



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MAIARA DE FÁTIMA DE BRITO BRITO

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E
FREQUENCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE CYP2D6 NA COMUNIDADE
QUILOMBOLA DO CURIAÚ**

**Macapá/AP
2022**

MAIARA DE FÁTIMA DE BRITO BRITO

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E
FREQUENCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE CYP2D6 NA COMUNIDADE
QUILOMBOLA DO CURIAÚ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr.Rafael Lima Resque

Macapá/AP
2022

MAIARA DE FÁTIMA DE BRITO BRITO

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E
FREQUENCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE CYP2D6 NA COMUNIDADE
QUILOMBOLA DO CURIAÚ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data de aprovação: ____/____/____

Orientador: Rafael Lima Resque

Silvia Maria Mathes Faustino–UNIFAP

Raimundo Nonato Picanço Souto–UNIFAP

à minha vida: Maria Alice

AGRADECIMENTOS

Aos moradores da comunidade do Curiaú que aceitaram participar deste estudo.

À minha família, que esteve diretamente ligada em toda trajetória de estudo da minha vida, meus pais: Fátima e Cantídio, em especial à minha mãe que mesmo nos tempos difíceis sempre arranhou um jeito de não me deixar cair e sempre ficou com a Maria para que eu pudesse estudar.

À minha irmã, Marisa, que sempre me deu força nos momentos turbulentos.

Aos professores extraordinários que tornaram este trabalho possível. Ao meu orientador Prof. Rafael Resque, por ter aceitado desde o início toda a proposta do trabalho e não me deixar desistir nas inúmeras vezes em que tive vontade. Ao prof. Emerson Castilho, que incansavelmente me ajudou todas as vezes em que precisava tirar dúvidas, e abdicou de seu tempo sempre que possível.

Aos amigos guerreiros que conquistei nesse período no laboratório: Gabriel, Eduarda, Tainá, Yasmin, Robson e Anderson. Obrigada por tudo meus caros amigos, pelo companheirismo, pela compreensão e por todos os momentos em que só nós sabemos o quanto era difícil e ao mesmo tempo divertido todas as coisas. Às amigas Jerusa e Monizi, por participarem dessa jornada, dando apoio, altas risadas e sendo o aconchego que precisava nos dias mais difíceis. E aos amigos do Laboratório de Microbiologia por todo o apoio: Gabriel Dias e Mateus Goes.

Obrigada especial ao Gabriel Espindola, um ser indescritível, por me emprestar seu ombro pra chorar e por sempre estar ao meu lado nas mais diversas ideias loucas de ir ao laboratório a noite e por todos os riscos que passamos em prol de um só objetivo.

Por fim, aos meus laços externos e não menos importante nesse processo: Rafael, Lucilene, Neuziane e Karina. Meu amigo Rafael, obrigada por todas as dicas e por todas as respostas de tantas dúvidas que eu tinha.

À Universidade Federal do Amapá e ao CNPq por oferecerem os meios para que este trabalho fosse concluído.

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um problema de saúde pública mundial de alta prevalência, atingindo 36 milhões de indivíduos adultos no Brasil e podendo ser a principal causa de morte por complicações cardiovasculares. No tratamento farmacológico destacam-se os betabloqueadores, que são frequentemente utilizados como terapia para o tratamento de hipertensão, e são metabolizados pela isoenzima 2D6 do citocromo P450. **Objetivo:** Investigar os aspectos epidemiológicos e a variabilidade do gene CYP2D6 na comunidade quilombola do Curiaú, bem como verificar a sua associação com a HAS. **Material e Métodos:** Os dados epidemiológicos foram coletados através de dois questionários estruturados com perguntas fechadas aplicados a 71 voluntários, dos quais 57 aceitaram doar seu material genético. As amostras foram coletadas por meio de *swab* oral, onde o DNA foi extraído utilizando o método de Sambrook e Russell (2001) adaptado. Foi realizada PCR convencional por meio de dois pares de iniciadores para duas regiões diferentes do gene, e após realizada a purificação dos fragmentos para posterior sequenciamento pelo método de Sanger com o ABI PRISM 3500 (Life Technologies). Os dados epidemiológicos e do sequenciamento foram tabulados no programa Excel, e utilizou-se o programa *Bioestat* 5.0 para determinar a média de idade e coeficiente de variação, e para comparar as frequências genotípica e alélica através do teste Qui-Quadrado (χ^2). **Resultados:** A média de idade foi de 49,01 anos (coeficiente de variação – CV: 36,5%), sendo 64,5% (n=46) do sexo feminino e 35,2 % (n=25) do sexo masculino. As frequências genotípicas para o grupo de indivíduos diagnosticados com HAS e para os normotensos foram de 26% (TT) e 58% (CT) e 30% (TT) e 50% (CT) (p=0,750) para a variante rs16947; de 0% (AA) e 11% (GA) e 2% (AA) e 5% (GA) (p=0,603) para a variante rs3892097; de 37% (CC) e 47% (GC) e 53% (CC) e 37% (GC) (p=0,521) para a variante rs1058164; respectivamente. **Conclusão:** Foi observada elevada prevalência de HAS na comunidade quilombola do Curiaú. Entre os polimorfismos estudados, o rs1058164 apresentou a maior frequência alélica entre os grupos com e sem diagnóstico; o polimorfismo rs3892097 foi o que obteve uma menor frequência alélica entre os dois grupos. Não houve relação dos SNPs com o desenvolvimento de HAS.

Palavras-chave: Hipertensão; Quilombolas; Pressão Arterial; Prevalência.

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is a highly prevalent public health problem worldwide, affecting 36 million adults in Brazil and being the leading cause of death from cardiovascular complications. In pharmacological treatment, beta-blockers stand out, often used as therapy for the treatment of hypertension, and are metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme 2D6. **Objective:** To investigate the epidemiological aspects and the variability of the CYP2D6 gene in the Quilombola community of Curiaú, as well as to verify its association with SAH. **Material and Methods:** Epidemiological data were collected through two structured questionnaires with closed questions applied to 71 volunteers, of which 57 agreed to donate their genetic material. Samples were collected using an oral swab, where the DNA was extracted using the method adapted from Sambrook and Russell (2001). Conventional PCR was performed using two pairs of primers for two different regions of the gene, and after purification of the fragments for subsequent sequencing by the Sanger method with the ABI PRISM 3500 (Life Technologies) was performed. The epidemiological and sequencing data were tabulated in Excel program, and the Bioestat 5.0 program was used to determine the mean age and coefficient of variation and to compare genotypic and allelic frequencies using the Chi-Square (χ^2) test. **Results:** The mean age was 49.01 years (coefficient of variation - CV: 36.5%), with 64.5% (n = 46) female and 35.2% (n = 25) male. The genotypic frequencies for the group of individuals diagnosed with SAH and for normotensive individuals were 26% (TT) and 58% (CT) and 30% (TT) and 50% (CT) (p=0.750) for the rs16947 variant; from 0% (AA) and 11% (GA) and 2% (AA) and 5% (GA) (p=0.603) for the rs3892097 variant; from 37% (CC) and 47% (GC) and 53% (CC) and 37% (GC) (p=0.521) for the rs1058164 variant; respectively. **Conclusion:** A high prevalence of SAH was observed in the Quilombola community of Curiaú. Among the polymorphisms studied, rs1058164 presented the highest allele frequency between the groups with and without diagnosis; the rs3892097 polymorphism was the one with the lowest allelic frequency between the two groups. There was no relationship between SNPs and the development of SAH.

Key words: Hypertension; Quilombolas; Blood pressure; Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relação da resposta à mesma dose de um fármaco em grupos com diferentes alterações no perfil metabólico e polimorfismos em genes codificadores de enzimas metabolizadoras.....	15
Figura 2 – Área da APA do Curiaú..	350

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.	15
Tabela 2 – Tabulação dos dados de frequência das características epidemiológicas de Sexo e Idade obtida através dos questionários aplicados na comunidade.....	35
Tabela 3 – Frequência genotípica e alélica das variantes rs16947 (CYP2D6*2), rs3892097 (CYP2D6*4) e rs1058164 (CYP2D6*10A) nos grupos de pessoas com diagnóstico confirmado de HAS (hipertensos) e sem diagnóstico de HAS (normotensos), e teste de qui-quadrado.	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	American Heart Association
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
FR	Fatores de Risco
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
LOA	Lesão de Órgão Alvos
MS	Ministério da Saúde do Brasil
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS	14
3.2	HIPERTENSÃO ARTERIAL	14
3.3	FATORES DE RISCO PARA HAS.....	16
3.3.1	Idade.....	17
3.3.2	Sexo e etnia	17
3.3.3	Excesso de peso e obesidade.....	18
3.3.4	Ingestão de sal	18
3.3.5	Ingestão de álcool.....	18
3.3.6	Sedentarismo	19
3.3.7	Fatores socioeconômicos e genéticos	19
3.4	EPIDEMIOLOGIA.....	19
3.5	TRATAMENTO	20
3.6	FARMACOGENÉTICA.....	22
3.7	ENZIMA CYP2D6	24
3.8	BLOQUEADORES BETADRENÉRGICOS.....	27
3.9	POPULAÇÕES QUILOMBOLAS	28
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	31
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	31
4.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO	31
4.5	COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	32
4.6	COLETA DAS AMOSTRAS.....	32
4.7	EXTRAÇÃO DE DNA.....	32
4.8	GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS	33
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1	ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	35
5.2	PERFIL DOS PORTADORES DE HAS	35
5.3	GENOTIPAGEM	39
6	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS.....	45
	LISTA DE ANEXOS	55

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um problema de saúde pública mundial de alta prevalência, podendo ser a principal causa de morte por complicações cardiovasculares e está associada com frequência a variações metabólicas no organismo, assim como a alterações funcionais e/ou estruturais em órgãos alvo como o coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos (SBC; SBH; SBN, 2010). Além disso, a falta de informação da população e as dificuldades no acesso aos serviços de saúde contribuem para o baixo controle desta doença (MOURA *et al.*, 2015).

A HAS atinge 32,5% (36 milhões) indivíduos adultos no Brasil, sendo a maior prevalência observada entre as mulheres (26,9%) do que entre indivíduos do sexo masculino (21,3%) (MALACHIAS *et al.*, 2016). Dados obtidos entre 2006 e 2014, estimam que a prevalência de HAS autorreferida em indivíduos com 18 anos ou mais, residentes nas capitais, variou de 23% a 25% nesse período (VIGITEL, 2014). Apesar de não possuir estudos representativos em nível nacional sobre a HAS no Brasil, há pesquisas localizadas que mostram prevalências elevadas, situando-se no nível de 20 a 45% da população adulta (FREITAS *et al.*, 2001).

O objetivo do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, que são aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais e de outros fatores agravantes. São utilizadas tanto medidas não-farmacológicas isoladas, como associadas a fármacos anti-hipertensivos, que buscam pela redução não só dos níveis tensionais como também a redução de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

No tratamento farmacológico pode-se destacar os betabloqueadores, que são frequentemente utilizados como terapia para o tratamento de hipertensão e doenças cardíacas. Diversos desses medicamentos são metabolizados pela isoenzima 2D6 do citocromo P450 (CYP), entre eles estão o propranolol, carvedilol e metoprolol. Assim, variações genéticas encontrados no gene CYP2D6 podem influenciar diretamente na metabolização desses fármacos.

O objetivo deste trabalho consiste em observar os aspectos epidemiológicos e investigar a variabilidade genética do gene CYP2D6 em uma população residente na

comunidade quilombola do Curiaú, assim como verificar a relação da presença dos polimorfismos encontrados com o desenvolvimento de HAS. Além disso, os resultados encontrados podem contribuir para uma melhor visibilidade dos impactos de variantes do CYP2D6 e sua relação com a metabolização de fármacos anti-hipertensivos da classe dos betabloqueadores, identificando assim, necessidades de saúde e de intervenção terapêutica nesta população.

2.1 OBJETIVO GERAL

Observar os aspectos epidemiológicos e investigar a variabilidade genética do gene CYP2D6 em uma população residente na comunidade quilombola do Curiaú, assim como verificar a relação da presença dos polimorfismos encontrados com o desenvolvimento de HAS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os dados epidemiológicos da população estudada;
- Descrever a frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos rs3892097 (G1847A), rs1058164 (G1662C) e rs16947 (C2851T) do gene CYP2D6;
- Associar os polimorfismos genotipados com o desenvolvimento da HAS;
- Comparar as variações genéticas encontradas nos voluntários com o perfil de metabolização de betabloqueadores descritos na literatura.

3.1 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

O envelhecimento da população tem como base as mudanças políticas e socioeconômicas que ao longo do tempo geraram transformações nos perfis demográfico e epidemiológico em diferentes grupos populacionais (PORCIÚNCULA *et. al*, 2014).

As DCNT representam um problema mundial que tem levado a um índice elevado de óbitos prematuros, além disso, tem ocasionado mudanças drásticas na qualidade de vida dos indivíduos, causando assim um grande impacto econômico para famílias, comunidades e para a sociedade (MALTA, 2014).

Dentre as doenças crônicas, a hipertensão arterial (HA) é considerada uma DCNT, decorrente da combinação de diversos fatores, associada a um componente genético que varia de 25 a 60%. Esta patologia é considerada um problema de saúde pública mundial e acomete aproximadamente 25% da população, com possibilidade de elevação para 29% até o ano de 2025 (MILLS, *et. al*, 2015). Quando a HA está associada à diabetes mellitus (DM), é possível observar um elevado impacto no rendimento do trabalho e da renda familiar (KANKEU *et al.*, 2013).

3.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HAS é um problema de saúde pública que possui alta prevalência e é um fator significativo que desencadeia as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares que nos dias de hoje são as principais causas de morte em países industrializados e em alguns países em desenvolvimento como, por exemplo, o Brasil (MACMAHON *et al.*, 1995; SOARES *et al.*, 2012).

A HAS é definida como o aumento dos níveis pressóricos acima dos padrões considerados normais. Para o diagnóstico da hipertensão, o ponto de corte mais empregado é o da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) que considera um indivíduo hipertenso aquele que não está fazendo uso de medicação anti-hipertensiva e que apresenta pressão arterial sistólica (PAS) maior e igual a 140 mmHg ($PAS \geq 140$ mmHg) e/ou pressão arterial

diastólica (PAD) maior e igual a 90 mmHg ($PAD \geq 90$ mmHg)(SBC, 2010; SELEM *et al.*, 2013; MALACHIAS *et al.*, 2016, BARROSO *et al.*, 2020).A classificação da HAS pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

Classificação*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	< 120		< 80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	e/ou	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	e/ou	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

* A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica.

**A HA sistólica isolada, caracterizada pela $PAS \geq 140$ mmHg e $PAD < 90$ mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados.

***A HA diastólica isolada, caracterizada pela $PAS < 140$ mmHg e $PAD \geq 90$ mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Fonte: BRASIL, 2020.

A HAS é frequentemente associada a distúrbios do metabolismo, alterações de órgãos-alvo, que pode ser agravada por fatores de risco. Além disso, essa patologia possui associação independente com ocorrências de morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC) (LEWINGTON *et al.*, 2003; WEBER *et al.*, 2014; ESH/ESC, 2013; SBC, 2010).

É importante ressaltar que o diagnóstico da HAS não requer tecnologia complexa e traduz-se na média aritmética da PA maior ou igual a 140/90mmHg, aferida em pelo menos três dias diferentes com intervalo mínimo de uma semana entre as medidas. A obtenção de um valor elevado em apenas um dia, mesmo que em mais do que uma medida, não é requisito suficiente para estabelecer o diagnóstico (BRASIL, 2013).

Esta doença é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública, agravada por fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e *diabetes mellitus* (DM). (SBC; SBH; SBN, 2010; MALACHIAS *et al.*, 2016).Além disso, a falta de informação da população e as dificuldades no acesso aos serviços de saúde contribuem para o baixo controle desta doença (MOURA *et al.*, 2015).

A hipertensão arterial é uma doença grave e frequente, que tende a crescer devido ao aumento do envelhecimento da população, hábitos sedentários e obesidade (BUNKER, 2014). A hereditariedade da hipertensão está estimada na faixa de 30-60% e o grande número dos casos é chamado de “hipertensão essencial”, resultante de vários fatores genéticos e ambientais (SALOMAA, 2014).

Segundo Freitas *et al.* (2006), diversos estudos epidemiológicos sugerem que variantes genéticas, incluindo variações dos genes do angiotensinogênio (AGT), da renina (REN), da enzima conversora de angiotensina (ACE), do receptor tipo 1 da angiotensina II (AGTR1) e da aldosterona sintetase (CYP11B2), elevam o risco de hipertensão essencial, apresentando formas polimórficas conflitantes em diferentes populações.

A variação mais comum é a troca de um par de bases do DNA denominada de Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) quando a prevalência de uma destas mutações é maior que 1% na população sendo considerada uma das principais causas da predisposição individual a doenças. Assim, a combinação de fatores ambientais com o substrato genético polimórfico darão uma maior ou menor predisposição de cada indivíduo a desenvolver ou não uma doença complexa como a Hipertensão Arterial (RONDINELLI; MOURA-NETO, 2003).

De Leon *et al.* (2006) cita em seu trabalho que a capacidade limitada do polimorfismo CYP2D6*4 G/A para metabolizar substâncias resulta em uma capacidade limitada para metabolizar substâncias, prolongando o tempo de exposição a neurotoxinas, o que pode levar a ocorrência de AVE (acidente vascular encefálico).

Um exemplo de SNP clinicamente relevante é o que ocorre na região promotora do gene da sintetase endotelial do óxido nítrico (eNOS), onde alteração da base do DNA (T → C) reduz a transcrição do gene, reduzindo, assim, a síntese de eNOS e provavelmente, a produção do óxido nítrico (NO), importante no processo de manutenção da homeostase cardiovascular. A associação deste SNP a outro localizado em uma região codificadora (relacionado pela substituição de um aminoácido: Glu → Asp) possui associações com o risco aumentado de desenvolvimento da HA (SANDRIM *et al.*, 2006).

3.3 FATORES DE RISCO PARA HAS

Na maioria das vezes, a causa da hipertensão arterial é desconhecida. Porém, existem vários fatores que podem estar relacionados com a elevação da PA. (MARIA DEL CARMEN

et al., 2003, BARROSO *et al.*, 2020). Os fatores de risco para hipertensão citados na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão são: idade, sexo e etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos e genéticos (MALACHIAS *et al.*, 2016).

3.3.1 Idade

Em seu trabalho, Machado *et. al.* (2012) afirma que diversos estudos mostraram a relação da idade como fator de risco para HA, pois com o passar dos anos ocorrem alterações na musculatura lisa e no tecido conjuntivo dos vasos sanguíneos. Segundo Barroso *et. al* (2021), em pessoas acima de 60 anos, cerca de 65% possuem HA. Além disso, com a elevação no número de idosos (≥ 60 anos) nas próximas décadas, é esperado um aumento considerável da prevalência desta doença e suas complicações.

Na população mais jovem, a PA é maior entre homens, mas a elevação dos níveis pressóricos por década se apresenta maior nas mulheres. Assim, aos 60 anos, a PA entre as mulheres costuma ser mais elevada e a prevalência de HA, maior. Em ambos os sexos, a frequência de HA eleva com a idade, alcançando 61,5% e 68,0% na faixa etária de 65 anos ou mais, em homens e mulheres, respectivamente (MENNI *et. al.*, 2013).

3.3.2 Sexo e etnia

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, os dados de prevalência de HA autorreferida apresentaram resultados diferentes entre os sexos, sendo mais alta em mulheres (24,2%) e indivíduos de raça negra/cor preta (24,2%) quando se compara a adultos pardos (20,0%), mas não nos brancos.

Dados do VIGITEL (2016) mostraram que, no Município de Macapá, a prevalência de HA autorreferida em adultos ≥ 18 anos foi maior em pessoas do sexo feminino do que no sexo masculino (19,2% versus 15,8%).

Há uma maior predisposição dos indivíduos de etnia negra que a branca quando se refere a níveis de PA mais elevados, havendo uma evidência de que possuem maiores chances de desenvolver a HAS. Além disso, possuem maiores chances de desenvolvimento das formas mais graves da hipertensão e de outras patologias associadas. No entanto, é preciso considerar

o fato de que a população brasileira é bastante miscigenada, o que dificulta sua classificação (MACHADO *et. al.*, 2012).

3.3.3 Excesso de peso e obesidade

A hipertensão tem um aumento de sua prevalência entre pessoas com excesso de peso e a forma grave desta doença parece estar intimamente ligada com o nível de gordura corporal e sua distribuição principalmente visceral. Desse modo, supõe-se que os casos de HA, um terço está associado com a obesidade e que pessoas consideradas obesas apresentam cerca de três vezes mais chances de desenvolver a doença. (GALVÃO, *et. al.*, 2002).

Burgos *et. al.*, (2014), afirma que diversos estudos mostram que há uma importância entre o ganho de peso com a elevação dos níveis de PA e a diminuição desse ganho com a redução dos níveis pressóricos.

3.3.4 Ingestão de sal

O consumo elevado de sal representa um fator de risco para a elevação da PA e com isso, a prevalência de HA. Segundo Barroso *et al.* (2021), estudos científicos revelam uma ligação entre a ingestão de sódio a DCV e AVE, isso ocorre quando a ingestão média é superior que 2g de sódio, o que equivale a 5g de sal de cozinha.

Evidências epidemiológicas mostram que há uma correlação direta entre a magnitude da ingestão de sódio e o aumento da prevalência de HA. Populações que ingerem pouca quantidade de sódio praticamente não apresentam hipertensão (STAMLER, *et.al.*, 1996). A sensibilidade ao sal também aumenta de acordo com a idade e é mais forte em afro-americanos, obesos e pacientes com síndrome metabólica (SM) ou doença renal crônica (DRC) (OBARZANEK *et al.*, 2003; CHEN *et al.*, 2009)

3.3.5 Ingestão de álcool

Diversos estudos epidemiológicos e clínicos mostraram que a ingestão crônica de etanol (mais de três drinques por dia, 30g de etanol) está relacionado com a elevação da

incidência de hipertensão e o aumento do risco de doenças cardiovasculares (HUSAIN *et al.*, 2014). Estima-se que o consumo excessivo de álcool seja responsável por cerca de 10-30% dos casos de HA e em torno de 6% da mortalidade de todas as causas no mundo (BARROSO *et al.*, 2021.)

3.3.6 Sedentarismo

Há uma relação direta entre sedentarismo, elevação dos níveis pressóricos e HA (PRECOMA *et al.*, 2019; ARNETT *et al.*, 2019; WHELTON *et al.*, 2017; CAREY *et al.*, 2018). No século 21, o sedentarismo passou a ser classificado como um problema de saúde pública que está relacionado com diversas comorbidades, como a HAS, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, síndrome metabólica e dislipidemia (AZIZ *et al.*, 2014.)

3.3.7 Fatores socioeconômicos e genéticos

Barroso *et al.*, (2021) destaca que a falta de escolaridade e condições de moradia inadequadas, são fatores de risco socioeconômicos. Além disso, pode-se destacar a baixa renda familiar como um fator considerável para HA. Além disso, no Brasil, estudos verificaram o efeito de polimorfismos genéticos em quilombolas, porém não conseguiram verificar um padrão de maior prevalência. Estes estudos detectaram uma grande influência da miscigenação, o que torna ainda mais difícil a identificação de um padrão genético para o aumento dos níveis pressóricos (MALACHIAS *et al.*, 2016).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a hipertensão cause 7,5 milhões de mortes todo ano, representando aproximadamente 12,8% do total de óbitos ocorridos, sendo, assim, a principal causa de morte no mundo (WHO, 2011). A HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, no Brasil, sendo de maior prevalência em mulheres (26,9%) do que entre indivíduos do sexo masculino (21,3%) (MALACHIAS *et al.*, 2016). Dados obtidos entre 2006 e 2014, estimam que a prevalência de HA autorreferida em indivíduos com 18 anos ou mais, residentes nas capitais,

variou de 23% a 25% nesse período (VIGITEL, 2014), segundo a Organização Mundial da saúde (OMS) (2009), 51% das doenças cerebrovasculares e 45% das doenças isquêmicas do coração estão ligadas a HA.

Apesar de não possuir estudos representativos em nível nacional sobre a hipertensão arterial, no Brasil, há pesquisas localizadas que mostram prevalências elevadas, situando-se no nível de 20 a 45% da população adulta (FREITAS *et al.*, 2001).

Segundo o Plano Global de Enfrentamento das DCNT, a meta estabelecida de redução da hipertensão arterial será em 25% entre 2015 e 2025. Andrade *et. al* (2013) diz que no Brasil, esse plano de ações estratégicas foi delineado para os anos de 2011 à 2022. Dentre estas metas destacam-se a diminuição do teor de sódio em alimentos industrializados, o incentivo à prática de atividade física através do Programa Academia da Saúde e medicamentos disponíveis gratuitamente.

Segundo o conjunto de dados *Global Burden of Disease* (GBD), em 2017, ocorreram 17,7 milhões de óbitos causados por doenças cardiovasculares, sendo 75% em países de baixa e média renda, em razão do seu reduzido acesso à atenção básica. Em termos de número absoluto, esta estimativa, equivale a 31% das mortes globais, tendo as causas de óbitos por agravos cardiovasculares mais prevalentes o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC) (PAHO; WHO, 2017).

Os estudos epidemiológicos de base populacional são importantes para se ter conhecimento da distribuição da exposição e do adoecimento por hipertensão no País e os fatores e condições que induziram a dinâmica desses padrões de risco na comunidade. O reconhecimento dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares planejados com educação comunitária e monitoramento-alvo dos indivíduos de alto risco contribuíram para uma queda considerável na mortalidade, em quase todos os países desenvolvidos (REDDY, 1998).

3.5 TRATAMENTO

Na hipertensão arterial, a pressão sanguínea aumentada atua diretamente na parede das artérias, o que pode levar a produção de lesões irreversíveis. Por isso, é importante a utilização de anti-hipertensivos que ajudarão na redução da morbidade e mortalidade

cardiovasculares, principalmente na prevenção de acidentes vasculares, insuficiência cardíaca e renal (GIROTTTO *et al.*, 2010).

A terapia medicamentosa e não medicamentosa constitui, basicamente, o tratamento para hipertensão arterial. O tratamento não farmacológico consiste na mudança de hábitos, como monitoramento do peso, alimentação adequada, prática de atividade física, cessação do tabagismo e diminuição do consumo de bebidas alcoólicas (FREITAS *et al.* 2012).

Para o tratamento medicamentoso, as classes de anti-hipertensivos utilizadas, preferencialmente, em monoterapia ou combinação são: os diuréticos tiazídicos (DIU) ou similar, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB) (com indicação específica).

Os betabloqueadores são frequentemente utilizados para tratamento de doenças cardiovasculares e não cardiovasculares. São usados como terapia para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca e angina do peito e em pacientes pós-infarto do miocárdio. Diversos medicamentos da classe dos betabloqueadores são metabolizados pela isoenzima 2D6 do citocromo P450 (CYP), entre eles estão o propranolol, carvedilol e metoprolol. O medicamento metoprolol é extensivamente metabolizado pelo CYP2D6, sendo essa enzima responsável por 70% a 80% do metabolismo do metoprolol (REGARDH *et al.*, 1980; MURTHY *et al.*, 1990.)

A falta de adesão ao tratamento é uma das dificuldades enfrentadas no atendimento de pessoas com hipertensão (CAR *et al.*, 1991). Lessa e Hage (1998) afirmam que metade dos hipertensos conhecidos não realiza nenhum tipo de tratamento e dentre as pessoas que o fazem, poucas apresentam o controle da pressão arterial. Além disso, entre 30 a 50% dos hipertensos descontinuem o tratamento no primeiro ano e 75%, depois de cinco anos.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), essa patologia pode ser classificada como resistente ao tratamento quando através do plano terapêutico como medidas de estilo de vida apropriadas, a utilização de um diurético e dois outros anti-hipertensivos de classes diferentes em doses adequadas (sem a inclusão de um antagonista do receptor mineral o corticoide) não apresenta diminuição dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica para <140 mm Hg e 90 mm Hg, respectivamente (MANCIA *et al.*, 2013).

É importante ressaltar que a hipertensão pode ser tratada e controlada através de mudanças nos hábitos de vida e com medicamentos de baixo custo que possuem poucos efeitos colaterais, sendo eficazes e de fácil aplicação na Atenção Básica (AB) (BRASIL, 2013).

3.6 FARMACOGENÉTICA

Vetti *et al.* (2010) explicam que a farmacogenética investiga possíveis associações entre variações genéticas individuais e as respostas aos fármacos, além de suas influências no metabolismo, transporte, toxicidade e ação de uma droga. Esta ciência objetiva detectar meios de triagem para o melhoramento da prática clínica, possibilitando identificar através do genótipo de cada paciente quais medicamentos serão mais eficazes em reduzir a PA, diminuindo os efeitos adversos e permitindo que o tempo de tentativa e erro seja menor na monitorização terapêutica e, como resultado, uma melhor resposta ao tratamento (GONZAGA, 2014).

As variações genéticas e os polimorfismos ajudam a compreender o nível de diversidade individual que pode existir entre os indivíduos de uma população em sua composição de enzimas e outros produtos gênicos. Os variados genótipos que representam cada um dos milhões de polimorfismos existentes são adquiridos quase que de forma independente um dos outros, e existe um grande número de combinações de genótipos e fenótipos. Por causada interação dos produtos de vias metabólicas codificadas, pode-se afirmar que cada indivíduo possui uma constituição química geneticamente própria, respondendo de forma diferente ao ambiente, alimentos e fármacos (THOMPSON; MCINNES; WILLARD; 1993).

São encontrados polimorfismos em mais de 30 enzimas que realizam a metabolização de fármacos em humanos. Existem diferenças étnicas marcantes entre estas enzimas e muitas são capazes de causar alterações funcionais em proteínas codificantes e, consequentemente, no metabolismo de drogas (GUTIÉRREZ, 2004).

A herança de uma característica controlada por apenas um *locus* genético com dois alelos é chamada de polimorfismo genético, onde o alelo que é menos comum possui uma frequência por volta de 1% ou mais. As variações que modificam o metabolismo de fármacos podem possuir alteração em um único nucleotídeo (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNP),

assim como duplicação ou deleção do gene, pequenas inserções ou deleções, cópia de variantes que possam afetar a expressão gênica ou a conformação da proteína que se formou (ABRAHAM; ADITHAN, 2001; GREGORI *et al.*, 2010; TEH; BERTILSSON, 2012; EUM *et al.*, 2016).

Um número grande de polimorfismos vem sendo identificados e catalogados. Porém, somente alguns deles apresentam consequências funcionais, ou seja, levam a alterações na expressão gênica, na síntese e atividade biológica de proteínas que estes codificam, podendo haver alterações nas respostas às drogas. Ou seja, quando ocorre um SNP em uma região que codifica o gene de um receptor, a base do DNA substituída por outra pode levar a alteração na estrutura do receptor, alterando, assim, a interação deste receptor ao seu ligante que pode ser endógeno e/ou aos fármacos. Além disso, os SNPs que estão localizados na região que promove o gene podem alterar a expressão gênica, mudando a quantidade de proteínas envolvidas nas respostas às drogas (NAKAYAMA *et al.*, 1999).

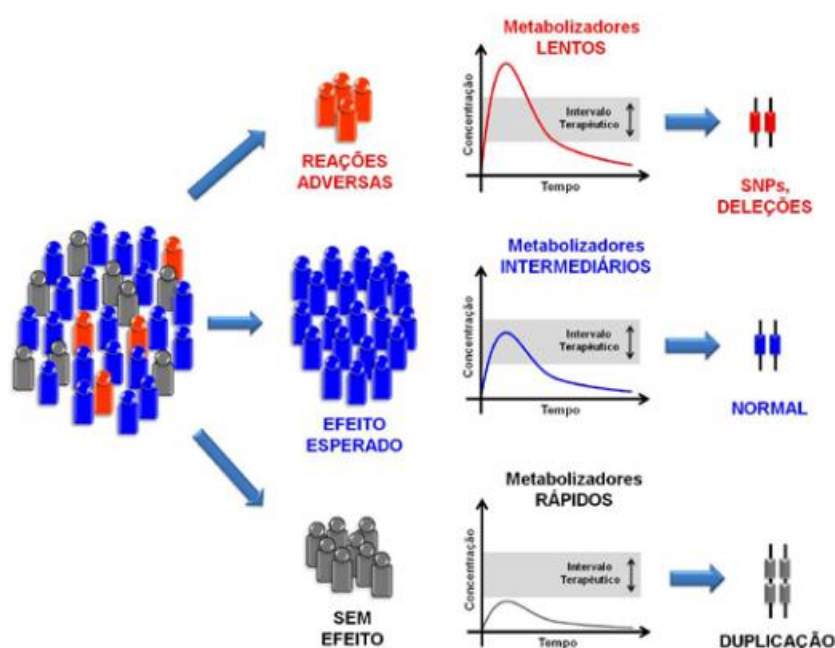
Quando se utiliza a estratégia de dosagens de drogas que são obtidas através de estudos clínicos de fase I e II, realizados com uma pequena quantidade de indivíduos, é possível que estas drogas causem efeitos variáveis que não foram previstos, pois poderá haver pessoas que apresentem polimorfismos capazes de afetar enzimas importantes para a metabolização da droga. Devido a isso, seria necessária a adequação da dose para estes indivíduos a fim de evitar uma possível toxicidade ou ineficácia do tratamento (SANDRIM *et al.*, 2006).

Segundo a variante genética que indivíduos apresentam em uma população, estes podem ser caracterizados como metabolizadores normais, lentos e rápidos, conforme a capacidade apresentada para a metabolização de drogas. Esta característica entre indivíduos acarreta em consequências diretas sobre a farmacocinética (SANDRIM *et al.*, 2006). As variantes mais frequentes são do tipo SNP, que no processo de codificação dará origem, ou não, a uma enzima muito ativa, ativa ou que possui atividade reduzida (BANDEIRA *et al.*, 2014).

Os medicamentos betabloqueadores, utilizados no tratamento da pressão alta, são drogas que sofrem metabolização, na sua maioria, pela enzima CYP2D6. Um estudo realizado revelou que a existência de polimorfismo no gene que codifica esta enzima diminuiu 60% a taxa de depuração plasmática do carvedilol, resultando em aumento de sua disponibilidade em mais de 150%. Além disso, em pessoas que apresentam metabolização lenta para CYP2D6,

outro estudo mostrou que estas possuem 5 vezes mais probabilidade de apresentar efeitos adversos relacionados ao uso de metoprolol, quando comparadas a metabolizadores normais (BROOKES, 1999; ANDERSON et al., 2003).

Figura 1 – Correlação entre a resposta à mesma dose de um fármaco em grupos com diferentes alterações no perfil metabólico e polimorfismos em genes codificadores de enzimas metabolizadoras.



Fonte: Luizon (2010)

3.7 ENZIMA CYP2D6

Em todo o corpo humano, há enzimas que são responsáveis pelas reações de biotransformação e são encontradas, por exemplo, nos rins, pulmões, pele, tecido nervoso, porém o fígado é o órgão com importante concentração onde as enzimas estão na forma solúvel (amidases, transferases), mitocondrial (monoaminooxidades) e microsomal (citocromo P450) (ANDROUTSOPOULOS et al., 2009).

Algumas drogas que possuem ação cardiovascular são metabolizadas por enzimas do citocromo P450. Dentre estas enzimas, a CYP3A4 e CYP2D6 possuem maior importância na metabolização de drogas usadas para o tratamento de doenças cardiovasculares (SCHAEFER et al.; 2003).

Um grande número de fármacos, na maioria lipofílicos, são metabolizados pela CYP2D6, são eles: anti-hipertensivos, antiarrítmicos, betabloqueadores, antieméticos, antidepressivos, neurolépticos e opiáceos, o que representam em torno de 25% dos medicamentos que estão no mercado. A CYP2D tem grande variação interindividual em suas ações, onde tem sido descobertas deleções e duplicações do gene CYP2D6. Assim, essas descobertas têm gerado novos interesses na farmacogenética e na farmacologia clínica (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

O gene CYP2D6 está localizado no cromossomo 22q13.1 possui 9 éxons e 4.383 pares de base, baseado na montagem do genoma NCBI 37 e está relacionado aos pseudogenes CYP2D7P e CYP2D8P. Além disso, este gene está envolvido no metabolismo de mais de 100 drogas, englobando as drogas que possuem baixo índice terapêutico, como os antipsicóticos, antidepressivos e antiarrítmicos e está associado com variações genéticas devido a diferenças étnicas únicas, o que leva a um metabolismo diferenciado dos medicamentos de acordo com a etnia (ABRAHAM E ADITHAN, 2001; KIM et al., 2010; TEH & BERTILSSON, 2012).

A CYP2D6 está incluída no grupo de enzimas do citocromo P450 e é uma das que possui maior variedade de polimorfismos em alelos, chegando a ter mais de 100 alelos diferentes, que podem conferir desde a inatividade total a enzima (polimórficos *3, *4, *5, *6 e *4xN), diminuição da atividade da enzima (polimórficos *9, *10, *17, *29, *36 e *41), aumento da atividade enzimática (polimórficos *1xN e *2xN) além de alelos totalmente funcionais (polimórficos *1 e *2) (GESTEIRA *et al.*, 2010; SWEN et al., 2012).

Friedrich *et al.* (2014) realizaram um estudo que demonstrou a frequência dos alelos de polimorfismos das CYP2D6 no Brasil, no qual 2040 amostras foram investigadas e 18 alelos identificados nas regiões brasileiras, existindo 11 alelos: CYP2D6 *1, *2, *4, *5, *10, *17, *29, *35, *41, *1x2, *2x2 que são frequentes em 97% dos indivíduos. Os alelos *4 e *17 foram frequentes de 9,4% e 5,6%, respectivamente. No Nordeste, a pesquisa mostrou que os dois alelos foram frequentes na ordem de 9,6% e 4,4%.

Desde a descoberta dos polimorfismos presentes na CYP2D6, em torno de 100 fármacos mostraram-se como substrato desta enzima. Os polimorfismos possuem importância

clínica e isto depende de múltiplos fatores, incluindo se o composto de origem, metabólito (s), ou ambos são metabolizados ou gerados pela CYP2D6; se o composto que é de origem, os metabólitos ou ambos são ativos, a alta capacidade das espécies ativas e a contribuição geral da via dependente de CYP2D6 para a depuração do fármaco. Além disso, é preciso considerar o índice terapêutico do fármaco, a possibilidade de saturação da via dependente de CYP2D6 e o auxílio de outras vias de eliminação. Assim, o efeito clínico do metabolismo dependente de CYP2D6 precisa ser minuciosamente analisado para cada substrato (BERTILSSON, 2002).

Existe correlação entre as diferenças étnicas e a distribuição dos fenótipos EM (*extensive metabolizer* – metabolizador extenso), PM (*poor metabolizer* – metabolizador pobre) e UM (*ultrarapid metabolizer* – metabolizador ultrarápido). Os PM estão presentes em aproximadamente 5-14% dos caucasianos. Em asiáticos, africanos e afro-americanos tem uma alta porcentagem de diminuição de função ou sem nenhuma função (entre 40% e 50%) do que dos caucasianos (26%) para a enzima CYP2D6. Os fenótipos UMs apresentam uma duplicação completa funcional do alelo CYP2D6, que resulta em maiores níveis de enzimas CYP2D6. Devido a estes níveis enzimáticos maiores UMs precisam de uma dose maior para manter um nível terapêutico do fármaco no sangue. Os UMs são geralmente raros e apresentam 1-3% da população caucasiana.

O CYP2D6*2 é um alelo comumente relatado com função normal, não resultando em função alterada a menos que seja duplicado ou multiplicado, e é caracterizado por duas variantes polimórficas, uma no éxon 6 (C>T) e uma no éxon 9 (G>C). A frequência deste alelo varia entre diferentes populações, com aproximadamente 28% em europeus, 16% a 20% naqueles de ascendência africana, e 12% a 29% em populações asiáticas (PRATT *et al.*, 2021).

Yang *et al.* (2009) relataram em seu estudo que o efeito do timolol na frequência cardíaca (HR) foi significativamente diferente entre indivíduos com genótipos diferentes para o SNP rs16947, onde a bradicardia induzida por timolol tendeu a ocorrer mais frequentemente em indivíduos com genótipo CT e TT quando comparado com aqueles com genótipo CC, concluindo que o genótipo CC estava correlacionado ao risco reduzido de bradicardia e o genótipo TT correlacionado ao risco aumentado.

O polimorfismo CYP2D6*4 G/A resulta em uma capacidade limitada para metabolizar substâncias, e tal diminuição prolonga o tempo de exposição a neurotoxinas, podendo levar a ocorrência de AVE (DE LEON; ARMSTRONG; COZZA, 2006). O alelo não

funcional caracteriza o fenótipo de metabolizador lento e foi relacionado com maior concentração plasmática do metoprolol, maior redução da frequência cardíaca e da pressão arterial e maior risco de bradicardia (VOORA; GINSBURG, 2012).

O alelo *4 é o inativador mais comum em caucasianos, relatado com uma frequência de 11,6 a 23% (BRADFORD, 2002). Segundo Zhou (2009), entre as variantes alélicas nulas que não codificam uma enzima funcional e que não apresentam nenhuma atividade enzimática residual detectável e que se correlacionam com o fenótipo PM, os alelos *3, *4, *5e *6 compreendem quase 97% dos alelos que causam tal fenótipo em caucasianos.

O polimorfismo CYP2D6 *10A está envolvido em uma série de variantes com atividade enzimática diminuída e não funcional (SNPEDIA, 2021). Tal SNP ocorre em 33-43% dos asiáticos, incluindo japoneses, coreanos e chineses, e nas ilhas do Pacífico, porém ocorre em baixas frequências (2-5%) em caucasianos e afro-americanos e outras populações (como índios e ameríndios), sendo responsável por 10-20% dos indivíduos com o fenótipo IM (ZHOU, 2009).

3.8 BLOQUEADORES BETADRENÉRGICOS

Foi aprovado pela FDA a indicação de polimorfismos do CYP2D6 na bula dos bloqueadores betadrenérgicos mais receitados para o tratamento da insuficiência cardíaca: metoprolol, propranolol e carvedilol. No entanto, a evidência do efeito farmacocinético desses polimorfismos pode não aparentemente estar relacionada à eficácia, resposta, ou aos efeitos adversos, e não há uma diretriz geral para ajuste de dose ou seleção de um fármaco específico (HIRATA *et al.*, 2013).

O citocromo P450 2D6 está relacionado na eliminação hepática de vários β -bloqueadores. Entre eles, o metoprolol é o mais extensivamente metabolizado pelo CYP2D6, sendo responsável por cerca de 70-80% do seu metabolismo. Os medicamentos Carvedilol, nebivolol, propranolol e alprenolol são outros substratos da enzima, mas a contribuição do CYP2D6 para o seu metabolismo é menor do que do metoprolol.

O metoprolol é um medicamento betabloqueador (antiarrítmico de classe II) prescrito para o tratamento da hipertensão, angina e insuficiência cardíaca. A função deste fármaco é antagonizar os receptores beta-adrenérgicos-1 (β_1) no miocárdio, diminuindo a taxa e a força

da contração neste músculo e, como resultado, a diminuição da força das contrações cardíacas (ASTRAZENECADO BRASIL LTDA, 2016).

Segundo Lennard *et al.*(1982) em pacientes classificados como metabolizadores lentos, a meia-vida do metoprolol é de 7,5h e em metabolizadores extensivos é em média de 2,8h. Além disso, os metabolizadores lentos de CYP2D6 demonstram uma concentração de metoprolol no plasma de 3 a 10 vezes mais e possuem cinco vezes mais risco de desenvolver efeitos adversos do que os metabolizadores extensivos (WUTTKE *et al.*, 2002).

A farmacocinética do metoprolol possui influencia pelo polimorfismo da CYP2D6, o que leva a uma grande variabilidade da concentração plasmática do metoprolol quando administrada a mesma dose (ISMAIL; TEH, 2006).

A metabolização do metoprolol ocorre no fígado através das enzimas do citocromo P450, sendo a CYP2D6 a mais importante nesse processo. Por causa das diversas quantidades de polimorfismos no gene CYP2D6, indivíduos que possuem algum tipo de alteração fenotípica na enzima, como atividade inativa, terão concentrações plasmáticas de metoprolol quase cinco vezes a mais do que as encontradas em indivíduos com fenótipo de atividade normal (BLAKE *et al.*, 2013).

Indivíduos que são classificados como metabolizadores fracos, intermediários ou extensos mostram uma grande heterogeneidade quando relacionada à exposição ao metoprolol, conforme reflete nos parâmetros farmacocinéticos, como pico de concentração plasmática do medicamento e área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) (ZINEH *et.al.*, 2004).

3.9 POPULAÇÕES QUILOMBOLAS

Comunidades quilombolas são núcleos populacionais de afrodescendentes que, tiveram um passado baseado na escravidão e diante disso constituíram formas de organização social e ocuparam, no Brasil, espaços geralmente em áreas rurais e isoladas (PARODI, 2001; SILVA *et al.*, 2008). Devido a isso, Brasil (2008) descreve que esta população merece atenção, pois é marcada pela discriminação e exclusão que mostram em sua realidade uma situação socioeconômica bastante excludente quando relacionada à população brasileira em geral.

A hipertensão é a patologia de maior prevalência e gravidade em populações negras urbanas quando comparadas com a população branca, porém ainda não são esclarecidos os mecanismos exatos que contribuem para esta diferença (LINDHORST *et al.*, 2007; KURIAN; CARDARELLI, 2007; BARROS *et al.*, 2006).

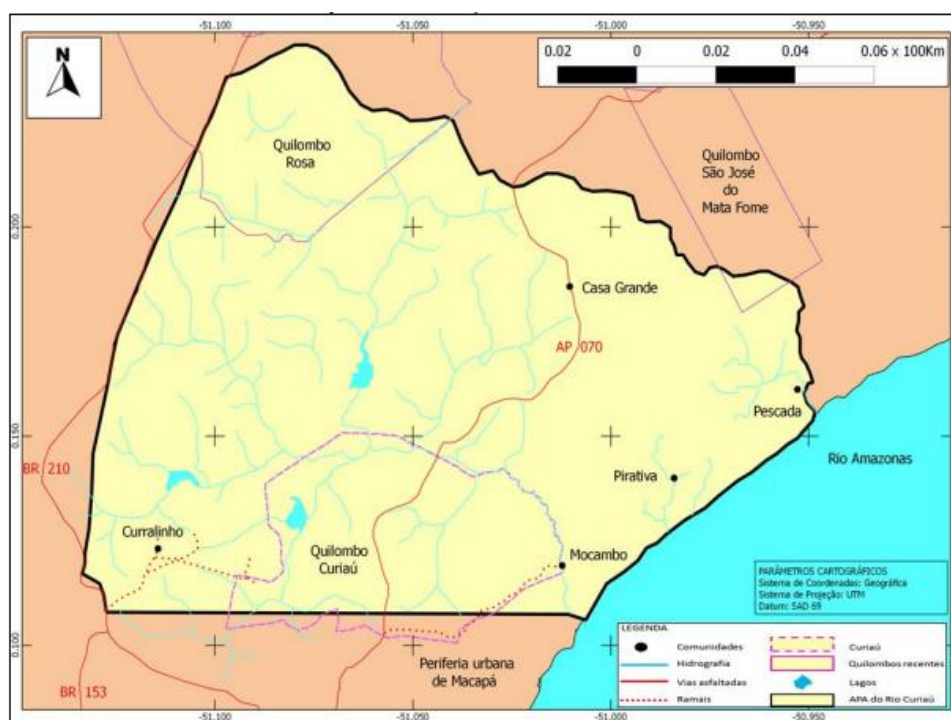
Pesquisas mostram que a HAS é uma das doenças mais importantes nas populações quilombolas e pode estar relacionada a fatores genéticos. Contudo, no Brasil, existem estudos que não conseguiram relacionar o polimorfismo genético à elevação da PA nesta população, podendo ter relação com a forte miscigenação brasileira. Os dados de prevalência de HAS em comunidades quilombolas variam de 38,4% a 45,4%, o que reflete um percentual superior ao da população brasileira em geral (SANTOS *et al.*, 2019).

No Brasil, é possível verificar que existem ainda poucos estudos com amostras representativas ou de base populacional com famílias que residem em comunidades quilombolas, apesar do grande número existente (mais de 3000 comunidades certificadas até agosto de 2017) (BRASIL, 2012). Estes estudos permitiriam o conhecimento e comparação da condição de saúde desta população, permanecendo, assim, falta de dados importantes na literatura sobre este grupo populacional.

A população do Curiaú, área remanescente de quilombo localizada no Estado do Amapá, é formada majoritariamente por moradores descendentes dos fundadores do antigo quilombo, formado no século XVIII. A comunidade do Curiaú preserva até hoje os traços de sua cultura africana, onde a interação com o meio natural é de expressiva relevância (SILVA, 2002; SILVA *et al.*, 2008).

A comunidade se encontra localizada próxima do núcleo urbano de Macapá e é composta por cinco localidades: Curiaú de Dentro, Curiaú de Fora, Casa Grande, Curralinho e Mocambo (AMAPÁ, 1999), totalizando uma população de aproximadamente 1.500 pessoas, formada por diversas famílias, ligadas entre si, sendo que os núcleos populacionais de Curiaú de Dentro e Curiaú de Fora formam um total de 450 moradores, com cerca de 90 famílias.

Figura 2 – Área da APA do Curiaú.



Fonte: Santos (2012)

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido, de acordo com a Resolução nº 466/12 (BRASIL, 2013), para avaliação na Plataforma Brasil e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), localizado na Universidade Federal do Amapá – UNIFAP. A aprovação do estudo está registrada sob o número de identificação CAAE 14952919.5.0000.0003 (Anexo A).

Os participantes foram esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa e orientados para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), autorizando a utilização da sua amostra no estudo.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo observacional descritivo com abordagem quantitativa, buscando a compreensão do significado da variabilidade genética no gene CYP2D6 em pessoas com Hipertensão Arterial Sistêmica residentes na Comunidade do Curiaú.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão: indivíduos residentes na comunidade do Curiaú com idade igual ou superior a 18 anos que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

Critérios de exclusão: indivíduos que não residem na comunidade, menores de idade ou considerados incapazes de decidir pela participação no mesmo.

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população estudada consistiu em 71 voluntários remanescentes de quilombo residentes na comunidade do Curiaú, localizada a oito quilômetros da cidade de Macapá/AP.

Dos 71 voluntários, 57 permitiram a coleta de material genético, sendo 19 do sexo masculino e 38 do sexo feminino, com idades entre 18 e 83 anos.

4.5 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ESTUDADAS

Os dados foram coletados através de dois questionários estruturados com perguntas fechadas e as variáveis estudadas foram: sexo (feminino ou masculino), idade e faixa etária (18 a 29 anos, 30 a 59 anos e acima de 60 anos), doenças presentes, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a existência de outras doenças foram avaliadas por meio de perguntas dicotomizadas (sim ou não), além de uso de medicamentos anti-hipertensivos.

4.6 COLETA DAS AMOSTRAS

Foram coletadas amostras de 57 pessoas da comunidade utilizando *swab* bucal para coleta de células da mucosa oral, que foram friccionadas nas paredes internas das bochechas dos voluntários. Após este procedimento, os *swabs* contendo o material genético coletado foram identificados, armazenados em *ependorf* individual e transportados até o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) 5 – Biologia Molecular da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), onde ficaram sob refrigeração até as análises laboratoriais. A coleta foi realizada com *swabs* em duplicata para armazenamento e substituição da amostra, se necessário.

4.7 EXTRAÇÃO DE DNA

O isolamento do DNA foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular do Bloco de Ciências da Saúde (UNIFAP). O material genético proveniente dos *swabs* foi obtido por meio da adaptação do protocolo de Sambrook e Russell (2001). Foram adicionados 1 ml de água estéril ao tubo contendo o *swab*, mantendo em temperatura ambiente por 30 minutos. Então, o *swab* foi macerado no fundo do tubo e depois descartado. Em seguida, o tubo foi centrifugado por 5 minutos a 15.000 rpm (rotações por minuto). Foram retirados cerca 980 µl de água sem agitar o material precipitado no fundo. Em seguida, adicionaram-se 500 µl de solução de lise na amostra, sendo incubada em banho-maria a 42°C *over night*. Após isso,

adicionaram-se 500 µl de Clorofórmio (CHCL₃) e foi agitado por 1 minuto e centrifugado por 5 minutos a 12.000 rpm em 4 °C. Recuperou-se o sobrenadante em um novo tubo de 1,5 µl e repetiu-se o processo. Logo após isso, foram adicionados 50 µl de Acetado de Sódio (NaOAc 3 M) e 1 ml de etanol 100% (-20 °C) na amostra, sendo levada ao agitador por 30 segundos e depois ao freezer por mínimo uma hora. Então, a amostra foi centrifugada por 15 minutos a 12.000 rpm a 4°C, o sobrenadante foi descartado e adiciona-se 500 µl de etanol 70% (-20°C). Centrifugou-se a 12.000 rpm 4°C por 5 minutos e o sobrenadante foi descartado novamente. O tubo foi deixado na bancada por 5 minutos e depois o pellet foi ressuspenso com 100 µl de água.

4.8 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS

Foram genotipados os polimorfismos rs16947 (C2851T), rs3892097 (G1847A) e rs1058164 (G1662C) no gene CYP2D6. As regiões de interesse do gene foram amplificadas por meio da reação em cadeia da polimerase convencional (PCR) utilizando o termociclador Life ECO - Bioer. A região do gene que inclui os polimorfismos rs3892097 (G1847A) e rs1058164 (G1662C) foi amplificada utilizando os primers *forward* 5'-GTGGATGGTGGGGCTAATGCCTT-3' e *reverse* 5'-CAGAGACTCCTCGGTCTCTCGCT-3' (BAGHERI *et al.*, 2015), nas condições de desnaturação inicial a 94° C por 10 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, associação a 64° C por 30 segundos e extensão a 72° C por 1 minuto. A extensão final foi a 72°C por dez minutos. Para região do polimorfismo rs16947 (C2851T) foram desenvolvidos os iniciadores *forward* 5'-GTGGTGTAGGGCATGTGA-3' e *reverse* 5'-CCGTTCTGTCCCGAGTAT-3', com auxílio da plataforma *Primer-BLAST* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primerblast/index.cgi>) e do Programa *CLC Genomics Workbench 3*. Foi padronizada a ciclagem de desnaturação inicial a 94 °C por 10 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, associação a 58,1 °C por 30 segundos e extensão a 72° C por 1 minuto. Extensão final foi a 72° C por dez minutos. Após a PCR, realizou-se a purificação dos fragmentos e os produtos da purificação foram sequenciados por eletroforese capilar com o analisador genético ABI PRISM 3500 (*Life Technologies*), utilizando os mesmos iniciadores da PCR. A purificação e o sequenciamento foram realizados pela empresa ACTgene Análises Moleculares Ltda.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos através dos questionários e do sequenciamento foram tabelados no programa Excel. Foi utilizado o programa *Biostat* 5.0 para a análise estatística dos dados epidemiológicos (média de idade e coeficiente de variação) e a comparação das frequências alélicas e genotípicas foi realizada através do teste do Qui-Quadrado (χ^2), com significância de 0,05 e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A definição de alelos em Função Normal, Função Reduzida e Não Funcional foi fundamentada no *Pharmacogene Variation Consortium* (*PharmVar*) (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>).

5.1 ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

O estudo compreendeu 71 indivíduos quilombolas residentes na comunidade do Curiaú, os quais apresentaram média de idade de 49,01 anos (CF=36,5%), sendo 64,7% (n=46) do sexo feminino e 35,2% (n=25) do sexo masculino.

Os participantes foram classificados em dois grupos de análise descritos na Tabela 2, representando o sexo e a idade.

Tabela 2 – Tabulação dos dados de frequência das características epidemiológicas de Sexo e Idade obtida através dos questionários aplicados na comunidade.

Característica	(%)
Sexo	
Masculino	25 (35,2%)
Feminino	46 (64,7%)
Geral	71 (100%)
Idade	
18 a 29 anos	11 (15,49%)
30 a 59 anos	38 (53,52%)
>60 anos	22 (30,98%)
Geral	71 (100%)

Fonte: Dados do Autor, 2019.

5.2 PERFIL DOS PORTADORES DE HAS

A prevalência geral de HAS na população estudada foi de 34%, sendo predominante entre as mulheres (35%) do que entre os homens (32%) e além disso, houve uma prevalência significativa na faixa etária de 30-59 anos e de 60 anos ou mais. No Brasil, a prevalência desta condição patológica varia de acordo com o método de avaliação aplicado e a população estudada.

De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram HAS enquanto, considerando os resultados das medidas de PA aferidas e uso de anti-hipertensivos, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3% (BARROSO *et al.*, 2021). Dados da VIGITEL (2019) mostram que no Brasil a frequência de diagnóstico médico de HAS foi de 24,5%, sendo maior entre pessoas do sexo feminino (27,3%) do que do sexo masculino (21,2%). Um estudo sistemático baseado em pesquisas de 90 países mostrou que a prevalência mundial de HAS era 31,3% na população adulta (MILLS *et al.*, 2016).

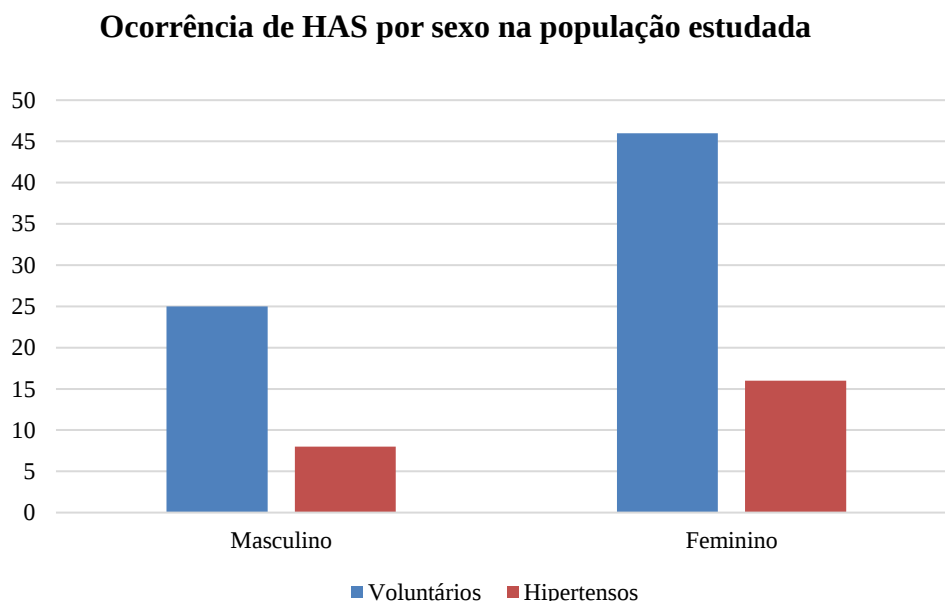
A prevalência de HAS obtida neste estudo foi inferior à frequência encontrada na comunidade quilombola Boqueirão localizada na Bahia (38,5%) e em outras localidades como a de remanescentes de quilombos no Mato Grosso (52,5%) e em Vitória da Conquista – Bahia (45,4%) (SILVA *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2015; BEZERRA *et al.*, 1889). Em comunidades quilombolas do Estado de Sergipe e na comunidade isolada de Kalunga-GO, os resultados de prevalência foram inferiores ao deste estudo (26% e 6,28%, respectivamente) (SANTOS, *et al.*, 2018; JARDIM *et al.*, 1992). Estudos realizados em moradores de regiões urbanas e rurais não quilombolas revelaram que a prevalência de HAS foi semelhante à encontrada na comunidade quilombola do Curiaú: comunidade rural na Bahia (36,5%), Formiga – MG (32,7%) (MATOS *et al.*, 2003; CASTRO *et al.*, 2006).

Em um estudo com 74 voluntários realizado por Belfort *et al.* (2017), foi verificado a prevalência da elevação dos níveis pressóricos em uma comunidade remanescente de quilombo no Estado do Maranhão e foi identificado alta prevalência de quilombolas com elevação da PA (36,4%), sendo estes em sua maioria sendo do sexo feminino.

A HAS é uma das doenças que mais prevalecem em populações com descendência negra (BRASIL, 2001; SBC; SBH; SBN, 2010). No entanto, estes valores de prevalência não são comparáveis entre si, pois é preciso levar em consideração os diferentes métodos utilizados, principalmente no que diz respeito ao número de amostras da população.

Entre os que participaram da pesquisa, 24 voluntários eram hipertensos, sendo 8 homens e 16 mulheres (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Ocorrência de HAS por sexo na população quilombola do Curiaú, 2019.



Fonte: Dados do Autor, 2019.

A prevalência de HAS foi maior entre as mulheres (35%) tendo em vista que possuem um maior autocuidado e, desta forma, buscam por assistência médica com maior frequência do que os homens. Com isso, as mulheres apresentam maior percentual de identificação, tratamento e controle da HAS (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

Além disso, Cordeiro e Presoto (2012) cita em seu trabalho que um dos motivos principais de problemas cardiovasculares serem maior entre as mulheres é a diminuição hormonal característica da menopausa que durante este período, há a perda do hormônio estrogênio que ajuda na proteção das artérias. No entanto, o número menor de amostras observada em indivíduos do sexo masculino (n=25), pode ter causado elevação da prevalência da doença na comunidade, pois é possível observar que a maioria dos voluntários deste estudo são do sexo feminino.

Dos participantes no presente estudo diagnosticados como hipertensos (n= 24), 12 (50,0%) estavam em tratamento com anti-hipertensivo da classe ARA (antagonistas dos receptores de angiotensina II) associado a um diurético da classe dos tiazídicos e 60,0% (n=6) não apresentaram PA controlada, mesmo fazendo uso de medicamentos, sendo 17% (n=1) do sexo masculino e 83% (n=5) do sexo feminino. De acordo com Mills *et al.* (2016), apesar dos critérios bem estabelecidos para sua terapia medicamentosa e a existência de estratégias de controle não farmacológicas, os índices de redução ainda são baixos.

Segundo Jesus *et al.* (2008) apenas um terço das pessoas que possuem hipertensão no Brasil apresenta controle eficiente da doença o que faz desta condição patológica um assunto complexo, pois envolve o custo dos medicamentos, a necessidade de associação de mais de uma droga, os efeitos adversos existentes, a baixa adesão ao tratamento e as dificuldades relacionadas ao acesso e utilização dos serviços de saúde (MENDES *et al.*, 2013).

Segundo Barroso *et al.* (2021) para o controle da pressão arterial, o tratamento medicamentoso é uma opção válida, no entanto, se faz necessário mudanças dos hábitos alimentares e no estilo de vida e devem ser prioridade para o paciente sempre que possível.

Em relação à utilização de medicamentos, 14%(n=10) dos que participaram desta pesquisa afirmaram possuir algum tipo de RAM (reação adversa ao medicamento) como: enjojo, sensação de desmaio, dor de cabeça, dor no estomago, entre outros. Devido suas crenças em produtos naturais, diversos entrevistados revelaram não fazer uso de medicamentos quando necessário.

Diversas publicações internacionais mostram uma maior prevalência de HAS entre negros, comparadas a populações de brancos, por motivos ainda não esclarecidos (FUCHS *et.al.*, 2011).Lessa *et al.* (2001) relata que além da elevada frequência da hipertensão, é possível que ela tende a surgir precocemente e mais grave entre os indivíduos de raça/cor negra (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Santos *et al.*(2015) citam em seu trabalho que, os estudos de origem epidemiológica de HAS em adultos, ainda não são suficientes e revelam índices de prevalência ainda muito variáveis (22,3 a 43,9%) e por isso não representam a população brasileira por completo, pois geralmente, são restritos a determinados locais ou grupos populacionais, com exclusão, muitas vezes do meio rural.

Na classificação entre idade e prevalência de HAS, 15,4% dos hipertensos (n=11) estão na faixa etária entre 30 a 59 anos e 18,3% (n=13) estão na faixa acima de 60 anos. Observa-se que a partir da faixa etária de 30 anos ou mais, o diagnóstico de hipertensão evolui de acordo com o aumento da idade destes voluntários. A associação positiva entre idade e HAS já é bem descrita na literatura.

Mikael *et. al* (2017), descreve em seu trabalho a associação entre idade e HAS, pois conforme o envelhecimento ocorrem alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular que levam ao desenvolvimento da doença. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2010) há uma associação direta e linear entre envelhecimento

e a prevalência de HA, havendo relação com o aumento da expectativa de vida da população brasileira e com o aumento de pessoas idosas ≥ 60 anos na última década (2000 a 2010), de 6,7% para 10,8%.

5.3 GENOTIPAGEM

De acordo com seus efeitos funcionais, os alelos de CYP2D6 podem ser classificados em polimorfismos que não codificam alguma atividade enzimática (* 3, * 4, * 5 e * 6), alelos com atividade intermediária ou reduzida que originam enzimas menos ativas ou com expressão reduzida (*9, *10, *17 e *41), alelos com atividade normal (* 1, * 2 e * 35) e alelos chamados de ultrarápidos (*2x1 e *2x2) (ZANGER *et al.*, 2001; ZANGER; RAIMUNDO; EICHELBAUM, 2004).

Foi determinada as frequências alélica e genotípica dos polimorfismos rs16947 (2851C>T), rs3892097 (1847G>A), rs1058164 (1661G>C) que abrangeram a região amplificada do gene CYP2D6 nos voluntários deste estudo, tanto nos diagnosticados com HAS, quanto para os sem diagnóstico (normotensos) e o teste de Qui-quadrado para comparação entre estes dois grupos com a presença dos SNPs (Tabela 3).

Tabela 3– Frequência genotípica e alélica das variantes rs16947 (CYP2D6*2), rs3892097 (CYP2D6*4) e rs1058164 (CYP2D6*10A) nos grupos de pessoas com diagnóstico confirmado de HAS (hipertensos) e sem diagnóstico de HAS (normotensos), e teste de qui-quadrado.

Variante	Hipertensos		Normotensos		Qui-quadrado
	Frequência genotípica	Frequência alélica	Frequência genotípica	Frequência alélica	P valor
rs16947	CC: 16% (3) TT: 26% (5) CT: 58% (11)	C: 45% T: 55%	CC: 20% (8) TT: 30% (12) CT: 50% (18)	C: 45% T: 55%	0,7500
rs3892097	GG: 89% (17) AA: 0% (0) GA: 11% (2)	G: 95% A: 5%	GG: 93% (35) AA: 2% (1) GA: 5% (2)	G: 95% A: 5%	0,6036
rs1058164	GG: 16% (3) CC: 37% (7) GC: 47% (9)	G: 39% C: 61%	GG: 10% (4) CC: 53% (20) GC: 37% (14)	G: 29% C: 71%	0,5219

Fonte: Dados do Autor, 2019.

- **rs16947 (2851C>T / CYP2D6 2*)**

Segundo o PHARMVAR (2021) este polimorfismo está associado ao alelo *2 do gene CYP2D6, conferindo atividade normal à enzima e está incluído em diversos haplótipos do gene em estudo. A variante ainda é descrita em diferentes alelos estrelas (*14, *17, *29, *41) que se apresentam com redução da atividade enzimática.

A população do Curiaú com diagnóstico de HAS apresentou frequência genotípica de 16% para o homozigoto selvagem CC, 26% para o homozigoto TT, e 58% para heterozigoto CT. Os voluntários sem HAS diagnosticada apresentaram frequência 30% para homozigoto TT, 50% para heterozigoto CT, e 20% para o genótipo selvagem CC. A frequência alélica polimórfica foi de 55% para os dois grupos. Diante dos resultados observados, não houve associação significativa entre o polimorfismo estudado e os grupos (hipertensos e normotensos) com a presença da HAS ($p=0,7500$).

Os participantes no presente estudo diagnosticados como hipertensos, em sua maioria estavam em tratamento com anti-hipertensivo da classe ARA (antagonistas dos receptores de angiotensina II) associado a um diurético da classe dos tiazídicos. Embora a população de hipertensos deste estudo não fizessem uso de medicamentos para hipertensão da classe dos betabloqueadores, foram relatadas reações adversas comuns, não sendo descrito nenhum evento adverso mais grave, sugerindo que a presença do alelo *2 tanto na população de hipertensos quanto na população sem HAS possui relação com a função normal deste alelo.

Até o momento os estudos que correlacionassem o alelo*2 com perfis de metabolização de betabloqueadores ainda são escassos na literatura, no entanto vários autores relacionaram a presença deste polimorfismo com influência na metabolização de diversos tipos de fármacos, assim como no estudo de Sehr *et al.* (2011) que analisou a farmacocinética clínica, farmacodinâmica e farmacogenética de carvedilol descreve que as variantes comuns de CYP2D6*2 e *35, que são alelos geralmente considerados normalmente ativos, apresentaram uma atividade de metabolização de carvedilol menor do que o alelo *1.

Além disso, o autor relata que os dados disponíveis ainda são escassos sobre as consequências diferenciais dos alelos frequentes: *1, *2, *9, *17, *35 e *41 em farmacocinética do carvedilol. Em sua maioria, estes diferentes alelos de CYP2D6 está codificando para variantes da proteína que podem ter atividades diferenciais com diferentes substratos.

- **rs3892097 (G1847A / CYP2D6*4)**

De acordo com o Pharmvar (2021) o SNP G1847A (rs3892097), define o alelo *4 do gene CYP2D6, ocorrendo a troca da base guanina para adenina, caracterizado por causar um defeito de *splicing* atribuindo, assim, atividade inativa da enzima. Segundo Bradfort (2002), esse polimorfismo está presente em 12-21% dos brancos e em apenas 1-2% dos asiáticos e africanos.

A frequência genotípica nos voluntários que possuem diagnóstico de HAS foi de 89% para homozigoto selvagem GG, 11% para heterozigoto GA e 0% para homozigoto AA. Nos indivíduos sem HAS diagnosticada, a frequência para o homozigoto selvagem GG foi de 93%, já o heterozigoto GA e homozigoto AA apresentaram frequência de 5% e 2%, respectivamente. A frequência do alelo A para os dois grupos (com e sem diagnóstico de HAS) foi de 5%, sendo a menor frequência entre os polimorfismos estudados. Para o alelo *4 não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados, o que sugere não haver influencia deste polimorfismo com a presença da HAS ($p=0,603$).

Os alelos não funcionais *3, *4, *5 e *6 são os mais significativos do gene CYP2D6 e estão associados a indivíduos caracterizados como PM (ZANGER; SCHWAB, 2013)

A variante *4 dá origem a uma proteína não funcional e é responsável pela maioria dos fenótipos de metabolizadores fracos em caucasianos. Estudos indicam que indivíduos que fazem uso de metoprolol e possui pobre fenótipo de metabolizadores de acordo com seu genótipo CYP2D6 *4, tinham uma pressão arterial mais baixa e possuíam maior risco para bradicardia (ZHOU, 2009; OWEN *et al.*, 2009; KAGIMOTO *et al.*, 1990; BIIL *et al.*, 2009; RAU *et al.*, 2009).

No estudo de Batty *et al.* (2013) em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica tratados com metoprolol de liberação controlada/estendida (CR/XL) avaliou o locus CYP2D6 para o alelo não funcional *4 (1846G> A), onde os participantes foram caracterizados em EMs, IMs ou PMs com base na presença de CYP2D6*4. As concentrações plasmáticas de metoprolol foram 2,1/4,6 vezes maiores nos grupos IM/PM quando comparados com o grupo EM. O metoprolol induziu taxas cardíacas e pressão arterial diastólica significativamente mais baixas durante a titulação inicial, indicando um efeito de resposta à dose do alelo CYP2D6 *4.

Luzum *et al.* (2017) avaliaram em pacientes com insuficiência cardíaca a associação de CYP2D6*4 com a dose manutenção de carvedilol e metoprolol. Em portadores do alelo*4 a dose de manutenção tolerada de metoprolol foi menor em comparação com os não portadores. Em relação ao carvedilol, a dose de manutenção tolerada deste medicamento foi maior nos que possuíam o CYP2D6*4 quando comparada com os não possuíam. Além disso, o estudo mostrou que nenhum dos pacientes que possuíam o alelo *4 atingiu a dose alvo recomendada de metoprolol (200mg/dia).

Ali *et al.* (2013) determinaram a frequência das variantes CYP2D6 *1, *3, *4 e *5 entre casos hipertensos, com obesidade e complicações cardíacas e identificaram o genótipo selvagem predominante (CYP2D6 1/1) e os genótipos inativos mais comuns (mutantes ou metabólicos pobres), principalmente o CYP2D6 4/4 em casos de hipertensão e controles sadios. Comparando casos de hipertensão e controles em relação às variantes alélicas genóticas do gene CYP2D6, o estudo mostrou que os casos de hipertensão revelaram um genótipo selvagem 1/1 significativamente maior em comparação com os controles e uma frequência menor de genótipo mutante 4/4.

- **rs1058164(G1662C / CYP2D6*10A)**

Segundo Goetz *et al.* (2018), o CYP2D6 *10 é composto por três variantes, duas não sinônimas (rs1065852, 100C> T) e (rs1135840, 4181G> C) e uma sinônima (rs1058164, 1662G>C).A variante 1662G>C possui localização no éxon 3 do CYP2D6, também é descrito em diversos haplótipos do gene em estudo (PHARMVAR, 2021).

A frequência genotípica na população com diagnóstico de HAS foi de 37% do genótipo CC, 47% para heterozigoto GC e 16% para o homozigoto selvagem GG. Nos indivíduos sem HAS diagnosticada, os dados de frequência foram de 53% para o homozigoto CC, 37% para o heterozigoto GC e 10% para o homozigoto selvagem GG.

A frequência do alelo C foi de 61% para os hipertensos e 71% para os normotensos, sendo a maior frequência entre os polimorfismos estudados. No que diz respeito a relação deste SNP com a presença da HAS no grupo de hipertensos e normotensos não foi observada significativa associação neste estudo (p=0,521).

O trabalho de Pena (2021), que investigou variações no CYP2D6 na comunidade remanescente de quilombo do Curiaú apontou que este SNP apresentou frequência

significativa na população estudada, sendo assim encontrado em diversas populações, não demonstrando um padrão de distribuição. Além disso, o estudo descreve que esta variante se apresenta como componente de vários sub-alelos de CYP2D6, não sendo específico para nenhum haplótipo, assim como não tendo comprovação de influência nos fenótipos do CYP2D6 até o presente momento.

LU *et al.* (2021) investigaram a influência de polimorfismos do CYP2D6 nas concentrações plasmáticas da risperidona em 76 pacientes de origem asiática que possuíam esquizofrenia. O estudo detectou a presença do SNP 1662 G> C em 89,5% dos indivíduos, mas o polimorfismo foi excluído das subseqüentes análises por não apresentar relevância significativa para o estudo.

Este trabalho teve como objetivo descrever as principais características epidemiológicas que possam estar associadas à HAS na região da Comunidade Quilombola do Curiaú, além de compreender a variabilidade genética do gene CYP2D6 nesta população, avaliando, também aspectos relacionados a metabolização dos betabloqueadores.

Para os resultados de prevalência de HAS encontrados neste estudo foram considerados a diversidade de fatores existentes, o que dificulta a comparação das prevalências entre diferentes populações. No entanto, o trabalho detectou que a HAS é um problema de saúde relevante na comunidade do Curiaú e que indivíduos do sexo feminino foram os que mais apresentaram a doença. Também foi detectado maior prevalência de hipertensão em indivíduos com idade ≥ 60 anos, sendo uma faixa etária considerada como fator de risco para a HA devido o envelhecimento. Os resultados do presente estudo quando comparados com outros trabalhos em remanescentes de quilombos e populações não quilombolas urbanas caracterizam uma elevada prevalência de HAS na população estudada, associada a fatores de risco bem conhecidos.

Foi possível observar que entre os polimorfismos estudados, o rs1058164 apresentou a maior frequência alélica entre os grupos com e sem diagnóstico, no entanto, sua repercussão funcional ainda é bastante desconhecida. O polimorfismo descrito como de repercussão reduzida (rs3892097) foi o que obteve uma menor frequência alélica entre os dois grupos. Os resultados mostram que a presença dos SNPs estudados no grupo de hipertensos e normotensos não apresentaram relação com o desenvolvimento de HAS.

Estes dados contribuem para a compreensão da variabilidade genética do CYP2D6 na população na população do Curiaú e chamam a atenção para a necessidade de implementação de políticas públicas mais amplas e maior assistência em saúde, visando melhoria na qualidade de vida dos moradores desta comunidade.

ABRAHAM, Benny; ADITHAN, C. Genetic polymorphism of CYP2D6. **Indian Journal of Pharmacology**, 33(3):147-169, 2001.

AL-HUJRAN, O.; MIGDADI, M. **Developing Countries**. E-Government Implementation., p. 596-601, 2013.

ALI, Ahmed A. A.; WASSIM, Nahla M.; DOWAIDAR, Moataz M.; YASEEN, Ahmed E. Genetic polymorphism of CYP2D6 gene among Egyptian hypertensive cases. **The Journal of Basic & Applied Zoology**, 66;4:228-233, 2013.

ALMEIDA, Fernanda Fuscaldi; BARRETO, Sandhi Maria; COUTO, Bráulio Roberto; STARLING, Carlos. Fatores Preditores da Mortalidade Hospitalar e de Complicações Pré-operatórias Graves em Cirurgia de Revascularização do Miocárdio. **Arq Bras Cardiol**, 80(1):41-50, 2003.

ANDERSON, Jeffrey; CARLQUIST, John; HORNE, Benjamin; MUHLESTEIN, Joseph. Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**., 8(1):71-83, 2003.

ANDRADE, Silvania Suely; MALTA, Deborah Carvalho; ISER, Betine Moehlecke; SAMPAIO, Patricia Chueri; MOURA, Lenildo. Prevalence of self-reported arterial hypertension in Brazilian capitals in 2011 and analysis of its trends in the period between 2006 and 2011. **Rev. bras. epidemiol.**, 17(suppl 1):215–226, 2014.

ANDRADE, Silvânia Suely; STOPA, Sheila Rizzato; BRITO, Alessandra Scalioni; *et al.* Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiol Serv Saúde**, 24(2):297-304, 2015.

ANDROUTSOPOULOS, Vasilis; TSATSAKIS, Aristidis; SPANDIDOS, Demetrios. Cytochrome P450 CYP1A1: Wider roles in cancer progression and prevention. **BMC Cancer**, 9(187):1-17, 2009.

ARNETT, Donna; BLUMENTHAL, Roger; ALBERT, Michelle; *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, 74(10):177-232, 2019.

ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. **Succinato de metoprolol**. Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999. Comprimidos revestidos de liberação controlada 25 mg, 50 mg e 100 mg. Bula do medicamento. AstraZeneca, 2016.

BAGHERI, Ali; KAMALIDEHGHAN, Behnam; HAGHSHENAS, Maryam; AZADFAR, Parisa; *et al.* Prevalence of the CYP2D6*10 (C100T), *4 (G1846A), and *14 (G1758A)

alleles among Iranians of different ethnicities. **Drug Design, Development and Therapy**, 9:2627-2634, 2015.

BANDEIRA, Celso Muller; ALMEIDA, Adriana Ávila; GONÇALVES, Antonio José. Genetic polymorphisms in the Cytochrome P450 family and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 41(5):366-372, 2014.

BARROS, Marilisa Berti; CÉSAR, Chester Luiz; CARANDINA, Luana; TORRE, Graciella Dalla. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. **Ciênc. saúde coletiva**, 11(4):911-926, 2006.

BATTY, J. A.; HALL, A. S.; WHITE, H. L.; WIKSTRAND, J.; *et al.* An Investigation of CYP2D6 Genotype and Response to Metoprolol CR/XL During Dose Titration in Patients With Heart Failure: A MERIT-HF Substudy. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, 95(3), 2014.

BERTILSSON, Leif; DAHL, Marja-Liisa; DALÉN, Per; AL-SHURBAJI, Ayman. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. **Br J Clin Pharmacol**, 53(2):111-122, 2002.

BEZERRA, Vanessa Moraes; ANDRADE, Amanda Cristina; CÉSAR, Cibele Comini; CAIAFFA, Waleska Teixeira. Comunidades quilombolas de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil: hipertensão arterial e fatores associados. **Cad. Saúde Pública**, 29(9):1889-1902, 2013.

BIJL, M.J.; VISSER, L. E.; VAN SCHAIK, R. H.; KORS, J. A.; *et al.* Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. **Clin Pharmacol Ther**, 85:45-50, 2009.

BLAKE, C.M.; KHARASCH, E. D.; SCHWAB, M.; NAGELE, P. Meta-Analysis of CYP2D6 Metabolizer Phenotype and Metoprolol Pharmacokinetics. **Clin Pharmacol Ther.**, 1;94(3):394-9, 2013.

BORDALO, Alípio Augusto. Estudo transversal e/ou longitudinal. **Rev. Para. Med.**, 20(4), 2006.

BRADFORD, L. D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. **Pharmacogenomics**, 3:229-243, 2002.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Secretaria de Avaliação e Gestão da Informação. Políticas sociais e chamada nutricional quilombola: estudos sobre

condições de vida nas comunidades e situação nutricional das crianças. **Cadernos de Estudos Desenvolvimento Social em Debate**, Brasília, 2008; 142p.

_____. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.**, 95(1 supl.1):1-51, 2010.

_____. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev Bras Hipertens.**, 17(1):4-62, 2010.

BROOKES, A.J. The essence of SNPs. **Gene**, 234(2):177-86, 1999.

BUNKER, Jill. Hypertension: diagnosis, assessment and management. **Nurs Stand.**, 28(42):50-59, 2014.

CAR, Marcia Regina; PIERIN, Angela Maria; AQUINO, Vera Lúcia. Estudo sobre a influência do processo educativo no controle da hipertensão arterial. **Rev. esc. enferm. USP**, 25(3):259-269, 1991.

CAREY, Robert; MUNTNER, Paul; BOSWORTH, Hayden; WHELTON, Paul. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. **J Am Coll Cardiol.**, 72(11):1278-1293, 2018.

CASTRO, Roberta Avelar; MONCAU, José Eduardo (in memoriam); MARCOPITO, Luiz Francisco. Hypertension Prevalence in the City of Formiga, MG (Brazil). **Arq. Bras. Cardiol.**, 88(3):301-306, 2007.

CHEN, Jing; GU, Dongfeng; HUANG, Jianfeng; *et al.* Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. **Lancet**, 7;373(9666):829-35, 2009.

CORDEIRO, M. A.; PRESOTO, L. H. Caracterização do perfil de pacientes hipertensos atendidos pela enfermagem no ambulatório de um hospital público. **Revista Científica de Enfermagem**, 2(5):26-30, 2012.

DE LEON, Jose; ARMSTRONG, Scott C.; COZZA, Kelly L. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. **Psychosomatics**, 47(1):75-85, 2006.

EUM, Seenae; LEE, Adam; BISHOP, Jeffrey. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: Clinical implications and considerations. **Dialogues Clin Neurosci.**, 18(3):323-337, 2016.

FREITAS, Olavo de Carvalho; CARVALHO, Fabiano Resende; NEVES, Juliana Marques; *et al.* Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of São Paulo, Brazil. **Arq. Bras. Cardiol.**, 77(1):9-21, 2001.

FREITAS, Silvia Regina Sampaio; CABELLO, Pedro Hernan; MOURA-NETO, Rodrigo Soares; DOLINSKY, Luciana Cresta; BÓIA, Marcio Neves. Análise Combinada de Fatores Genéticos e Ambientais na Hipertensão Essencial em um Município da Região Amazônica. **Arq Bras Cardiol**, 88(4):447-451, 2007.

FRIEDRICH, Deise; GENRO, Júlia; SORTICA, Vinicius; *et al.* Distribution of CYP2D6 alleles and phenotypes in the Brazilian population. **Plos One**, 9(10):5-12, 2014.

GESTEIRA, A.; BARROS, F.; MARTÍN, A.; *et al.* Estudios Farmacogenéticos Del Tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas. **Actas. Esp. Psiquiatr.**, 38(5):301-316, 2010.

GIROTTO, Edmarlon; ANDRADE, Selma Maffei; CABRERA, Marcos Aparecido. Prevalência de obesidade abdominal em hipertensos cadastrados em uma Unidade de Saúde da Família. **Arq. Bras. Cardiol.**, 94(6):754-762, 2010.

GOETZ, M. P.; SANGKUHL, K.; GUCHELAAR, H. J.; SCHWAB, M.; *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. **Clin Pharm Ther.**, 103:770-7, 2018.

GONZAGA, Carolina de Campos. **Avaliação dos efeitos da apneia obstrutiva do sono sobre a pressão arterial, metabolismos glicídico e lipídico, e marcadores inflamatórios em pacientes hipertensos.** Tese (Doutorado) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Universidade de São Paulo, 2014.

GOVERNO DO ESTADO DO AMAPÁ. SEPLAN. **Anuário estatístico.** Macapá, 1998. 487 p.

GREGORI, Manuela de; ALLEGRI, Massimo; GREGORI, Simona De; *etal.* How and Why to Screen for CYP2D6 Interindividual Variability in Patients Under Pharmacological Treatments. **Curr Drug Metab.**, 11(3):276-282, 2010.

GUTIÉRREZ, Reinaldo. Farmacogenética: medicina personalizada. **Rev Cubana Farm**, 38(3), 2004.

HIRATA, Rosario Dominguez Crespo; HIRATA, Thiago Dominguez Crespo; ARMAGANIJAN, Dikran; HIRATA, Mario Hiroyuki. Terapia personalizada: contribuição da farmacogenômica cardiovascular. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, 23(3):41-52, 2013.

HUSAIN, Kazim; ANSARI, Rais; FERDER, Leon. Hipertensão induzida por álcool: mecanismo e prevenção. **World J Cardiol.**, 6(5):245-252, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Sinopse do censo demográfico, 2010.** Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

ISMAIL, R.; TEH, L.K., 2006 The relevance of CYP2D6 genetic polymorphism on chronic metoprolol therapy in cardiovascular patients. **J. Clin. Pharm. Ther.**, 31(1):99-109, 2006.

JARDIM, Paulo César; CARNEIRO, Omar; CARNEIRO, Sérgio; BAIOCCHI, Mari Nasare. Pressão arterial em comunidade negra isolada remanescente de quilombo - Norte de Goiás – Kalunga. **Arq Bras Cardiol**, 58(4):289-293, 1992.

KAGIMOTO, M.; HEIM, M.; KAGIMOTO, K.; ZEUGIN, T.; MEYER, U. A. Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. **J Biol Chem**, 265:17209-14, 1990.

KIM, Eun-Young; LEE, Sang-Seop; JUNG, Hyun-Ju; *et al.* Robust CYP2D6 genotype assay including copy number variation using multiplex single-base extension for Asian populations. **Clin Chim Acta**, 411(23-24):2043-2048, 2010.

KUBISTA, Mikael; ANDRADE, José Manuel; BENGTSSON, Martin; *et al.* The real-time polymerase chain reaction. **Mol Aspects Med.**, 27(2-3):95-125, 2006.

KURIAN, Anita; CARDARELLI, Kathryn. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review. **Ethn Dis.**, 17(1):143-152, 2007.

LENNARD, M.S.; SILAS, J.H.; FREESTONE, S.; RAMSAY, L.E.; TUCKER, G.T.; WOODS, H.F. Oxidation phenotype: a major determinant of metoprolol metabolism and response. **N. Engl. J. Med.**, 307(25):1558-1560, 1982.

LEON, Jose de; ARMSTRONG, Scott C.; COZZA, Kelly L. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. **Psychosomatics**, 47(1):75-85.

LESSA, Ines; HAGE, Eduardo. **O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis**. São Paulo: Hucitec/ Rio de Janeiro: Abrasco, 1998.

LEWINGTON, Sarah; CLARKE, Robert; QIZILBASH, Nawab; PETO, Richard; COLLINS, Rory. Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, 360(9349):1903-13, 2002.

LIMA E COSTA, Maria Fernanda; GUERRA, Henrique; BARRETO, Sandhi; GUIMARÃES, Renato Maia. Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. **Inf. Epidemiol. Sus**, 9(1):23-41, 2000.

LINDHORST, Jane; ALEXANDER, Nichole; BLIGNAUT, Juliet; RAYNER, Brian. Differences in hypertension between blacks and whites: an overview. **Cardiovasc J Afr.**, 2007;18(4):241-247, 2007.

LU, J.; YANG, Y.; LU, J.; *et al.* Effect of CYP2D6 polymorphisms on plasma concentration and therapeutic effect of risperidone. **BMC Psychiatry**, 21:70, 2021.

LUIZON, Marcelo R.; METZGER, Ingrid F.; SANDRIM, Valéria C.; DOS SANTOS, José Eduardo T. Bases da Farmacogenética. **Genética na escola**, 05.01: 39-42, 2010.

LUZUM, Jasmine A.; SWEET, Kevin M.; BINKLEY, Philip F.; SCHMIDLEN, Tara J.; *et al.* CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. **Pharm Res**, 34(8):1615-1625, 2017.

MACMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J.; *et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease: effects of prolonged differences in blood pressure-evidence from nine prospective observational studies corrected for dilution bias. **Lancet**, 74, 335:765, 1995.

MADEIRA, Valdene Gomes; SILVA, Raullyan Borja Lima. **Abordagem etnobotânica de plantas alimentícias utilizadas pela comunidade quilombola de Curiaú de Dentro, Macapá-AP, Brasil**. Belém: Núcleo de Altos Estudos Amazônicos, 2008.

MANCIA, Giuseppe; FAGARD, Robert; NARKIEWICZ, Krzysztof; *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J.**, 34(28):2159-2219, 2013.

MATOS, André Costa; LADEIA, Ana Marice. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. **Arq Bras Cardiol**, 81(3):297-302, 2003.

MENNI, Cristina; MANGINO, Massimo; ZHANG, Feng; *et al.* Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: evidence from UK twins. **J Hypertens.**, 31(12):2356-61, 2013.

MOLINA, Maria del Carmen; CUNHA, Roberto de Sá; HERKENHOFF, Luis Fernando; MILL, José Geraldo. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. **Rev. Saúde Pública**, 37(6):743-750, 2003.

MOURA, Ionara Holanda; VIEIRA, Eduardo Emanuel; SILVA, Grazielle Roberta; CARVALHO, Rumão Batista; SILVA, Ana Roberta. Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes. **Acta Paul Enferm.**, 28(1):81-86, 2015.

NAKAYAMA, M. *et al.* Clinical Investigation and Reports T₇₈₆ 3 C Mutation in the 5' Flanking Region of the. *Circulation*, v. 99, n. 22, p. 2864–2870, 1999.

NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick; WILLARD, Huntington. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8. ed. Elsevier, 2016.

OBARZANEK, Eva; PROSCHAN, Michael; VOLLMER, William; *et al.* Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. **Hypertension**, 42(4):459-67, 2003.

OLIVEIRA E SILVA, Denise; GUERRERO, Ana Felisa Hurtado; GUERRERO, Camilo Hurtado; TOLEDO, Luciano Medeiros. A rede de causalidade da insegurança alimentar e

nutricional de comunidades quilombolas com a construção da rodovia BR-163, Pará, Brasil. **Rev. Nutr.**, 21(suppl):83–97, 2008.

OWEN, R. P.; SANGKUHL, K.; KLEIN, T.E.; ALTMAN, R. B. Cytochrome P450 2D6. **Pharmacogenet Genomics**, 19: 559-62, 2009.

PARODI, Cristina Torres. **Equidad em salud**: una mirada desde la perspectiva de La etnicidad. Washington (DC):OPS/OMS, 2001, p. 24.

PRATT, Victoria M.; CAVALLARI, Larisa H.; DEL TREDICI, Andria L.; *et al.* Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection. **The Journal of Molecular Diagnostics**, 23(9), 2021.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim; OLIVEIRA, Gláucia Maria; SIMÃO, Antonio Felipe; DUTRA, Oscar Pereira; *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol.**, 113(4):787-891, 2019.

RAU, T.; WUTTKE, H.; MICHELS, L. M.; WERNER, U.; *et al.* Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. **Clin Pharmacol Ther**, 85:269-72, 2009.

RONDINELLI, Edson; MOURA-NETO, Rodrigo Soares de. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. **Rev. SOCERJ**, 16(1):77-83, 2003.

SALOMAA, Veikko. Genetics of blood pressure. **Duodecim.**, 130(11):1099-1107, 2014.

SAMBROOK, J.; RUSSEL, D.W. **Molecular cloning**. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001.

SANDRIM, V.; DE SYLLOS, R.W.; LISBOA, H.R.; TRES, G.S.; TANUS-SANTOS, J.E. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes affect the susceptibility to hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. **Atherosclerosis**, 189:241-6, 2006.

SANDRIM, Valéria; REZENDE, Vânia; TANUS-SANTOS, José Eduardo. Farmacogenética Cardiovascular. **Medicina** (Ribeirão Preto), 39(4):535-542, 2006.

SANTIAGO, C.; BANDRÉS, F.; GÓMEZ-GALLEGO, F. Polimorfismos de citocromo p450: papel como marcador biológico. **Rev. Asoc. Esp. Espec. Med. Trab.**, 11(3):130-140, 2002.

SANTOS, Deyse Mirelle; PRADO, Beatriz Santana; OLIVEIRA, Cristiane Costa; ALMEIDA-SANTOS, Marcos Antonio. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension in Quilombola Communities, State of Sergipe, Brazil. **Arq. Bras. Cardiol.**, 113(3):383-390, 2019.

SANTOS, Edialda Costa; SCALA, Luiz Cesar; SILVA, Ageo Cândido. Prevalência de hipertensão arterial e fatores de risco em remanescentes de quilombos, Mato Grosso, Brasil. **Rev Bras Hipertens**, 22(3):100-5, 2015.

SANTOS, Fernando Junio da Costa. **Cultura, territorialidade e desenvolvimento local: o caso da APA do Rio Curiaú no Amapá**. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

SCHAEFER, Benjamin; CARACCILO, Vincent; FRISHMAN, William; CHARNEY, Pamela; Gender, ethnicity and genetics in cardiovascular disease: part 1: Basic principles. **Heart Dis.**, 5(2):129-43, 2003.

SEHRT, Daniel; MEINEKE, Ingolf; TZVETKOV, Mladen; GÜLTEPE, Senol; BROCKMÖLLER, Jürgen. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics Future Medicine Ltd. **Pharmacogenomics**, 12;6:783-795, 2011.

SILVA, Nivaldo de Jesus; REGO, Adriana Sousa; CHAGAS, Deysianne Costa; *et al.* Hipertensão arterial sistêmica no Maranhão: prevalência e fatores associados. **Rev Pesq. Saúde**, 13(3):27-31, 2012.

SILVA, Pâmela Souza; LACCHINI, Riccardo; GOMES, Valéria de Aguiar; TANUS-SANTOS, José Eduardo. Implicações farmacogenéticas de polimorfismos da eNOS para drogas de ação cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, 96(2):e27-e34, 2011.

SILVA, R. B. L.; FREITAS, J. L.; MADEIRA, V. G. Abordagem etnobotânica de plantas alimentícias utilizadas pela comunidade quilombola de Curiaú de Dentro, Macapá-AP, Brasil. Belém: Núcleo de Altos Estudos Amazônicos, 2008.

SILVA, Raullyan Borja Lima. **A etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de Curiaú, Macapá-AP, Brasil**. 170 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências Agrárias do Pará, Belém, 2002.

SILVA, Thalane Souza; BOMFIM, Catharine Abreu; LEITE, Túlio César; *et al.* Hipertensão arterial e fatores associados em uma comunidade quilombola da Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, 24(3):376-383, 2016.

SIQUEIRA, H.P.C.; FERREIRA, J.S. Problemas Relacionados a Medicamentos em idosos que utilizam anti-hipertensivos. Avaliação no centro de saúde escola de Custodópolis, Campos dos Goytacazes – RJ. **Infarma**, 20(7/8):9-12, 2008.

SNPEDIA. **rs1058164**. 2021. Disponível em: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1058164>. Acesso em 12 de dezembro de 2021.

SONG, Juan-Juan; MA, Zheng; WANG, Juan; CHEN, Lin-Xi; ZHONG, Jiu-Chang. Gender Differences in Hypertension. **J Cardiovasc Transl Res**, 13(1):47-54, 2020.

STAMLER, J; ELLIOTT, P; KESTELOOT, H; *et al.* Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure: Findings for 10,020 men and women in the INTERSALT Study. **Circulation**, 94(7):1629-34, 1996.

SWEN, J.J; VAN DER STRAATEN, T.; WESSELS, J.A.M.; *et al.* Feasibility of pharmacy-initiated pharmacogenetic screening for CYP2D6 and CYP2C19. **Eur J Clin Pharmacol.**, 68(4):363-370, 2012.

TEH, Lay Kek; BERTILSSON, Leif. Pharmacogenomics of CYP2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance. **Drug Metab Pharmacokinet**, 27(1):55-67, 2012.

THOMPSON, M.W.; MCINNES, R.R.; WILLARD, H.R. Base Molecular e bioquímica das doenças genéticas. In: NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick; WILLARD, Huntington. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. cap. 12.

VETTI, Hildegunn Høberg; MOLVEN, Anders; ELIASSEN, Aud; STEEN, Vidar. Is pharmacogenetic CYP2D6 testing useful? **Tidsskr Nor Lægeforen**, 130(22):2224-8, 2010.

VOORA, D.; GINSBURG, G. S. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. **J Am Coll Cardiol.**, 60(1):9-20, 2012.

WANG, Zengwu; CHEN, Zuo; ZHANG, Linfeng; *et al.* Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. **Circulation**, 137(22):2344-2356, 2018.

WEBER, Michael; SCHIFFRIN, Ernesto; WHITE, William; *etal.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **J Clin Hypertens.**, 16(1):14-26, 2014.

WERCK-REICHHART, Danièle; FEYEREISEN, René. Cytochromes P450: a success story. **Genome biology**, 1(reviews3003.1), 2000.

WHELTON, Paul; CAREY, Robert; ARONOW, Wilbert; *et al.* 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. **J Am Coll Cardiol.**, 23976, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WUTTKE, H.; RAU, T.; HEIDE, R.; BERGMANN, K.; BOHM, M.; WEIL, J.; WERNER, D.; ESCHENHAGEN, T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 72(4): 429-437, 2002.

YANG, Y.; WU, K.; YUAN, H.; YU, M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphsim in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. **J. Ocul. Pharmacol. Ther.**, 25:163-171, 2009.

YLARRI, Ernesto Miguel; FERRARI, Ricardo Miguel. **Principios farmacológicos:** farmacodinamia, farmacocinética y farmacogenética. Capítulo 110, p. 520. [s.d.].

ZANGER, U. M.; FISCHER, J.; RAIMUNDO, S.; STUVEN, T.; *et al.* Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. **Pharmacogenetics**, 11:573-85, 2001.

ZANGER, U. M.; RAIMUNDO, S.; EICHELBAUM, M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, 369:23-37, 2004.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacol Ther.**, 138(1):103-141, 2013.

ZANGER, Ulrich; TURPEINEN, Miia; KLEIN, Kathrin; SCHWAB, Matthias. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. **Anal Bioanal Chem.**, 392(6):1093-1108, 2008.

ZINEH, Issam; BEITELSHEES, Amber L; GAEDIGK Andrea;*et al.* Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 12;76(6):536-44, 2004.

ZHOU, Shu-Feng. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. **Clin Pharmacokinet**, 48(12):761-804, 2009.

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

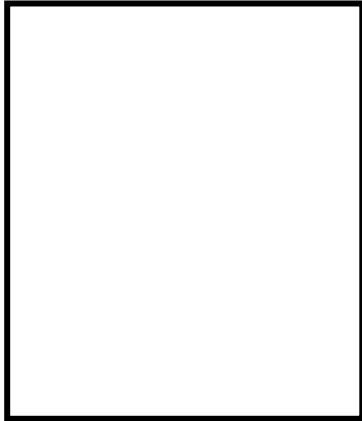
O Sr. (a) está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado “INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE CYP2D6 ENVOLVIDOS NA METABOLIZAÇÃO DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS NA COMUNIDADE DO CURIAÚ”. O objetivo desse projeto é investigar características genéticas relacionadas com o metabolismo de fármacos antihipertensivos, o que nos permite supor como o paciente irá responder ao tratamento, podendo contribuir futuramente para a diminuição das possíveis reações adversas causadas em pacientes tratados por esta classe de fármacos. Para participar do estudo você precisa fornecer uma amostra de raspado bucal (saliva) utilizando swab bucal. Os riscos da sua participação nessa pesquisa podem se resumir a um possível desconforto no momento da coleta. De acordo com a resolução 466/CNS 2012, o Sr. (a) terá o direito e a liberdade de se negar a participar dessa pesquisa total ou parcialmente ou dela retirar-se a qualquer momento. Para qualquer esclarecimento no decorrer da sua participação no projeto, estarei disponível no telefone (96)98137 1449 (celular). Ou ainda pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá para obter informações sobre a pesquisa e/ou sua participação na mesma, pelos telefones 4009-2804 e 4009-2805.

Macapá, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do paciente

Prof. Dr. Rafael Lima Resque
(coordenador do projeto)

Caso o paciente esteja impossibilitado de assinar: Eu _____, abaixo assinado, confirmo a leitura do presente termo na íntegra para o(a) paciente _____, o(a) qual declarou na minha presença a compreensão plena e aceitação em participar desta pesquisa, o qual utilizou a sua impressão digital (abaixo) para confirmar a participação.



Polegar direito (caso não assine).

Testemunha nº1: _____

Testemunha nº2: _____

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética


UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIFICADO

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DA VARIABILIDADE GENÉTICA E SUAS IMPLICAÇÕES EM POPULAÇÕES HUMANAS DO ESTADO DO AMAPÁ.

Pesquisador Responsável: RAFAEL LIMA RESQUE

CAAE: 14952919.5.0000.0003

Submetido em: 29/05/2019

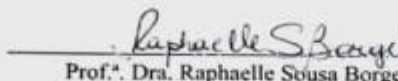
Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPA

Situação da Versão do Projeto: Parecer Consubstanciado Emitido (Aprovado)

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Certificamos que o Projeto cadastrado está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Humana, adotados pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), em reunião realizada em 12/06/2019.

Macapá, 12 de junho de 2019


Prof.ª. Dra. Raphaelle Sousa Borges
Coordenadora - CEP-UNIFAP
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa/PROPESPG
Portaria nº 051/2015

Raphaelle Souza Borges
Comitê de Ética em Pesquisa
Portaria 051/2015

Universidade Federal do Amapá
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP - UNIFAP
Rod. JK km 2, Marco Zero CEP 68908-130 – Macapá – AP - Brasil
Email: cep@unifap.br

Scanned by TapScanner

ANEXO 3 – Questionário 01



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E
CIÊNCIAS FARMACEUTICAS

AVALIAÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE DA COMUNIDADE DO CURIAÚ

NOME: _____
IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____
ENDEREÇO: _____
CIDADE: _____ ESTADO: _____ CONTATO: _____
VALOR DA P.A. _____

POSSUI HIPERTENSÃO ARTERIAL?

- () SIM
() NÃO

HISTÓRICO FAMILIAR DE HIPERTENSÃO:

- () SIM
() NÃO

SE SIM. QUEM? _____

SOFRE DE OUTRAS DOENÇAS, ATUALMENTE?

- () SIM
() NÃO

SE SIM. QUAIS? _____

VOCÊ FAZ USO DE BEBIDA ALCOÓLICA? COM QUE FREQUÊNCIA?

- () NÃO FAÇO USO
() ESPORADICAMENTE
() SEMANALMENTE
() DIARIAMENTE

VOCÊ FAZ USO DE CIGARRO? COM QUE FREQUÊNCIA?

- () NÃO FAÇO USO
() ESPORADICAMENTE
() SEMANALMENTE
() DIARIAMENTE

SENTE ALGUM MAL-ESTAR AO FAZER USO DE MEDICAMENTO? QUAL?

- () DOR DE CABEÇA
() DOR NO ESTÔMAGO
() CONSTIPAÇÃO/ DIARRÉIA
() FALTA DE AR
() SENSÇÃO DE DESMAIO
() QUEDA DE PRESSÃO ARTERIAL
() FRAQUEZA

() OUTROS. QUAIS? _____

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO 4 – Questionário 02



UNIFAP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E CIÊNCIAS
FARMACEUTICAS

QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO DA COMUNIDADE DO CURIAÚ

NOME: _____
IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____
CIDADE: _____ ESTADO: _____ PAÍS: _____ ONDEMORA
ATUALMENTE: _____

VOCÊ SE CONSIDERA: (%)EUROPEU (%)AFRICANO (%)INDIGENA (%) ASIÁTICO

O SR/SRA DESCREVERIA SEUS AVÓS PATERNOS E MATERNOS COMO:

AVÔ PATERNO - (%)EUROPEU (%)AFRICANO (%)INDIGENA (%) ASIÁTICO
AVÓ PATERNA - (%)EUROPEU (%)AFRICANO (%)INDIGENA (%) ASIÁTICO
AVÔ MATERNO - (%)EUROPEU (%)AFRICANO (%)INDIGENA (%) ASIÁTICO
AVÓ MATERNA - (%)EUROPEU (%)AFRICANO (%)INDIGENA (%) ASIÁTICO

VOCÊ É MORADOR DA COMUNIDADE DO CURIAÚ A QUANTO TEMPO?

- () 1 A 5 ANOS
() 5 A 10 ANOS
() 10 A 20 ANOS
() 20 A 50 ANOS
() A VIDA TODA
() NÃO MORO NA COMUNIDADE

POSSUI PAIS OU AVÓS QUE NASCERAM NA COMUNIDADE?

- () SIM, TENHO PAIS E AVÓS DESCENDENTES DA COMUNIDADE
() SIM, MAS APENAS MEU PAI/MÃE
() SIM, MAS APENAS MEU AVÔ/AVÓ
() NÃO, MINHA FAMÍLIA NÃO NASCEU NA COMUNIDADE
() NÃO TENHO CERTEZA

É CASADO COM ALGUÉM DA COMUNIDADE?

- () SIM
() NÃO
() JÁ FUI CASADO

POSSUI FILHOS COM UM MORADOR DA COMUNIDADE?

- () SIM
() NÃO

OBSERVAÇÕES:

ANEXO 5 – Comprovante de submissão do artigo

Genetics and Molecular Biology



ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E FREQUENCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE CYP2D6 NA COMUNIDADE QUILOMBOLA DO CURIAÚ

Journal:	<i>Genetics and Molecular Biology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	de Brito Brito, Maiara de Fátima; Universidade Federal do Amapá, Ciências biológicas e da saúde Resque, Rafael; Universidade Federal do Amapá Pena, Eduarda; Universidade Federal do Amapá, Ciências Biológicas Vanzeler, Taina; Universidade Federal do Amapá Barbosa, Robson; Universidade Federal do Amapá Espindola, Gabruiel; Universidade Federal do Amapá, Ciências da Saúde; Unifap, Unifap Alves, Yasmin; Universidade Federal do Amapá Quintela, Mateus; Universidade Federal do Amapá Oliveira, Gabriel; Universidade Federal do Amapá Martins, Emerson Augusto; Universidade Federal do Amapá
Keyword:	Hipertensão, Quilombolas, Pressão Arterial, Prevalência

SCHOLARONE™
Manuscripts