. 46, 14 jan. 2013.
- HRISTOVA, M.; STANILOVA, S.; MITEVA, L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 41, n. 7, p. 662–669, 2019.
- HU, D. C. et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 4, p. 8385–8395, 2014.
- HUSAIN, K.; ANSARI, R. A.; FERDER, L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. **World journal of cardiology**, v. 6, n. 5, p. 245–52, 26 maio 2014.
- IBEKWE, R. Modifiable risk factors of hypertension and socio-demographic profile in Oghara, Delta State; prevalence and correlates. **Annals of Medical and Health Sciences Research**, v. 5, n. 1, p. 71, 2015.
- IBGE, I. B. DE G. E. E. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011.

INOUE, I. et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 7, p. 1786–1797, abr. 1997.

JEFFREYS, H. **The theory of probability**. [s.l.] OUP Oxford, 1998.

KATHIRESAN, S.; SRIVASTAVA, D. Genetics of human cardiovascular disease. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1242–57, 16 mar. 2012.

KATO, N. Genetic Analysis in Human Hypertension. **Hypertension Research**, v. 25, n. 3, p. 319–327, 2002.

KIRKLAND, J. L.; TCHKONIA, T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. **EBioMedicine**, v. 21, p. 21–28, 1 jul. 2017.

KNOWLES, J. W.; ASHLEY, E. A. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. **PLOS Medicine**, v. 15, n. 3, p. e1002546, 1 mar. 2018.

KONGSTED, A.; NIELSEN, A. M. Latent Class Analysis in health research. **Journal of Physiotherapy**, v. 63, n. 1, p. 55–58, jan. 2017.

KRISHNAN, R. et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. **Genes & Diseases**, v. 3, n. 2, p. 159–163, 1 jun. 2016.

KUMARESAN, R.; GIRI, P.; SHANMUGANATHAN, R. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 61, n. 4, p. 230, 2015.

LACKLAND, D. T. Racial Differences in Hypertension: Implications for High Blood Pressure Management. **The American journal of the medical sciences**, v. 348, n. 2, p. 135, 2014.

LAGUARDIA, J. Raça, genética & hipertensão: nova genética ou velha eugenia? **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 12, n. 2, p. 371–393, ago. 2005.

LANTI, M. et al. Antihypertensive treatment is not a risk factor for major cardiovascular events in the Gubbio residential cohort study. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 4, p. 736–744, 1 abr. 2015.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v. 338, n. may19 1, p. b1665–b1665, 19 maio 2009.

LEACH, H. J. et al. The Influence of Sitting Time and Physical Activity on Health Outcomes in Public Housing Residents. **Ethnicity & disease**, v. 24, n. 3, p. 370, 2014.

LEE, M. D.; WAGENMAKERS, E.-J. **Bayesian cognitive modeling: A practical course**. [s.l.] Cambridge university press, 2014.

- LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–13, 14 dez. 2002.
- LIMA, S. G. DE; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. DA. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 6, p. 427–433, dez. 2007.
- LIN, P.-H. et al. Food group sources of nutrients in the dietary patterns of the DASH-Sodium trial. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 103, n. 4, p. 488–496, abr. 2003.
- LOBO, L. A. C. et al. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 6, p. e00035316, jul. 2017.
- LÓPEZ-JARAMILLO, P.; CAMACHO, P. A.; FORERO-NARANJO, L. The role of environment and epigenetics in hypertension. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 11, n. 11, p. 1455–1457, 10 nov. 2013.
- MÁRTIRES, M. A. R.; COSTA, M. A. M.; SANTOS, C. S. V. Obesidade em idosos com hipertensão arterial sistêmica. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 797–803, set. 2013.
- MCELNAY, J. C.; MCCALLION, C. R. Adherence and the Elderly. **Adherence to Treatment in Medical Conditions**, p. 223–253, 24 jul. 2020.
- MEROUFEL, D. N. et al. A study on the polymorphisms of the renin–angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 15, n. 1, p. 1–6, 16 mar. 2014.
- MILECH, A.; AL, E. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: AC Farmaceutica, 2016.
- MONDRY, A. et al. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC nephrology**, v. 6, n. 1, p. 1, jan. 2005.
- MORAES, V. N. DE; BUENO JUNIOR, C. R. Lack of association between ACE ID genetic polymorphism and diabetes or hypertension in Brazilians aged from 50 to 70 years old. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 50, n. 2, p. 109, abr. 2017.
- MOZAFFARIAN, D. et al. Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 7, p. 624–634, 14 ago. 2014.
- MOZAFFARIAN, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. **Circulation**, v. 131, n. 4, 27 jan. 2015.
- MUIESAN, M. L. et al. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? **High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention**, v. 23, n. 2, p. 105–113, jun. 2016.
- MUNSHI, A. et al. Association of the –344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 296, n. 1–2, p. 34–

38, 15 set. 2010.

NEAFSEY, P. J. et al. Reducing Adverse Self-Medication Behaviors in Older Adults with Hypertension: Results of an e-health Clinical Efficacy Trial. **Ageing International** 2010 **36:2**, v. 36, n. 2, p. 159–191, 8 dez. 2010.

OO, K. S. et al. Association Between Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Plasma Angiotensinogen Level in Essential Hypertension. **EC CARDIOLOGY**, v. 5, n. 3, 2018.

OSCANOA, T. J. et al. Lack of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) genotype and essential hypertension in Peruvian older people. **Arterial Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 115–119, 29 set. 2020.

PADMANABHAN, S.; AMAN, A.; DOMINICZAK, A. F. Genetic Basis of Blood Pressure and Hypertension. In: **Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension**. [s.l.] CRC Press, 2019. p. 51–65.

PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M. Genetic and molecular aspects of hypertension. **Circulation research**, 2015.

PAFFENBARGER, R. S.; THORNE, M. C.; WING, A. L. Chronic disease in former college students. VII. Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. **American Journal of Epidemiology**, v. 88, n. 1, p. 25–32, jul. 1968.

PAGE, I. H. PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 140, n. 5, p. 451, jun. 1949.

PALAZÓN-BRU, A. et al. Clusters of Cardiovascular Risk Factors and Their Impact on the 20-Year Cardiovascular Risk in a General Population. **Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 35, n. 2, p. 210–216, 1 mar. 2020.

PARCHWANI, D. N. et al. Association of Mbo I-RFLP at the Renin Locus (rs2368564) with Essential Hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, 1 out. 2016.

PATEL, A.; STEWART, B. F. **On Hypertension in the Elderly: An Epidemiologic Shift**American College of Cardiology, , 2015. Disponível em: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/02/19/14/55/on-hypertension-in-the-elderly>>

PAZOKI, R. et al. Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors. **Circulation**, v. 137, n. 7, p. 653–661, 13 fev. 2018.

PESCATELLO, L. S. et al. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1314–1323, jun. 2019.

PORCU, M.; GIAMBONA, F. Introduction to Latent Class Analysis With Applications. **The Journal of Early Adolescence**, v. 37, n. 1, p. 129–158, 27 jan. 2017.

POWELL-WILEY, T. M. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 143, p. E984–E1010, 25 maio 2021.

PRINTZ, M. P.; JAWORSKI, R. L. Hypertension; overview. In: **Encyclopedia of Endocrine**

Diseases. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 369–380.

QUINTANA, D. S.; WILLIAMS, D. R. Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: a non-technical guide using JASP. **BMC Psychiatry** 2018 **18:1**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 7 jun. 2018.

RAHMAWATI, R.; BAJOREK, B. V. Self-medication among people living with hypertension: a review. **Family Practice**, v. 34, n. 2, p. cmw137, 24 jan. 2017.

RIBEIRO, Í. J. S. et al. Prevalência e fatores associados à adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes com hipertensão arterial. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 29, n. 3, p. 250, 28 set. 2015.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 4, p. 1343–1346, 1990.

RODRIGUES, S. L.; BALDO, M. P.; MILL, J. G. Associação entre a razão cintura-estatura e hipertensão e síndrome metabólica: estudo de base populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 186–191, ago. 2010.

ROSE, G. et al. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. **BMJ : British Medical Journal**, v. 297, n. 6644, p. 319, 1988.

ROSSI, E. -344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 934–941, set. 2001.

RR, W. et al. Genetics of hypertension: what we know and don't know. **Clinical and experimental hypertension. Part A, Theory and practice**, v. 12, n. 5, p. 865–876, 1990.

SALEM, H. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 11, p. A1819, mar. 2018.

SANJULIANI, A. F. et al. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: Bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 3, p. 20–30, 2011.

SAUD, C. G. M. et al. O polimorfismo AGT*M235T na disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda: projeto gisca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 144–152, ago. 2010.

SAUNDERS, E. Hypertension in minorities: Blacks. **American Journal of Hypertension**, v. 8, n. 12 PART 2, p. 115S-119S, dez. 1995.

SAXENA, T.; ALI, A. O.; SAXENA, M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 16, n. 12, p. 879–887, 2 dez. 2018.

SHAHOU, J. S.; AEDDULA, N. R. **Physiology, Arterial Pressure Regulation.** [s.l.] StatPearls Publishing, 2019.

SHAMAA, M. M. et al. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T)

polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. **The Egyptian Heart Journal**, v. 67, n. 1, p. 1–5, 1 mar. 2015.

SHANMUGAM, V.; SELL, K. W.; SAHA, B. K. Mistyping ACE heterozygotes. **Genome Research**, v. 3, n. 2, p. 120–121, 1993.

SILVA, C. S. et al. Controle pressorico e adesao/vinculo em hipertensos usuarios da Atencao Primaria a Saude. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 3, p. 584–590, jun. 2013.

SILVEIRA, E. A.; KAC, G.; BARBOSA, L. S. Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 7, p. 1569–1577, jul. 2009.

SIMONYTE, S. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. **BMC Medical Genetics** 2017 18:1, v. 18, n. 1, p. 1–9, 13 set. 2017.

SPENCE, J. D.; RAYNER, B. L. Hypertension in Blacks. **Hypertension**, v. 72, n. 2, p. 263–269, ago. 2018.

STAMATAKIS, E. et al. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 6, p. 377–382, mar. 2019.

SUN, J. et al. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. **Blood pressure**, p. 1–6, 10 dez. 2015.

TCHELOUGOU, D. et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. **International Journal of Hypertension**, 2015.

TCHKONIA, T.; KIRKLAND, J. L. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease. **JAMA**, v. 320, n. 13, p. 1319, 2 out. 2018.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2845–2857, set. 2010.

THETHI, T.; KAMIYAMA, M.; KOBORI, H. The Link Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Renal Injury in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 2, p. 160–169, 2 abr. 2012.

TIRET, L. et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: The PEGASE study. **Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 37–44, 1998.

TREMBLAY, M. S. et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 75, 10 dez. 2017.

TRIPKOVIĆ, K. et al. Predictors of self-medication in Serbian adult population: cross-

sectional study. **International Journal of Clinical Pharmacy** 2018 40:3, v. 40, n. 3, p. 627–634, 30 mar. 2018.

TSANTES, A. E. et al. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and its expression on clinical outcome in acute respiratory distress syndrome. **Minerva anesthesiologica**, v. 79, n. 8, p. 861–70, ago. 2013.

VAMSI, U. M. et al. Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 14, n. 3, p. 242–247, 29 set. 2013.

VAURA, F. et al. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. **Hypertension**, v. 77, p. 1119–1127, 2021.

VIRDIS, A. et al. Cigarette Smoking and Hypertension. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 23, p. 2518–2525, ago. 2010.

WANG, X. et al. A comparison of the prevalence and clustering of major cardiovascular risk factors in the Netherlands and China. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 16, p. 1766–1773, 27 nov. 2016.

WANG, Y.-J. et al. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. **Nutrients** 2020, Vol. 12, Page 2934, v. 12, n. 10, p. 2934, 25 set. 2020.

WARD, K. et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. **Nature Genetics**, v. 4, n. 1, p. 59–61, 1 maio 1993.

WARD, R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. **Hypertension**, v. 1, p. 67–88, 1995.

WARREN, H. R. et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. **Nature Genetics** 2017 49:3, v. 49, n. 3, p. 403–415, 30 jan. 2017.

WEBER, M. A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 14–26, 1 jan. 2014.

WESTFALL, P. H.; JOHNSON, W. O.; UTTS, J. M. A Bayesian perspective on the Bonferroni adjustment. **Biometrika**, v. 84, n. 2, p. 419–427, 1 jun. 1997.

WHELTON, P. K. et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 15, p. 1882–1888, out. 2002.

WHELTON, P. K. et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 71, n. 6, jun. 2018.

WHITE, P. C.; CURNOW, K. M.; PASCOE, L. Disorders of Steroid 11 β -Hydroxylase Isozymes*. **Endocrine Reviews**, v. 15, n. 4, p. 421–438, ago. 1994.

WHITE, P. C.; HAUTANEN, A.; KUPARI, M. Aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphisms and cardiovascular function. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 69, n. 1–6, p. 409–412, abr. 1999.

WHITE, P. C.; SLUTSKER, L. Haplotype analysis of CYP11B2. **Endocrine research**, v. 21, n. 1–2, p. 437–42, 1995.

WHO, W. H. O. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WHO, W. H. O. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. Geneva: World Health Organization, 2014.

WHO, W. H. O. **Global Health Estimates 2016** Geneva World Health Organization, , 2018.

WHO, W. H. O. **Noncommunicable diseases country profiles 2018** Geneva World Health Organization, , 2019.

WILMOT, E. G. et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 55, n. 11, p. 2895–2905, 14 nov. 2012.

WINKELMANN, B. R. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. **American Heart Journal**, v. 137, n. 4, p. 698–705, 1 abr. 1999.

XIE, X. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 435–443, 30 jan. 2016.

XIN, X. et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1112–1117, 2001.

YANG, Y.-L. et al. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. **Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS**, v. 16, n. 4, p. 975–81, 1 dez. 2015.

YOUNG, D. R. et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v. 134, n. 13, 27 set. 2016.

YUSUF, S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10226, p. 795–808, 7 mar. 2020.

ZHANG, G. et al. Haplotype-based association of renin gene polymorphisms with essential hypertension in Han population of northern china. **JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 18, n. 4, 1 out. 2017.

ZHOU, B. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. **The Lancet**, 2017a.

ZHOU, B. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 37–55, jan. 2017b.

ZHOU, B. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **The Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 957–980, 11 set. 2021.

ZHOU, D. et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. **Scientific Reports** **2018 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–7, 20 jun. 2018.

ZHU, X. et al. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 41, n. 5, p. 1027–34, maio 2003.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS

PROJETO**CONDIÇÕES DE SAÚDE E ESTILO DE VIDA DE
IDOSOS**

FORMULÁRIO

--	--	--

2017

Número do Questionário: _____ Entrevistador: _____

Nome do Entrevistado: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

I - AVALIAÇÃO COGNITIVA

Neste estudo 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:

Segunda	01	Dia do mês	_ _ _	()	1- Correto	0- Incorreto
Terça	02	Mês	_ _ _	()	1- Correto	0- Incorreto
Quarta	03	Ano	_ _ _	()	1- Correto	0- Incorreto
Quinta	04	Dia da semana	_ _ _	()	1- Correto	0- Incorreto
Sexta	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

ARVORE () 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 () 1 – Ação correta
 Dobra na metade com as duas mãos () 0 – Ação incorreta
 Coloca o papel sobre as pernas ()
 TOTAL()

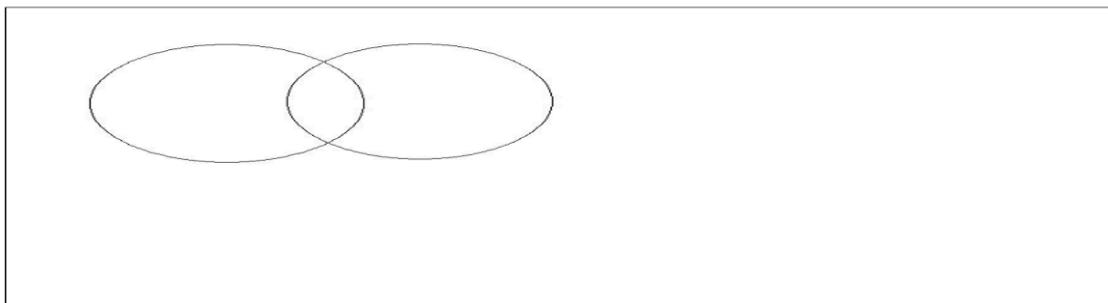
7. Há alguns minutos li uma série de 3 palavras e o Sr.(a) repetiu as palavras que lembrou. "Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

(1 ponto por cada resposta correta).

ARVORE () 1 – Lembrou TOTAL()
 MESA () 0 – Não Lembrou
 CACHORRO ()

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 3 a 8 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** (avalie 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? ()

12. (NOME) é capaz de fazer compras sozinho (por exemplo de comida e roupa)? ()

13. (NOME) é capaz de esquentar água para café ou chá e apagar o fogo? ()

14. (NOME) é capaz de preparar comida? ()

15. (NOME) é capaz de manter-se a par dos acontecimentos e do que se passa na vizinhança? ()

16. (NOME) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio, televisão ou um artigo do jornal? ()

17. (NOME) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares? ()

18. (NOME) é capaz de cuidar de seus próprios medicamentos? ()

19. Some os pontos das perguntas de 10 a 18 e anote no "TOTAL". Total: ()

- (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

1. Sexo: 0 () Feminino 1 () Masculino

2. Idade: ____ anos

2.1. Data de Nasc. ____/____/____ **2.2 Naturalidade** _____

3. Situação conjugal atual:

- 1 () Casado(a) 2 () União estável 3 () Solteiro/a
 4 () Divorciado(a)/separado(a)/desquitado(a) 5 () Viúvo/a

4. No total, quantas vezes, o (a) Sr.(a) esteve casado(a) ou em união?

Nº de vezes |__|__|

5. Na escola, qual a última série /grau que concluiu com aprovação?

- 1 () Nunca foi à escola 4 Fundamental II () 5^a () 6^a () 7^a () 8^a
 2 () Lê e escreve o nome 5 Ensino Médio () 1^a () 2^a () 3^a
 3 Fundamental I () 1^a () 2^a () 3^a () 4^a 6 Superior () completo () incompleto

6. Como você classificaria a cor da sua pele?

- 1() Branca 2() Amarela 3() Parda 4() Origem indígena 5() Preta 9() Não sabe

6.1 Classificação Racial

- 1() Branco 2() Negro 3() Mulato claro 4() Mulato médio 5() Mulato escuro

7. Cor da pele (entrevistador):

- 1() branca 2() amarela (oriental) 3() parda 4() origem indígena 5() preta

8. Quantas gestações a senhora teve?

Número de filhos: |__|__| 8() NS 9() NR

9. Atualmente o senhor (a) mora sozinho ou acompanhado?

- 1() Acompanhado 2() Sozinho 8() NS 9() NR

10. Quem são essas pessoas?

- 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)

11. Em geral, o(a) Sr.(a) gosta de morar sozinho (ou com as pessoas com quem mora hoje)?

- 1() Sim 2() Não 3() mais ou menos 8() NS 9() NR

12. Se o(a) Sr(a) pudesse escolher, preferiria morar com?

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

II- DADOS ECONÔMICOS

13. Que tipo de trabalho (ocupação) o(a) Sr.(a) teve durante a maior parte de sua vida?

Tipo de trabalho: _____

- 1() Nunca trabalhou
 2() Dona de casa
 8() NS 9() NR

13.1 Por quanto tempo?

Número de anos _____ 7() NA 8() NS 9() NR

14. Atualmente o(a) Sr.(a) trabalha? Por trabalho quero dizer qualquer atividade produtiva remunerada.

- 1() Sim 2() Não 8() NS 9() NR

15. Quanto você ganha, em média, por mês? R\$ _____ 8() Não se aplica

15.1 De onde vem sua renda?

- 1() Aposentadoria 2() Pensão 3() Trabalho remunerado 4() Outras fontes

III- USO E ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE

16. 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() NR

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

- 1() Sim 2() Não 8() NS 9() NR

17.1. 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 10() Outro: _____ 8() NS 9() NR

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

_____ VEZES 8() NS 9() NR

19. Durante os últimos 12 meses, quantas vezes diferentes esteve internado, PELOMENOS POR UMANOITE (Incluindo em casa de repouso)?

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

19.1. Quais dessas causas de internações foram por motivos medicamentosos?

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

IV- CONDIÇÕES DE SAÚDE

20. Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre sua saúde. O(a) Sr(a) diria que sua saúde é excelente, muito boa, regular ou má?

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

21. Comparando sua saúde de hoje com a de doze meses atrás, o(a) Sr(a) diria que agora sua saúde é melhor, igual ou pior do que estava?

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

22. 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/Artrose	0 () Presente	1 () Ausente
Doença renal crônica	0 () Presente	1 () Ausente	Reumatismo	0 () Presente	1 () Ausente
Câncer	0 () Presente	1 () Ausente	Dores de coluna	0 () Presente	1 () Ausente
IAM	0 () Presente	1 () Ausente	Alzheimer	0 () Presente	1 () Ausente
Doença da tireóide	0 () Presente	1 () Ausente	Catarata	0 () Presente	1 () Ausente
Malária	0 () Presente	1 () Ausente	Histórico de queda	0 () Presente	1 () Ausente
Parasitose	0 () Presente	1 () Ausente	Incontinência uri	0 () Presente	1 () Ausente
ICC	0 () Presente	1 () Ausente	AVC	0 () Presente	1 () Ausente
Angina	0 () Presente	1 () Ausente			
Outras					

23.(Caso assinale na questão anterior que tem pressão alta) Para a pressão sanguínea, o senhor(a) faz uso de alguma medicação, tratamento atual?

1 () Sim 2 () Não 8 () NS 9 () NR

24. (Caso assinale na questão anterior que tem pressão alta) Para baixar sua pressão sanguínea, durante os últimos doze meses, fez exercícios/atividade física?

1 () Sim 2 () Não 8 () NS 9 () NR

25. (Se NÃO na questão anterior) Por que não faz?

1 () Nunca fui orientado 2 () Foi orientado mas não gosta 3 () Foi orientado mas não consegue
4 () Foi orientado mas não acha necessário 5 () Foi orientado mas não faz porque não tem
companhia
8 () NS 9 () NR

26. Teve algum episódio de queda nos últimos 12 meses?

1 () Sim 2 () Não 8 () NS 9 () NR

27. (Se Sim) Quantas vezes caiu nos últimos 12 meses?

1 () Uma vez 2 () Duas vezes 3 () Três vezes ou mais 8 () NS 9 () NR

28. Por causa dessa(s) queda(s) o senhor(a) precisou de atendimento médico?

1 () Sim 2 () Não 8 () NS 9 () NR

22. Seu pai, mãe ou filho (parente de 1º grau) tem algum dos problemas de saúde listados abaixo?

Diabetes	0 () Sim	1 () Não	Sobrepeso/obesidade	0 () Sim	1 () Não
Pressão alta	0 () Sim	1 () Não	Gordura no sangue.	0 () Sim	1 () Não
Histórico de queda	0 () Sim	1 () Não	Infarto/angina	0 () Sim	1 () Não
Insuficiência cardíaca	0 () Sim	1 () Não	AVC	0 () Sim	1 () Não
Já realizou angioplastia	0 () Sim	1 () Não	Já realizou ponte de safena/colocou stent	0 () Sim	1 () Não
Outras:					

(5) AVC (6) Dores de coluna (7) Doença articular ()Outro:	Foi de receita antiga? (Se for de uso contínuo a validade é de 4 meses) (1) Sim (2) Não (8) NS (9) NR	(1) Ilegível (2) Não tem embalagem	É de venda livre? (entrevistador observe na caixa) (1)Sim (2)Não (8) NS	.. (especificar) (8) NS (9) NR
---------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

CARACTERÍSTICAS DO SONO

1. Queixas de sono	0 () Não	1 () Sim
2. Sono não restaurador	0 () Não	1 () Sim
3. Uso de remédios para dormir	0 () Não	1 () Sim
4. Despertar precoce	0 () Não	1 () Sim
5. Dificuldade para manter o sono	0 () Não	1 () Sim
6. Dificuldade para adormecer	0 () Não	1 () Sim
7. Cochilo diurno	0 () < 90 min.	1 () ≥ a 90min.

FUNCIONALIDADE

20. Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz)

Área de funcionamento	Independente/ Dependente
Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro) () 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)
Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas) () 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)
Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas) () 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)
Transferência () 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) () deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda () não sai da cama	(I) (D) (D)
Continência () 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)
Alimentação	
() 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)
Total	_____ pontos

21. Escala de Independência em Atividades Instrumentais da Vida Diária (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
Total		_____ pontos	
Classificação		<input type="checkbox"/> Independência total - 9 pontos <input type="checkbox"/> Dependente parcial >9 e <27 <input type="checkbox"/> Dependência total - 27 pontos	

QUALIDADE DE VIDA

40 - WHOQOL - ABREVIADO (BREF)

INSTRUÇÕES

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito Boa
1 (G1)	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
2 (G4)	Quão satisfeito (a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre O QUANTO você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas

		Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
3 (F1.4)	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4 (F11.3)	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5 (F4.1)	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6 (F24.2)	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7 (F5.3)	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8 (F16.1)	Quão seguro (a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9 (F22.1)	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **QUÃO COMPLETAMENTE** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
10 (F2.1)	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11 (F7.1)	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12 (F18.1)	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13 (F20.1)	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14 (F21.1)	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **QUÃO BEM OU SATISFEITO** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem bom	Bom	Muito bom
15 (F9.1)	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16 (F3.3)	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
17 (F10.3)	Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18 (F12.4)	Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19 (F6.3)	Quão satisfeito (a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20 (F13.3)	Quão satisfeito (a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21 (F15.3)	Quão satisfeito (a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22 (F14.4)	Quão satisfeito (a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23 (F17.3)	Quão satisfeito (a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5

24 (F19.3)	Quão satisfeito (a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25 (F23.3)	Quão satisfeito (a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **COM QUE FREQUÊNCIA** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		Nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito Frequentemente	Sempre
26 (F8.1)	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

41 - WHOQOL-OLD

Você deve circular o número que melhor reflete o quanto você se preocupou com o seu futuro durante as duas últimas semanas. Então você circularia o número 4 se você se preocupou com o futuro “Bastante”, ou circularia o número 1 se não tivesse se preocupado “Nada” com o futuro. Por favor, leia cada questão, pense no que sente e circule o número na escala que seja a melhor resposta para você para cada questão.

As seguintes questões perguntam sobre o quanto você tem tido certos sentimentos nas últimas duas semanas.

old_01 Até que ponto as perdas nos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato), afetam a sua vida diária?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_02 Até que ponto a perda de, por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato, afeta a sua capacidade de participar em atividades?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_03 Quanta liberdade você tem de tomar as suas próprias decisões?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_04 Até que ponto você sente que controla o seu futuro?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_05 O quanto você sente que as pessoas ao seu redor respeitam a sua liberdade?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_06 Quão preocupado você está com a maneira pela qual irá morrer?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_07 O quanto você tem medo de não poder controlar a sua morte?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_08 O quanto você tem medo de morrer?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
------	-------------	---------------	----------	--------------

1	2	3	4	5
old_09 O quanto você teme sofrer dor antes de morrer?				
Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

As seguintes questões perguntam sobre quão completamente você fez ou se sentiu apto a fazer algumas coisas nas duas últimas semanas.

old_10 Até que ponto o funcionamento dos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato) afeta a sua capacidade de interagir com outras pessoas?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

old_11 Até que ponto você consegue fazer as coisas que gostaria de fazer?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

old_12 Até que ponto você está satisfeito com as suas oportunidades para continuar alcançando outras realizações na sua vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

old_13 O quanto você sente que recebeu o reconhecimento que merece na sua vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

old_14 Até que ponto você sente que tem o suficiente para fazer em cada dia?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

As seguintes questões pedem a você que diga o quanto você se sentiu satisfeito, feliz ou bem sobre vários aspectos de sua vida nas duas últimas semanas.

old_15 Quão satisfeito você está com aquilo que alcançou na sua vida?

Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

old_16 Quão satisfeito você está com a maneira com a qual você usa o seu tempo?

Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

old_17 Quão satisfeito você está com o seu nível de atividade?

Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

old_18 Quão satisfeito você está com as oportunidades que você tem para participar de atividades da comunidade?

Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

old_19 Quão feliz você está com as coisas que você pode esperar daqui para frente?

Muito Infeliz	Infeliz	Nem feliz nem infeliz	Feliz	Muito Feliz
1	2	3	4	5

old_20 Como você avaliaria o funcionamento dos seus sentidos (por exemplo, audição, visão, paladar, olfato, tato)?

Muito ruim	ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
1	2	3	4	5

As seguintes questões se referem a qualquer relacionamento íntimo que você possa ter. Por favor, considere estas questões em relação a um companheiro ou uma pessoa próxima com a qual você pode compartilhar (dividir) sua intimidade mais do que com qualquer outra pessoa em sua vida.

old_21 Até que ponto você tem um sentimento de companheirismo em sua vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_22 Até que ponto você sente amor em sua vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

old_23 Até que ponto você tem oportunidades para amar?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

old_24 Até que ponto você tem oportunidades para ser amado?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA – GDS-15

1. Está satisfeito (a) com sua vida?	Não(1)	Sim(0)
2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses?	Não(0)	Sim(1)
3. Sente que a vida está vazia?	Não(0)	Sim(1)
4. Aborrece-se com frequência?	Não(0)	Sim(1)
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?	Não(0)	Sim(1)
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	Não(1)	Sim(0)
8. Sente-se frequentemente desamparado (a)?	Não(0)	Sim(1)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	Não(0)	Sim(1)
10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria?	Não(0)	Sim(1)
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)?	Não(0)	Sim(1)

Total:

Avaliação: 0 – 5: Sem depressão 6 – 10: Depressão ligeira 11 – 15: Depressão grave

1 ponto para as respostas SIM nas questões: 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 15

1 ponto para as respostas NÃO nas questões: 1, 5, 7, 11, 12, 13

SELF-REPORT QUESTIONNAIRE - SRQ-20

As próximas questões estão relacionadas a situações que você pode ter vivido nos últimos 30 DIAS.

Se você acha que a questão se aplica a você e você sentiu a situação descrita nos últimos 30 DIAS

responda SIM. Por outro lado, se a questão não se aplica à você e você não sentiu a situação, responda

NÃO. Se você está incerto sobre como responder uma questão, por favor, dê a melhor resposta que

você puder.

1. Tem dores de cabeça freqüentemente?	Não(0)	Sim(1)
2. Tem falta de apetite?	Não(0)	Sim(1)
3. Dorme mal?	Não(0)	Sim(1)
4. Assusta-se com facilidade?	Não(0)	Sim(1)
5. Tem tremores nas mãos?	Não(0)	Sim(1)
6. Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)?	Não(0)	Sim(1)

7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	Não(0)	Sim(1)
8. Tem dificuldade de pensar com clareza?	Não(0)	Sim(1)
9. Tem se sentido triste ultimamente?	Não(0)	Sim(1)
10. Tem chorado mais do que de costume?	Não(0)	Sim(1)
11. Encontra dificuldade de realizar, com satisfação, suas tarefas diárias?	Não(0)	Sim(1)
12. Tem dificuldade para tomar decisões?	Não(0)	Sim(1)
13. Seu trabalho diário lhe causa sofrimento?	Não(0)	Sim(1)
14. É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?	Não(0)	Sim(1)
15. Tem perdido o interesse pelas coisas?	Não(0)	Sim(1)
16. Você se sente pessoa inútil em sua vida?	Não(0)	Sim(1)
17. Tem tido idéia de acabar com a vida?	Não(0)	Sim(1)
18. Sente-se cansado(a) o tempo todo?	Não(0)	Sim(1)
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?	Não(0)	Sim(1)
20. Você se cansa com facilidade?	Não(0)	Sim(1)

Total:

V- ESTILO DE VIDA

USO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS

29. Você consome bebidas alcoólicas? 0() sim 1() não
30. Você consumiu bebidas alcoólicas no último ano (12 meses)? 0() sim 1() não
31. Você consumiu bebidas alcoólicas nos últimos 30 dias? 0() sim 1() não

HÁBITO DE FUMAR

32. Você já foi fumante? 0() sim 1() não
33. Você fuma atualmente? 0() sim 1() não
34. Você fumou no último ano (12 meses)? 0() sim 1() não
35. Você fumou nos últimos 30 dias? 0() sim 1() não
36. Quantos cigarros você fuma por dia? ____ cigarros
37. Há quanto tempo você fuma? ____ anos ____ meses ____ dias

38- 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-se que:
➤ <u>Atividades físicas vigorosas</u> são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar muito mais forte que o normal.
➤ <u>Atividades físicas moderadas</u> são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar um pouco mais forte que o normal.
➤ <u>Atividades físicas leves</u> 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** o 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 10 MINUTOS 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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 10 MINUTOS CONTÍNUOS**?

_____ horas _____ min. _____ dias por semana () 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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 por semana () 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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 por **semana** () 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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 INCLUA 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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**.

3a. 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 3b.**

Dias da sem./Turno		2ª-feira	3ª-feira	4ª-feira	5ª-feira	6ª-feira	Sábado	Domingo
Tempo Horas/min.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

3b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz atividades físicas **MODERADAS AO REDOR DE SUA CASA OU APARTAMENTO (QUINTAL OU JARDIM)** como: levantar pequenos objetos, limpar a garagem, serviço de jardinagem em geral, 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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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.	Manhã							
	Tarde							
	Noite							

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 Horas/min.	Manhã							

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.

Dia da Semana Um dia	Tempo horas/min.		
	Manhã	Tarde	Noite

5b. Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante **UM DIA de final de semana normal?**

UM DIA _____ horas e _____ minutos.

Final de Semana Um dia	Tempo horas/min.		
	Manhã	Tarde	Noite

ALIMENTAÇÃO

Agora gostaria que o(a) senhor(a) me respondesse o que comeu nas últimas 24 horas?

Muito obrigado!

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO - Parecer do CEP

120

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
SUDOESTE DA BAHIA -
UESB/BA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONDIÇÕES DE SAÚDE E ESTILO DE VIDA DE IDOSOS

Pesquisador: Cezar Augusto Casotti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56017816.2.0000.0055

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.575.825

Apresentação do Projeto:

O projeto atende às exigências estabelecidas nas normas vigentes.

"O envelhecimento é um processo natural que ocorre na evolução humana, caracterizando-se como 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 a evolução das condições saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia. Trata-se de um estudo de

coorte. A população do estudo será constituída por indivíduos com 60 anos ou mais, de ambos os sexos e residentes na área urbana 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 = 5%. Os aspectos éticos

Endereço: Avenida José Moreira Sobrinho, s/n

Bairro: Jequiezinho

CEP: 45.206-510

UF: BA

Município: JEQUIE

Telefone: (73)3528-9727

Fax: (73)3525-6683

E-mail: cepuesb.jq@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
SUDOESTE DA BAHIA -
UESB/BA



Continuação do Parecer: 1.575.825

deste estudo estão pautados na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo possibilitará o reconhecimento das condições de saúde e estilo de vida da população em questão".

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral está claro. Apesar da quantidade de objetivos específicos apresentados, fato este que aumenta a complexidade da pesquisa, os mesmos estão coerentes com a proposta.

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução das condições saúde e estilo de vida de idosos residentes na zona urbana do município de Aiquara, Bahia.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas dos idosos residentes no município de Aiquara-BA;
- Estimar a prevalência e incidência das doenças autorreferidas, níveis glicêmicos, colesterol (total, HDL-c, LDL-c), triglicerídeos, função física e medidas antropométricas dos idosos residentes na referida cidade;
- Verificar o estilo de vida (uso do álcool; uso do tabaco; atividade física; estado nutricional) dos idosos da referida cidade;
- Investigar a prevalência e incidência das condições de saúde mental dos idosos da referida cidade;
- Identificar fatores sociais, comportamentais, biológicos e de estilo de vida associados à prevalência e incidência das DCNT nos idosos do município de Aiquara-BA;
- Avaliar o controle autonômico do coração por meio da variabilidade da frequência cardíaca dos idosos do município de Aiquara-BA;
- Investigar disfunções do controle postural e equilíbrio relacionados ao risco de quedas em idosos do município de Aiquara-BA;
- Analisar a farmacoterapia empregada pelos idosos de Aiquara-BA;
- Analisar a associação de fatores de risco com a sobrevivência de idosos de Aiquara-BA;
- Verificar as condições de saúde bucal de idosos de Aiquara-BA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto atende às exigências estabelecidas nas normas vigentes, e resultará em importantes benefícios para os participantes.

Endereço: Avenida José Moreira Sobrinho, s/n
Bairro: Jequiezinho **CEP:** 45.206-510
UF: BA **Município:** JEQUIE
Telefone: (73)3528-9727 **Fax:** (73)3525-6683 **E-mail:** cepuesb.jq@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
SUDOESTE DA BAHIA -
UESB/BA



Continuação do Parecer: 1.575.825

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e apresenta potencial para importantes resultados para a população participante, inclusive no que diz respeito à definição de políticas públicas em atenção à saúde do idoso.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto atende às exigências estabelecidas nas normas vigentes.

Recomendações:

Recomendo a aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende às condições necessárias para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião do dia 01/06/2016, a plenária CEP/UESB aprovou o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_714174.pdf	11/05/2016 18:29:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	10/05/2016 17:44:41	Cezar Augusto Casotti	Aceito
Outros	Instrumento_corrigido_SAUDOSO_2017.pdf	10/05/2016 17:41:57	Cezar Augusto Casotti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	dadosnaocoleados.jpg	10/05/2016 17:37:55	Cezar Augusto Casotti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Encaminhamento.jpg	10/05/2016 17:35:24	Cezar Augusto Casotti	Aceito
Outros	Folharosto2.pdf	10/05/2016 17:32:16	Cezar Augusto Casotti	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto1.pdf	10/05/2016 17:31:44	Cezar Augusto Casotti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	10/05/2016 17:21:17	Cezar Augusto Casotti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida José Moreira Sobrinho, s/n
Bairro: Jequiezinho **CEP:** 45.206-510
UF: BA **Município:** JEQUIE
Telefone: (73)3528-9727 **Fax:** (73)3525-6683 **E-mail:** cepuesb.jq@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.575.825

Não

JEQUIE, 01 de Junho de 2016

Assinado por:
Ana Angélica Leal Barbosa
(Coordenador)

ANEXO B – 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**” realizada por professores e alunos dos Programa de Pós-graduação em 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.

Prof. Dr. Cezar Augusto Casotti
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:



Assinatura do participante do estudo

Polegar Direito

Jequié, __/__/__

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