

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

PATRÍCIA MAURER

**ANÁLISE DO ÓXIDO NITRICO COMO BIOMARCADOR DE
ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM AFRODESCENDENTES
NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Uruguiana

2015

PATRÍCIA MAURER

**ANÁLISE DO ÓXIDO NITRICO COMO BIOMARCADOR DE
ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM AFRODESCENDENTES
NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação Strictu Sensu em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Pampa, como requisito para obtenção do
Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Jacqueline da Costa
Escobar Piccoli

Uruguaiana

2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

M453a Maurer, Patricia
ANÁLISE DO ÓXIDO NITRICO COMO BIOMARCADOR DE ALTERAÇÕES
CARDIOMETABÓLICAS EM AFRODESCENDENTES NA REGIÃO SUL DO BRASIL
/ Patricia Maurer.
62 p.

Dissertação(Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 2015.
"Orientação: Jacqueline da Costa Escobar Piccoli".

1. Óxido nítrico. 2. Risco Cardiovascular. 3. População
negra. 4. Biomarcadores. I. Título.

PATRÍCIA MAURER

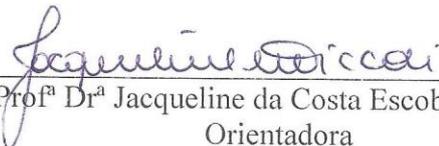
**ANÁLISE DO ÓXIDO NITRICO COMO BIOMARCADOR DE
ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM
AFRODESCENDENTES NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia

Dissertação defendida e aprovada em: 24 de julho de 2015.

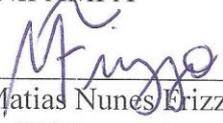
Banca examinadora:



Prof^ª Dr^ª Jacqueline da Costa Escobar Piccoli
Orientadora
UNIPAMPA



Prof. Dr. Vanusa Manfredini
UNIPAMPA



Prof. Dr. Matias Nunes Krizzo
IESA

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar, a Deus, que me presenteou com o dom da vida e a capacidade de aprender e querer sempre mais.

À minha orientadora, Prof Jacqueline, ou melhor, Jacque. Foste meu melhor presente desse mestrado. Como eu digo, caí de pára-quedas na tua sala, e foi ótimo. Superaste todas as expectativas que eu pudesse ter a seu respeito. Obrigada mil vezes pelo incentivo, paciência, por acreditar em mim sempre, me apoiando e sendo um exemplo de profissional dedicada, competente e ética. Te admiro muito, e espero que nosso trabalho juntas continue e renda muitos frutos!

Aos meus pais, por entenderem a ausência e a distância, e apesar da saudade, continuarem com o incentivo e o sorriso no rosto (mesmo com as difíceis despedidas). Amo vocês, e sem vocês não teria conseguido chegar nem na metade desse caminho.

Ao Luiz, por acompanhar todas as angústias e incertezas, e ainda assim me encorajar a seguir esse caminho.

À Carla e Daiane, por estarem presentes na minha vida desde a faculdade, emprestarem o ombro e o colo sempre que precisei, entendendo as loucuras e ausências.

Aos bolsistas PROEXT, em especial Jamila, Eva, Ana Cláudia e Amanda, por toda a ajuda nas coletas e no laboratório. Às colegas do GESTOX, principalmente Angélica, Pati e Aline, pela ajuda nas análises bioquímicas, de fórmulas e companhia nos dias de laboratório. Uma parte desse mestrado foi mais fácil e divertida com vocês. Aos colegas do BIOTECH, em especial Aryele, Cristiano e Natasha, pelo empréstimo de equipamentos e também pela “acessoria científica” nas dúvidas experimentais, apesar de não convivermos muito tempo, a ajuda foi muito válida para mim.

Aos demais professores e colegas de turma, pelo convívio e ensinamentos válidos durante esse período, pelos empréstimos não só dos laboratórios, mas disposição em tirar minhas dúvidas e agregar à esta dissertação. Aos professores da banca, Vanusa e Matias, pela disponibilidade na leitura deste trabalho e pelas devidas sugestões.

À FAPERGS pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

A população negra apresenta elevado risco cardiometabólico, contudo em estudos populacionais a incidência de síndrome metabólica (SM) nesta população é baixa. Neste contexto, parece existir um paradoxo relacionado aos critérios diagnósticos da SM, o que faz com que a presença da mesma seja subestimada em negros. Esta condição traz consigo a necessidade da busca de marcadores mais fidedignos das condições patológicas e do risco cardiometabólico destes indivíduos. Um possível biomarcador é o óxido nítrico (NO), cuja dosagem de metabólitos como nitrito/nitrato (NOx) tem se mostrado associada a alguns critérios da SM, como obesidade e diabetes, entretanto a literatura carece de trabalhos mais específicos para avaliar se níveis alterados de óxido nítrico estão associados com alterações metabólicas e doenças cardiovasculares na população negra. O objetivo deste estudo foi analisar os níveis de NOx como marcador de alterações cardiometabólicas em afrodescendentes, bem como sua relação com parâmetros laboratoriais na população negra. Participaram do estudo 202 indivíduos autodeclarados negros, a maioria mulheres, com idade média de 45 anos. A avaliação antropométrica demonstrou que a maioria da população estudada estava com IMC médio classificado como obesidade grau 1 e com cintura abdominal alterada. A SM foi verificada em 61% da amostra. Os níveis de nitrito/nitrato foram distribuídos em percentis, o percentil 50%=122,3µmol/L foi escolhido como ponto de corte. Valores de NOx<122,3 µmol/L foram associados com maiores Índices de Massa Corporal (p=0,015), circunferência abdominal (p=0,037) e circunferência de quadril (p=0,040). Quanto aos critérios bioquímicos, o NOx associou-se significativamente aos níveis de glicose (p=0,0049), triglicérides (p=0,046), albumina (p=0,034), ácido úrico (p=0,019) e uréia (p=0,052). Na avaliação inflamatória e de estresse oxidativo, apenas a carbonilação de proteínas (p=0,002) foi associada ao NOx, em que o dano foi maior nos indivíduos que tinham valores de NOx menor do que o percentil 50%. Não houve nenhuma associação entre o NOx e o perfil hematológico. Por estar relacionado principalmente com obesidade, dislipidemias, glicose e triglicérides, o NOx foi considerado um bom preditor de risco cardiometabólico na população negra, principalmente de progressão de doença, além de ser um teste adaptado facilmente à rotina laboratorial e possível de ser programado em analisadores automáticos e semi-automáticos, necessitando de pouca preparação da amostra.

Palavras-chave: óxido nítrico, risco cardiovascular, população negra.

ABSTRACT

The black population has a high cardiometabolic risk, however low incidence of metabolic syndrome (MetS). In this context, there seems to be a paradox related to the diagnostic criteria of MetS, which makes the presence of the same is underestimated in blacks. This condition shows the need to look for a more reliable markers of actual pathological conditions and cardiometabolic risk of these individuals. A possible marker is nitric oxide (NO). The dosage metabolic nitrite/nitrate (NOx) have been shown to be associated with certain criteria of the metabolic syndrome, such as obesity and diabetes, however the literature lacks more specific studies to assess whether altered levels of nitric oxide are associated with metabolic and cardiovascular disease among blacks. The aim of this study was to analyze the NOx levels as a marker of cardiometabolic alterations in Brazilian blacks, as well as its relationship with anthropometric, biochemical, inflammatory and oxidative stress in the black population. The study included 202 self-declared black people, mostly women, average age 45 years. Anthropometric assessment showed that most of the study population had an average BMI classified as grade 1 obesity and altered waist circumference. The metabolic syndrome was found in 61% of the sample. NOx levels were distributed in percentiles, the 50% percentile = 122,3 μ mol / L was chosen as the cutoff point. NOx values <122.3 μ mol/L were associated with higher body mass index (p=0.01), waist circumference (p=0.03) and hip circumference (p=0.04). As to biochemical criteria, the NOx was significantly correlated to blood glucose levels (p=0.04), triglycerides (p=0.04), albumin (p=0.03), uric acid (p=0.01) and urea (p=0.05). In inflammatory and oxidative stress assessment, only protein carbonylation (p<0.01) was associated with the NOx, in which the damage was greater in subjects who had NOx values lower than the 50% percentile. There was no association between NOx and the blood profile. To be mainly related to obesity, dyslipidemia, glucose and triglycerides, the NOx was considered a good predictor of cardiometabolic risk in black population, mainly of disease progression as well as being an adapted easily to laboratory test routine and can be programmed in analyzers automatic and semi-automatic, requiring little sample preparation.

Keywords: Nitric oxide, cardiovascular risk, black population.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Opiniões sobre os serviços de saúde e qualidade no atendimento.....	16
Figura 2 - Representação esquemática da síntese do óxido nítrico.....	22
Figura 3 - Conhecimento, tratamento e Controle da Hipertensão Arterial no Brasil e no mundo.....	34
Gráfico 1 - Presença dos componentes para diagnóstico de SM IDF nos percentis NOx.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica.....	17
Tabela 2 - Classificação da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica.....	25
Tabela 3 - Características gerais da população.....	32
Tabela 4 – Indicadores de estilo de vida e características funcionais.....	35
Tabela 5 – Doenças prévias e indicadores de estilo de vida.....	36
Tabela 6 – Medidas antropométricas e de pressão arterial em relação aos percentis do NOx.....	38
Tabela 7 – Variações entre as doenças prévias, estilo de vida e os valores de percentil 50% do NOx apresentado.....	39
Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos versus valores em percentis de NOx na população negra...	40
Tabela 9 – Parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo e a relação com os percentis de NOx.....	42
Tabela 10 – Parâmetros hematológicos e a relação com os percentis de NOx.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOPP - Produtos da oxidação avançada de proteínas

CAT - Catalase

CC – Circunferência de Cintura

CQ – Circunferência de Quadril

DCV – Doença Cardiovascular

DM – Diabetes mellitus

DP – Desvio padrão

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

FRAP – Habilidade plasmática de redução do ferro

GPx – Glutathione Peroxidase

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

HDL – Colesterol de alta densidade

IDF - International Diabetes Federation

IMA – Albumina modificada pela isquemia

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Colesterol de baixa densidade

NCEP - The National Cholesterol Education Program Adult Therapy Panel III

NO – Óxido Nítrico

NOS – Óxido nítrico sintase

NO_x – Nitrito/nitrato

OMS – Organização Mundial da Saúde

OSI- Índice de estresse oxidativo

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR-us – Proteína C Reativa ultrasensível

RCE – Razão Cintura/Estatura

RCQ – Relação Cintura/Quadril

RI – Resistência à Insulina

SM – Síndrome Metabólica

TAC – Capacidade antioxidante total

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TOS - Estado oxidante total

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo Geral:	14
2.2 Objetivos Específicos:	14
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 População negra	15
3.2 Síndrome Metabólica x Negro	17
3.3 Obesidade.....	19
3.4 Estresse Oxidativo e Inflamação.....	19
3.5 Hipertensão	20
3.6 Óxido nítrico (NO).....	21
3.7 Óxido nítrico como biomarcador	22
4. MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1 Comitê de Ética	24
4.2 Sujeitos participantes.....	24
4.3 Avaliações antropométricas e de Pressão arterial.....	24
4.4 Análise Hematológicas	26
4.5 Análises Bioquímicas	26
4.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica	27
4.7 Análises de Estresse Oxidativo	28
4.8. Análises estatísticas dos dados:	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	44
7 REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

A população negra constitui mais da metade da população brasileira, entretanto as condições de vida desta população são resultado de injustos processos sociais, culturais e econômicos, que, ainda hoje, geram muitas desigualdades em saúde. Esta população apresenta suscetibilidade constante ao risco cardiometabólico, embora a incidência de Síndrome Metabólica não seja elevada nesse grupo populacional. Os negros ainda apresentam altos índices de eventos cardiovasculares que acarretam, em última análise, a alta morbimortalidade. Existe um paradoxo que determina que grande parte dos componentes utilizados para diagnosticar a síndrome metabólica não são adequados para a população negra, entre eles a medida de cintura abdominal, valores de triglicerídeos e colesterol HDL e a própria pressão arterial que podem estar mal padronizados para a população negra. Este paradoxo pode ser responsável pelo número subestimado de negros com síndrome metabólica nas populações estudadas. Assim, há a necessidade de se encontrarem biomarcadores mais fidedignos das reais condições patológicas e do risco cardiometabólico destes indivíduos. Um possível marcador é o óxido nítrico, cuja dosagem de seus metabólitos que são nitrito e nitrato tem se mostrado associada a alguns critérios da síndrome metabólica, como obesidade e diabetes, entretanto são escassos os dados epidemiológicos nesta temática, que é o foco desta dissertação.

2. OBJETIVOS

São objetivos desta dissertação de mestrado:

2.1 Objetivo Geral:

Analisar os níveis de nitrito/nitrato como biomarcador de alterações cardiometabólicas em afrodescendentes

2.2 Objetivos Específicos:

Delinear o perfil sociodemográfico da população estudada;

Avaliar medidas de adiposidade corporal: Índice de Massa Corporal, Circunferências de cintura e quadril, relação cintura-quadril e razão cintura/estatura;

Relacionar as medidas de adiposidade corporal com os níveis de nitrito/nitrato na população estudada;

Determinar parâmetros laboratoriais e relacioná-los com os níveis de nitrito/nitrato na população estudada;

Verificar se os níveis de nitrito/nitrato estão associados com síndrome metabólica na população negra.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 População negra

O Brasil é o país com a maior população de negros (pretos e pardos) fora do continente africano, e o segundo país no mundo em número de negros, atrás apenas da Nigéria.¹ No Censo Demográfico de 2010, 51% da população brasileira se declarou como negra, ou seja, mais da metade da população total.² Esta população é notadamente mais vulnerável social e economicamente, apresentando menor expectativa de vida e maior suscetibilidade a danos e agravos em saúde.³

Diante desse quadro, o governo brasileiro através do Ministério da Saúde criou em maio de 2009 uma Política que trata da Saúde da População Negra, chamada Política Nacional de Saúde Integral da População Negra – uma política do SUS (PNSIPN). Esta política já teve sua segunda edição publicada em 2013, e reconhece que as condições de vida desta população decorrem de injustos processos sociais, culturais e econômicos presentes na história brasileira, resultando, assim, em muitas desigualdades, inclusive no âmbito da saúde.⁴

O objetivo geral da PNSIPN é promover a saúde integral da população negra, focando na redução das desigualdades étnico-raciais, no combate ao racismo e à discriminação nas instituições e serviços do Sistema Único de Saúde. Esta política reafirma os princípios do SUS, como a universalidade do acesso e integralidade da atenção, bem como a equidade, visto que a atenção em saúde deve priorizar ações e serviços em função de situações de risco de determinados grupos populacionais, como é o caso dos negros.⁴

Entre as doenças mais prevalentes na população negra, destacam-se as seguintes: geneticamente determinadas, como anemia falciforme, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase e foliculite; adquiridas em condições desfavoráveis, como desnutrição, doenças do trabalho, anemias carenciais, transtornos mentais e uso abusivo de álcool e outras drogas; e as de evolução agravada como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), insuficiência renal crônica (IRC) e câncer (CA).⁴

Em relação às patologias da população negra, o foco deste trabalho são aquelas relacionadas com o risco cardiometabólico, como HAS, obesidade e DM, por exemplo. Diversos estudos descrevem o excesso de hipertensão arterial em negros e debatem sobre a

causa, se geneticamente determinada ou decorrente do pior acesso aos serviços de saúde, da discriminação racial ou pior escolaridade.⁵

Eventos cardiovasculares ocorrem com mais frequência em negros precocemente, na faixa etária entre 30 e 50 anos, enquanto que na população caucasóide o aumento da frequência ocorre a partir dos 60 anos.⁶ Além disso, as taxas de mortalidade por essas condições também são maiores em negros do que os caucasianos nessas faixas etárias.

A diferença na visão de brancos e negros sobre o cuidado em saúde expõe diferentes concepções, conforme apresentado na figura 1. É possível perceber claramente a disparidade entre a opinião das duas populações, e também a desconfiança em relação ao serviço a ser recebido pelos negros com doenças cardiovasculares.

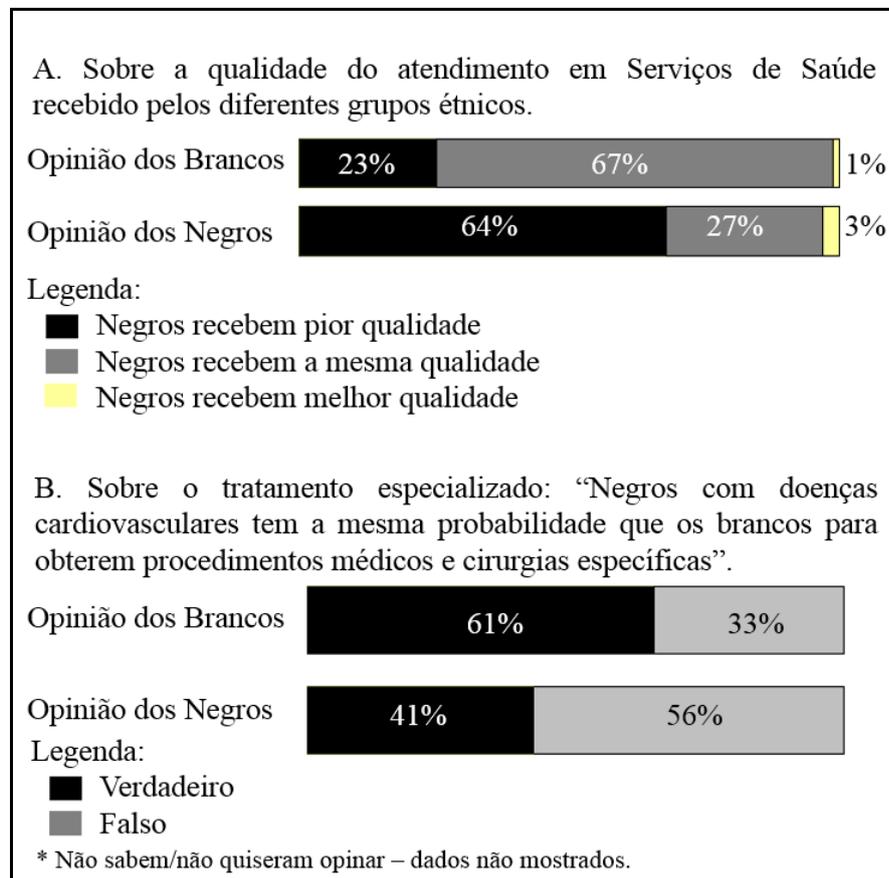


Figura 1 - Opiniões sobre os serviços de saúde e qualidade no atendimento

Fonte: Adaptado de Kaiser Family Foundation.⁷

Diante do exposto até aqui, e com o estudo de doenças e fatores de risco que conhecidamente afetam esta população em geral, busca-se determinar se as desigualdades em saúde estão relacionadas apenas à raça ou se as mesmas são consequências da pior situação socioeconômica apresentada pela população negra.

3.2 Síndrome Metabólica x Negro

A SM é um conjunto de fatores de risco utilizados para a identificação precoce de indivíduos em risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁸ A taxa de prevalência de SM varia conforme a raça e etnia. Segundo um estudo americano, indivíduos negros apresentam menor prevalência de síndrome metabólica (13,9% homens negros e 20,9% mulheres negras diagnosticadas, comparados com 25% homens brancos e 23% mulheres brancas no mesmo período).⁹

O diagnóstico da SM é clinicamente feito por diferentes critérios, sendo os mais utilizados o The National Cholesterol Education Program Adult Therapy Panel III (NCEP)¹⁰ e o International Diabetes Federation (IDF)¹¹ (expressos na tabela 1), mas ainda há outra definição sugerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), entre outras.¹²

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica.

Critério	NCEP	IDF
	Presença de 3 entre os 5 critérios	Presença de obesidade abdominal mais 2 critérios
Circunferência abdominal	≥102cm em homens ≥88cm em mulheres	>94cm em homens >80cm em mulheres
Glicose	≥110mg/dL	≥100mg/Dl
Triglicerídeos	≥150mg/dL	≥150mg/dL ou em tratamento
HDL	<40mg/dL em homens <50mg/dL em mulheres	<40mg/dL em homens <50mg/dL em mulheres
Pressão Arterial	≥130 ou ≥85mmHg ou em tratamento	≥130 ou ≥85mmHg ou em tratamento

Fonte: Adaptado de Zeno et al, 2010.⁸

Apesar dos diferentes critérios apresentados, é importante estabelecer que alguns dos componentes da SM não se demonstram com o mesmo perfil entre negros e outros grupos raciais/étnicos, são eles:

a) Resistência à insulina (RI): A RI é uma das principais premissas para estabelecimento de SM nas populações em geral. Os negros, contudo, são mais resistentes a insulina e mais hiperinsulinêmicos do que caucasianos.⁹

b) Composição corporal: A obesidade tornou-se uma epidemia entre afrodescendentes, especialmente entre as mulheres, onde observam-se taxas de 2-4 vezes maiores de morbidade e mortalidade por DCV do que em mulheres brancas.^{13,14} Contudo, paradoxalmente, os negros apresentam menores quantidades de tecido adiposo visceral abdominal. Atualmente, discute-se que o ponto de corte utilizado para diagnóstico de SM (medida da cintura abdominal) necessita de adaptação para a população negra. Um dos principais questionamentos que pode-se fazer neste caso é: “como a baixa adiposidade abdominal (visceral) pode estar relacionada com elevadas taxas de resistência à insulina? Este tem sido chamado “Paradoxo da resistência à insulina e adiposidade visceral em negros”.⁹

c) Níveis de colesterol de alta densidade (HDL): Está estabelecido que o HDL é uma lipoproteína antiaterogênica em diversas populações. Contudo, negros apresentam níveis séricos de HDL mais elevados que caucasianos e nem por isso desfrutam do efeito antiaterogênico e cardioprotetor esperado.^{15,16,17} Na verdade, não está claro os motivos pelos quais os níveis de HDL elevados não se demonstram cardioprotetor entre negros. Assim, como um dos componentes da SM é o HDL baixo, poderíamos considerar, que este seja mais um critério que pouco esteja contribuindo no diagnóstico real de SM nesta população.

d) Níveis séricos de triglicerídeos (TG): Altos níveis de TG estão relacionados com RI, obesidade e diabetes tipo 2. Entretanto, em estudos populacionais verifica-se que os negros apresentam baixos níveis de TG sérico quando comparados com caucasianos.^{18,19} Em um grande estudo realizado com africanos em Camarões, os autores concluíram que a hipertrigliceridemia foi praticamente inexistente.²⁰ Aqui se estabelece outro paradoxo em relação a resistência à insulina e as baixas taxas de TG séricos dos negros. Qual mecanismo estaria aumentando a RI mas ao mesmo tempo mantendo os níveis de TG baixos ou dentro de valores considerados normais? Os mecanismos ainda carecem de elucidação, mas algumas sugestões indicam o papel da lipase hepática que parece estar aumentada neste grupo.²¹

e) Pressão sanguínea: A hipertensão é fator de risco para morbimortalidade por DCV em negros, independente de localização geográfica. Além disso, variações de gênero também podem ser consideradas. Contudo, sabe-se que os negros apresentam elevada prevalência de hipertensão, cujas causas são desconhecidas, mas normalmente têm sido atribuídas a fatores genéticos e ambientais.²²

Com a análise de todas estas diferenças sobre os componentes da SM e principalmente da composição corporal, o IDF foi o primeiro critério de SM a propor valores específicos por etnia para a definição da obesidade central, porém, recomendou o uso de pontos de corte europeus para o diagnóstico de SM em todos os negros, incluindo os da África Subsaariana.⁹

Considerando mulheres negras africanas, um estudo encontrou a prevalência de SM pelo IDF e NCEP de 21,9 e 5,3%, respectivamente, evidenciando a diferença que os critérios podem apontar, e trazendo à tona a discussão de que os critérios diagnósticos atuais da SM podem estar subestimando a quantidade real de pessoas em situação de risco entre os negros, havendo a necessidade da pesquisa de biomarcadores mais específicos quanto à essas diferenças e que possam levar a um encaminhamento mais personalizado quando do tratamento e *screening* diagnóstico nesta população.

3.3 Obesidade

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo aumento da massa do tecido adiposo (número e tamanho dos adipócitos) e também pela condição inflamatória, relacionado a grande infiltração de células mononucleadas nos depósitos adiposos.²³ Atualmente, trata-se de uma preocupação global, considerando o dado de que dois terços da população americana está acima do peso ou obesa, e a prevalência da doença está em constante crescimento em países em desenvolvimento, como o Brasil.²⁴

Porém, a melhor classificação de obesidade para prever futuros riscos de saúde ainda não é um consenso. Vários indicadores são sugeridos, sendo o mais utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC, em kg/m²). Outros indicadores consistem na medida da circunferência de cintura (CC), circunferência de quadril (CQ), relação cintura/quadril (RCQ), razão cintura/estatura (RCE), entre outros.²⁵

Alguns autores sugerem que a adiposidade abdominal é melhor do que o IMC para prever o risco cardiometabólico, visto que os depósitos de gordura abdominal têm alta atividade metabólica e inflamatória,²⁶ e em negros o aumento da circunferência de cintura é o componente mais comum dentre os critérios da SM.⁹

3.4 Estresse Oxidativo e Inflamação

A geração de radicais livres é um processo contínuo e fisiológico no organismo, porém, quando há um desequilíbrio entre a geração de radicais e a atuação dos sistemas de defesa antioxidantes ocorre a instalação de um quadro nominado estresse oxidativo.²⁷

O aumento dos radicais livres, principalmente de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) é considerado um pré-fator para a obesidade, enquanto as citocinas geradas pela própria obesidade também estimulam a geração de ERO, criando um círculo vicioso.²⁸

As defesas antioxidantes do organismo se dividem em sistemas enzimáticos e não enzimáticos. O enzimático consiste na atuação das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). O não enzimático é composto por várias substâncias, endógenas ou não, que são glutathione, carotenoides, tocoferóis, vitamina C e flavonoides.²⁹

Estudos prévios demonstraram que afro-americanos apresentavam níveis mais elevados de estresse oxidativo do que os brancos, mesmo após ajuste para diferenças de fatores de risco cardiovascular e inflamação. Estas diferenças raciais observadas nos parâmetros de estresse oxidativo (menos glutathione e mais marcadores inflamatórios como proteína C reativa ultrasensível (PCR-us)) podem facilitar a compreensão das disparidades raciais observadas nas doenças cardiovasculares.³⁰

Alguns biomarcadores inflamatórios como a PCR-us, interleucina-6 e fator de necrose tumoral α demonstram correlação com alterações na homeostase da glicose, obesidade e aterosclerose. O aumento de adipocinas inflamatórias e de estresse oxidativo pode ser então um dos mecanismos pelos quais os negros apresentam maiores níveis de marcadores inflamatórios e maior risco cardiovascular.^{30,31}

3.5 Hipertensão

A pressão arterial é o mecanismo controlador do fluxo sanguíneo e da perfusão sanguínea no tecido de acordo com sua necessidade, através dela os órgãos e tecidos recebem as quantidades necessárias de oxigênio e retiram os metabólitos resultantes da atividade celular. A manutenção da pressão arterial (PA) dentro de uma faixa de normalidade depende de variações no débito cardíaco e na resistência periférica, possuindo inúmeras substâncias e sistemas fisiológicos interagindo de maneira complexa para garantir a PA em níveis adequados nas mais diversas situações.³²

A hipertensão (HAS) ou aumento da pressão arterial é um fator de risco relacionado à alta morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e doenças renais.³² Os negros brasileiros são mais propensos que os caucasianos à doença cardiovascular clínica, incluindo insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. A mortalidade por

estas patologias também é maior em negros na faixa etária entre 30 a 50 anos.³³ Entretanto, não está elucidado qual o mecanismo envolvido neste fenômeno, visto que também observa-se que os negros apresentam menores índices de síndrome metabólica e fatores de risco alterados.^{34,35}

Os fatores de risco para doença cardiovascular são dislipidemia, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade, enquanto que o consumo de frutas, verduras e a prática regular de atividade física são responsáveis pela diminuição do risco em indivíduos de ambos os sexos.³⁶ Além da predisposição genética, fatores ambientais podem contribuir e agregar fatores de risco cardiovascular, e a combinação de fatores entre indivíduos hipertensos parece variar com a idade, predominando a inatividade física, o sobrepeso, a hiperglicemia e a dislipidemia, sendo que a obesidade aumenta a prevalência da associação de múltiplos fatores de risco.³⁷

Na epidemiologia da HAS na população negra, os negros desenvolvem HAS em idades mais precoces que os brancos e com maiores taxas de hipertensão severa, sendo que as diferenças raciais na PA expressam-se quando crianças e tornam-se significantes na adolescência.¹ Considerando alguns mecanismos responsáveis pelo controle da PA, citamos a seguir o óxido nítrico.

3.6 Óxido nítrico (NO)

Para que a pressão arterial seja controlada e a hipertensão evitada, há vários mecanismos fisiológicos interagindo, que envolvem, dentre outros, a ação do sistema renina-angiotensina e do óxido nítrico. O óxido nítrico (NO) é o principal produto liberado pelo endotélio, radical livre gasoso, tem vida média de 6 a 20 segundos, e cuja meia-vida biológica pode ser de meses na ausência do oxigênio e extremamente curta na presença de altas concentrações de oxigênio.³⁸

O NO é produzido a partir do aminoácido L-arginina via reação catalítica de desaminação,³⁹ sendo a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), localizada no cromossomo 7 (7q35-36), responsável pela síntese do NO na circulação sanguínea, com capacidade vasoprotetora e vasodilatadora.⁴⁰ Além da eNOS, outras duas isoformas da enzima são responsáveis pela síntese de NO, a forma neuronal (nNOS) e a induzível (iNOS), estimulada por citocinas inflamatórias, produtos microbianos e perturbação mecânica.⁴¹ A reação de formação do NO é a demonstrada pela seguinte reação:

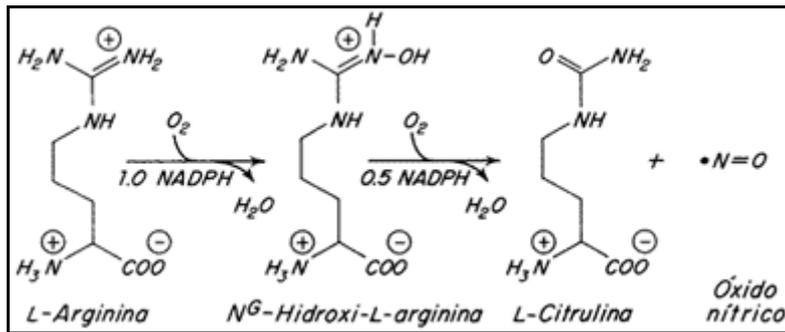


Figura 2. Representação esquemática da síntese do óxido nítrico.

Fonte: Batista e Queiroz, 1999.⁴²

O endotélio é a camada que reveste todos os vasos do organismo, como os vasos linfáticos, veias e artérias, e ainda o coração. Sua integridade vascular e funcional responde pelo suprimento adequado de sangue aos tecidos e oferta de oxigênio, glicose, aminoácidos, entre outros.³⁸ A célula endotelial controla ativamente o tônus vascular, a coagulação, trombólise, remodelação vascular e a resposta inflamatória e imune, sendo considerado o mais perfeito sensor biológico existente. Ela é capaz de detectar a mínima alteração na pressão arterial, fluxo sanguíneo, balanço oxidativo, mediadores químicos e alterações metabólicas que possam ocorrer em qualquer parte do organismo.³⁸

Os mediadores e/ou fatores produzidos pelo endotélio podem ser inutilizados dentro da própria célula, difundir-se para o sangue ou atravessar a membrana do músculo liso vascular. No músculo liso, os fatores podem ligar e ativar receptores que provocam relaxamento ou a constrição do músculo, estimular a proliferação celular e a geração de espécies reativas de oxigênio e a expressão de genes.³⁸

3.7 Óxido nítrico como biomarcador

Considerando a síntese do NO no endotélio, defeitos na função endotelial e produção de NO foram associados com aterosclerose, hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo, tabagismo, idade avançada, baixa biodisponibilidade de L-arginina e a presença de agentes infecciosos.⁴³ Evidências sugerem que alterações no metabolismo e nas funções regulatórias do endotélio estejam associadas à fisiopatologia de diversas doenças cardiovasculares. As manifestações clínicas dos distúrbios endoteliais incluem vasoespasmo, trombose intravascular, ruptura de placa aterosclerótica ou crescimento da íntima e desenvolvimento de estenose vascular.⁴⁴

A disfunção endotelial associada a distúrbios cardiovasculares pode ser considerada um problema biológico complexo e dependente de fatores causais, ambientais e genéticos. Novos fatores de risco cardiovascular são, em sua maioria, geneticamente determinados, como os níveis de lipoproteínas ou homocisteína. O desafio atual é a identificação de parâmetros objetivos para determinação do risco cardiovascular de um determinado indivíduo, associando o risco genético aos fatores de risco clássicos (pressão alta, dislipidemia, tabagismo, diabetes e obesidade) possibilitando assim o direcionamento de medidas preventivas.⁴⁴

Dessa forma, estudos com metabólitos do óxido nítrico, nitrito/nitrato (NOx), surgem com o objetivo de monitorar o estado de saúde de pacientes com doenças cardiovasculares e promissora e serem utilizados no campo clínico como biomarcadores do estado patológico⁴⁵.

Os valores de NOx nomeadamente já foram estudados em adultos saudáveis⁴⁵, mulheres brancas obesas e gestantes⁴¹, em diabéticos e controles não diabéticos mas sem identificação de raça⁴⁶, em pacientes com DM e SM⁴⁷, entretanto, até o presente momento, não existem estudos que avaliaram especificamente os níveis de NO em negros, sobre quais seriam os valores patológicos e/ou saudáveis, e sua utilização como marcador cardiometabólico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Comitê de Ética

O presente estudo aprovado pelo Sistema CEP/CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), sob o número 977.827, estando o parecer em anexo.

4.2 Sujeitos participantes

Participaram da pesquisa sujeitos autodeclarados negros (pretos ou pardos) conforme critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, do município de Uruguaiana/RS. Os critérios de inclusão foram: Se autodeclarar preto ou pardo, residir em Uruguaiana, ser maior de 18 anos. Os critérios de exclusão foram não aceitar participar de alguma etapa da pesquisa e apresentar hemoglobinopatias. Após a explicação da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os participantes responderam um questionário semiestruturado (apresentado no Apêndice A) sendo posteriormente realizada a coleta de sangue por punção venosa em jejum de 12 horas, em tubos contendo anticoagulante (EDTA) e sem anticoagulante. As amostras foram imediatamente processadas para obtenção de plasma, soro e concentrado de hemácias, e em seguida as alíquotas foram armazenadas congeladas à -20°C para todas as análises posteriores.

4.3 Avaliações antropométricas e de Pressão arterial

Foram realizadas as seguintes avaliações e protocolos:

4.3.1 Peso corporal: aferido através de balança portátil digital, com o indivíduo descalço, em posição ereta e indicado em quilograma (kg).

4.3.2 Altura: aferida utilizando um estadiômetro portátil, com o indivíduo em posição ereta, com braços pendentes ao longo do corpo, tendo os calcanhares unidos e a região occipital e a glútea tocando o plano vertical do estadiômetro, sendo expresso em metro (m).

4.3.3 IMC: calculado pela fórmula peso em kg dividido pela altura em metros ao quadrado. Através dos critérios da Organização Mundial da Saúde os sujeitos foram classificados em: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($18,5 \text{ kg/m}^2 < IMC < 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 < IMC < 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).⁴⁸

4.3.4 Circunferência da cintura (CC): com o indivíduo em posição supina, foi aferida imediatamente abaixo da última costela, no local mais estreito na região do tronco (cintura natural), conforme Anthropometric Standardization Reference Manual.⁴⁹

4.3.5 Circunferência do quadril (CQ): com o indivíduo em posição supina, aferida no ponto onde se localiza o perímetro de maior extensão entre os quadris e as nádegas.⁵⁰

4.3.6 Relação cintura-quadril (RCQ): Com os resultados da aferição da CC e da CQ foi realizado o cálculo da RCQ utilizando-se a razão entre cintura (CC)/circunferência do quadril (CQ).⁵⁰

4.3.7 Razão Cintura Estatura (RCE): Com os resultados da CC e da altura, foi calculada a RCE através da divisão da medida da cintura pela altura, ambos em cm.²⁵

4.3.8 Pressão arterial sistólica e diastólica: foi aferida utilizando-se um esfigmomanômetro digital, devidamente calibrado e apto para a verificação da PA, com o resultado em milímetros de mercúrio (mmHg), e utilizada a seguinte classificação:

Tabela 2 - Classificação da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica

Classificação	Pressão Sistólica	Pressão Diastólica
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão	>140	>90

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.³⁷

4.4 Análise Hematológicas

Os hemogramas completos e contagem de plaquetas foram obtidos utilizando o equipamento SYSMEX KX-21N, contador automatizado de células (método de impedância), com amostras de sangue total com anticoagulante EDTA. O equipamento fornece 17 parâmetros, incluindo a contagem global de leucócitos e quantificação da população de neutrófilos, além de histogramas de leucócitos, hemácias e plaquetas. Os hemogramas alterados foram revisados/confirmados através da hematoscopia posterior.

4.5 Análises Bioquímicas

A determinação da glicemia, colesterol total, HDL, triglicerídeos, albumina, ureia, creatinina, ácido úrico, gama glutamil transferase, amilase e transaminases foram realizadas com kits comerciais da empresa LABTEST em equipamento automatizado ChemWell Labtest, conforme as orientações do fabricante e seguindo todos os critérios de controle de qualidade. O cálculo do colesterol LDL foi realizado com a equação de Friedewald⁵¹.

A determinação da Proteína C ultrasensível (PCRus) foi realizada com kit comercial da empresa Bioclin no equipamento automatizado Cobas Mira, seguindo as orientações do fabricante, através de método imunoturbidimétrico.

Para determinação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi utilizada a equação de Cockcroft-Gault, que foi inicialmente proposta para calcular o clearance da creatinina.⁵² Esta fórmula utiliza as variáveis creatinina sérica, idade, sexo e altura.⁵³

4.5.1 Níveis Nitrito/Nitrato

A determinação indireta do NO foi realizada pela dosagem plasmática do NOx baseada na reação de Griess utilizando o analisador automatizado Cobas Mira. Antes da análise foi realizada a desproteinização da amostra com 20µL de ZnSO₄ 30%, 400µL de soro

e posterior centrifugação a 2000rpm por 15 minutos. Então, pipetou-se 50µL da amostra e 50 µL de cloreto de vanádio 8mg/mL para reduzir o nitrato à nitrito. Após adição de 50µl do reagente de Griess e incubação à 37°C por 20 minutos a leitura foi realizada em 550nm. Os resultados foram expressos em µmol/L.⁵⁴

4.5.2 Albumina Modificada por Isquemia (IMA)

IMA foi mensurada em analisador automatizado Cobas Mira através de um ensaio colorimétrico baseado nas propriedades bioquímicas da albumina se ligar ao metal cobalto. Como a isquemia provoca uma alteração conformacional na estrutura da albumina fazendo-a perder a capacidade de se ligar a metais de transição, este teste permite detectar a isquemia precocemente, antes de haver necrose do miocárdio.⁵⁵ Para este teste, 95µL de soro foram pipetados com 25µL de cloreto de cobalto (CoCl₂) 4,2 mM em água. A mistura é incubada e realiza-se uma leitura em 500 nm, sendo a absorbância obtida considerada como o branco da reação. Após a formação do complexo albumina-cobalto, é adicionado o ditioneitol (DTT) que reage com o cobalto não ligado formando uma solução de cor que é determinada em 500nm, após incubação a 37°C por 100 segundos, sendo o resultado expresso em unidades de absorbância (UABS).⁵⁶

4.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

A partir dos dados das análises antropométricas e bioquímicas, o diagnóstico foi realizado baseado nos critérios International Diabetes Federation (IDF), apresentados na tabela 1. Optou-se por esse critério pois, até o momento, este é o único que considera diferentes medidas de circunferência da cintura para classificação de obesidade conforme a etnia.¹¹

4.7 Análises de Estresse Oxidativo

As análises de estresse oxidativo incluíram métodos de determinação de dano oxidativo (peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas, produtos da oxidação avançada de proteínas, estado oxidante total e índice de estresse oxidativo) e também de proteção, ou seja, de defesas antioxidantes, como as enzimas antioxidantes catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, além de capacidade antioxidante total e habilidade de redução do ferro no plasma, conforme as seguintes metodologias:

4.7.1 Peroxidação Lipídica

A peroxidação lipídica foi avaliada pela presença de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).⁵⁷ O ensaio é uma estimativa da formação de malonaldeído, um aldeído formado através da via de peroxidação lipídica.⁵⁸ O teste consistiu na incubação em 95°C de 200µL de plasma com ácido ortofosfórico e ácido tiobarbitúrico, seguido de leitura em 532nm no espectrofotômetro, sendo o resultado expresso em µmol MDA/ mL.

4.7.2 Carbonilação de proteínas

O dano oxidativo às proteínas foi avaliado pela determinação de grupos carbonil, cujo teste é baseado na reação das proteínas com o reagente 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH), consistindo na derivatização do grupo carbonil e formação de um produto dinitrofenil (DNP) estável, que é então determinado pela absorvância por espectrofotometria em 370 nm.⁵⁹ O resultado foi expresso em nmol/mg prot.

4.7.3 Catalase

A catalase é uma enzima do sistema antioxidante que catalisa a conversão de H₂O₂ em oxigênio (O₂) e água (H₂O).²⁷ A avaliação da catalase foi realizada pela taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em 240nm.⁶⁰ Para este teste foram usados os eritrócitos lavados e então diluídos em tampão fosfato, e, após a adição do peróxido, foram lidas as

absorbâncias em função do tempo (0, 30, 60 e 120 segundos), sendo o resultado expresso em U/g Hb.

4.7.4 Superóxido Dismutase (SOD) e Glutathiona Peroxidase (GPx)

As medidas da SOD e GPx foram realizadas com kits comerciais RANSOD e RANSEL, respectivamente, do Laboratório Randox, Reino Unido, de acordo com as instruções do fabricante. Ambos os testes foram realizados com os eritrócitos coletados. A SOD está presente no citoplasma e nas mitocôndrias, sendo responsável pela dismutação do radical superóxido em H_2O_2 , e após a GPx catalisa a decomposição do H_2O_2 em H_2O .²⁷ O kit RANSOD utiliza metodologia colorimétrica para detecção da enzima SOD, que envolve o sistema xantina e xantina oxidase e a inibição de um corante vermelho pela ação da enzima. Já o kit RANSEL utiliza metodologia enzimática na qual a oxidação de NADPH a $NADP^+$ gera um decréscimo na absorbância, a qual é proporcional à atividade da GPx. O resultado de ambos os testes foi expresso em U/mg prot.

4.7.5 Habilidade plasmática de redução do ferro

A Habilidade plasmática de redução do ferro (FRAP) é um teste para mensurar o poder antioxidante baseado na reação de redução do ferro. Em pH baixo, quando um complexo férrico é reduzido a Ferro⁺², há a formação de cor azul intensa que é determinada em absorbância de 592nm. Uma solução de sulfato de ferro heptahidratado ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$) com concentrações de 50 a 1000 $\mu mol/L$ foi usada para a curva de calibração e a análise foi realizada no equipamento Cobas Mira com 10 μL de amostra e tampão acetato para manutenção do pH.⁶¹ O resultado do teste foi expresso em $\mu mol/L$.

4.7.6 Produtos da oxidação avançada de proteínas (AOPP)

AOPP, assim como carbonil, é uma dosagem da oxidação de proteínas por dano oxidativo, porém, além do carbonil, ela detecta a oxidação de pentosidinas e proteínas com ligação cruzada pela ditirosina. O teste foi realizado no equipamento Cobas Mira após a

diluição do plasma com ácido cítrico (fórmula) e a leitura da absorbância em 340 nm após a construção de uma curva de calibração com cloramina e ácido cítrico. O reagente usado como branco continha tampão (nome) PBS, ácido acético (fórmula) e iodeto de potássio (KI).⁶² O resultado do teste foi expresso em $\mu\text{mol/L}$.

4.7.7 Capacidade antioxidante total e Estado oxidante total

A medida do estado oxidante total⁶³ (TOS) e capacidade antioxidante total⁶⁴ (TAC) foram avaliadas em equipamento Cobas Mira e com a absorbância em 600nm. O teste do TOS é baseado na oxidação do íon ferroso em íon férrico na presença de oxidantes em meio ácido que é quantificado com o indicador alaranjado de xilenol⁶³. Neste teste o volume de amostra foi de 35 μL e antes da análise foi feita uma curva de calibração do teste com concentrações conhecidas de peróxido de hidrogênio.

Para a avaliação da TAC, radicais hidroxila foram gerados através da reação de Fenton e a velocidade da reação foi monitorada pela absorbância de radicais dianisidil coloridos, baseada no princípio de que os antioxidantes presentes na amostra evitam a formação do radical proporcionalmente às suas concentrações⁶⁴. Neste teste o volume de amostra foi de 5 μL e antes da análise foi realizada uma curva de calibração com uma solução mãe de Trolox (6-Hidroxi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-ácido carboxílico) 4 mM diluída em 7 concentrações crescentes.

Em ambos os testes (TOS e TAC), o resultado foi expresso em mmol Trolox Equivalent/L.

4.7.8 Índice de estresse oxidativo (OSI)

A razão TOS/TAC é usada como um indicador do grau de estresse oxidativo. Para o cálculo do OSI, a unidade da TAC (milimol de equivalente Trolox/litro) foi convertida para micromol de equivalente Trolox/litro, e o valor foi calculado pela fórmula: $\text{OSI} = (\text{TOS}, \mu\text{mol/L}) / (\text{TAC}, \mu\text{mol Trolox equivalent/L} / 100)$.⁶⁵

4.8. Análises estatísticas dos dados:

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS Versão 20.0 (SPSS, Inc., IL) considerando $P < 0,05$ estatisticamente significativo. Os pontos de corte foram determinados pelo percentil 50% da amostra. O teste do t-student foi utilizado para determinar diferenças entre as médias dos valores dos parâmetros avaliados e o ponto de corte de NOx. Para análise bivariada entre variáveis categóricas e o ponto de corte, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para testar fatores interferentes foi utilizada análise multivariada com regressão logística Backward Wald. As análises multivariadas foram realizadas com vários métodos de regressão logística e estimativas de risco relativo condicional e intervalo de confiança (IC) de 95%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 202 pessoas, com idade entre 18 e 90 anos, sendo a maioria 162 (80,2%) do sexo feminino. Quanto à autodeclaração de raça/cor, 57,4% se autodeclararam como pretos e 42,6% se autodeclararam como pardos. As características demográficas, antropométricas e de pressão arterial estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3 - Características gerais da população negra

Variáveis	Média	Desvio Padrão (\pm)
Idade (anos)	46,4	14,7
Peso (kg)	78,1	15,2
IMC (kg/m ²)	30,1	5,8
CC (cm)	98,9	12,9
CQ (cm)	108,6	11,5
RCQ	0,9	0,8
RCE	0,6	0,1
PAS (mmHg)	133,5	24,6
PAD (mmHg)	86,2	17,3

Legenda: IMC=Índice de Massa Corporal; CC=Circunferência de cintura; CQ=Circunferência de Quadril; RCQ= Relação Cintura/Quadril; RCE= Razão Cintura/Estatura; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica.

A tabela 3 demonstra que a população negra estudada é composta de adultos na qual os critérios para obesidade apresentam-se fora dos padrões de normalidade. O IMC médio da população foi de 30,1kg/m², o que caracteriza esta população com obesidade em grau I. Sabe-se que a obesidade é importante fator de risco cardiovascular e que há diversas características fisiológicas associadas à obesidade, como o perfil inflamatório e aumento do estresse oxidativo.

A taxa de obesidade em negros é conhecidamente maior do que em brancos. Agrupando sobrepeso (IMC \geq 25mg/kg²) com obesidade (IMC \geq 30mg/kg²), um estudo mostrou que a prevalência de excesso de peso era de 76,2% em negros e 67,2% em brancos. Ao aumentar o ponto de corte para 30mg/kg² (apenas obesos) a prevalência era de 23,3 e 11,2%, em negros e brancos, respectivamente,⁶⁶ corroborando os dados aqui encontrados.

Os valores médios de circunferência de cintura (98,9 cm) encontrados também estão acima dos limites para adiposidade abdominal preconizados pelo IDF, que são de 80 cm em mulheres e 94 cm em homens, indicando, mais uma vez, a obesidade na amostra estudada. Os valores de circunferência de cintura aumentados já foram associados com aumento da faixa

etária e principalmente com o sexo feminino em um estudo com população predominantemente negra na Bahia.⁶⁶

Um estudo de regressão logística buscou estabelecer limiares padrão para serem utilizados na clínica que correlacionavam a CC com os valores de IMC e risco cardiometabólico. Neste estudo, sugeriu-se que, para negros, o sobrepeso seria indicado por valores de CC em mulheres $\geq 85\text{cm}$ e para homens $\geq 92\text{cm}$, e para obesidade grau I mulheres com $CC \geq 97\text{cm}$ e homens com $CC \geq 104\text{cm}$.⁶⁷

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das CC entre os sexos. Verificou-se que a média de CC nos homens foi de $95,8 \pm 12,4\text{cm}$ e nas mulheres foi de $99,8 \pm 13,0\text{cm}$ ($p=0,08$). Com base nos valores sugeridos a cintura média dos homens indica sobrepeso e a das mulheres indica obesidade grau I, em concordância com a classificação do IMC já definida anteriormente.

Os valores médios de RCQ para a amostra total foram de 0,91, o que indica risco de hipertensão e conseqüentemente de doenças cardiovasculares. Os valores médios de referência de $RCQ=0,85$ para homens e $RCQ=0,90$ para mulheres são considerados como preditores de hipertensão arterial.⁶⁸ Os resultados indicam risco de hipertensão, já que os valores médios por sexo foram de $RCQ=0,94 \pm 0,10\text{cm}$ para os homens e $RCQ=0,90 \pm 0,08\text{cm}$ para as mulheres ($p=0,08$) evidenciando o aumento desta relação antropométrica nesta população independentemente do sexo e indicando a homogeneidade da amostra.⁶⁸

A RCE média encontrada foi de 0,61. Esta medida relaciona a cintura com a altura, sendo indicado que a circunferência da cintura deve ser no máximo a metade da altura da pessoa,⁶⁹ ou seja, o valor limite global sugerido é 0,50. Esta relação já é utilizada como preditora de diabetes, doenças cardiovasculares e fatores de risco relacionados,²⁶ no entanto, há a necessidade de estudos que comprovem a utilidade, confiabilidade e a interferência da RCE e fatores étnicos.

Ainda na tabela 3, pode-se observar que a pressão arterial média foi de $133 \times 86\text{mmHg}$. O valor médio da PA é considerado limítrofe conforme as determinações da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Um estudo de base populacional no RS com 918 adultos demonstrou 33,7% de prevalência de hipertensão, sendo que 49,8% destes desconheciam ser hipertensos,⁷⁰ sendo o desconhecimento sobre a doença mais frequente em indivíduos com mais de 60 anos e em obesos. Este é um dado importante, já que a hipertensão é uma doença

crônica não transmissível associada à várias patologias com alta morbimortalidade, e o desconhecimento sobre a mesma afeta substancialmente a população, não só brasileira como mundial, conforme apresentado na figura 3.

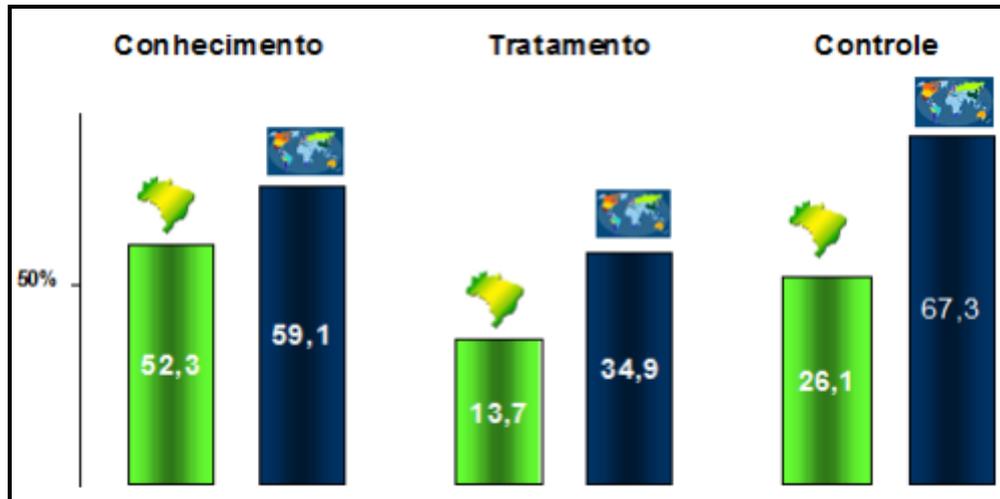


Figura 3 - Conhecimento, tratamento e Controle da Hipertensão Arterial no Brasil e no mundo

Fonte: Nobre et. al., 2013.⁷¹

A figura aponta níveis menores no Brasil do que no resto do mundo de conhecimento sobre a HAS, bem como menor índice de tratamento e de controle da doença. Ao avaliar os resultados de controle da PA, considerando o aumento dos níveis pressóricos comumente assintomático, há um desafio que reporta ao conhecimento da população sobre sua situação de saúde, bem como muitos fatores que podem interferir no baixo controle da doença, como concepções errôneas sobre a doença e o tratamento, dificuldade de acesso ao sistema de saúde, baixa adesão ao esquema terapêutico proposto, entre outros.⁷¹

Os dados gerais até aqui demonstram uma população em risco cardiovascular visto os valores médios de PA e do perfil antropométrico verificados. Um estudo americano indicou que 79% dos hipertensos homens 65% das mulheres tem esse desfecho como resultado direto do excesso de peso, indicando uma relação linear entre IMC e pressão arterial.²⁴ Estima-se de que se houvesse uma redução de 1% no IMC da população a consequência seria uma redução significativa nos casos de diabetes, doenças cardiovasculares e também câncer.⁷²

As doenças cardiovasculares apresentam as maiores taxas de morbidade e mortalidade e são responsáveis por um grande número de internações e custos de saúde no Brasil.⁷² Muitas

explicações para a maior prevalência de hipertensão entre os negros já foram dadas, entre elas maior sensibilidade ao álcool, grande retenção renal de sódio, adaptação de preservação do sal devido à época da escravidão, entre muitas diferenças de fenótipos e genótipos.⁷³ Sabe-se que há influência de fatores ambientais e genéticos no desenvolvimento da hipertensão, por isso causas socioeconômicas, de dieta, de estresse e outros hábitos foram sugeridos como os responsáveis por essa disparidade nas taxas de prevalência. Considerando essas características, na tabela 4 estão apresentados as características sócio demográficas da população estudada.

Tabela 4 – Características sócio demográficas

	N	%
<i>Estado Civil</i>		
Casado/União Estável	95	47,0
Solteiro	65	32,1
Viúvo	22	10,9
Separado	20	10,0
<i>Situação Funcional</i>		
Trabalhador/Autônomo	103	51,0
Aposentado	40	19,8
Estudante	9	4,5
Sem Renda/Do lar	50	24,7
<i>Escolaridade</i>		
Não Estudou	12	5,9
Ensino Fundamental Incompleto	90	44,5
Ensino Fundamental Completo	20	9,9
Ensino Médio Incompleto	21	10,4
Ensino Médio Completo	43	21,3
Ensino Superior	9	4,5
Pós-Graduação	7	3,5

Através da análise dos dados acima, a maior parte dos participantes (47%) está casado ou em união estável. O estado civil dos indivíduos influencia no autocuidado e na dinâmica familiar.⁷⁴ No perfil de saúde, estudos demonstram uma associação entre o fato de ter um (a) companheiro (a) com o autocuidado, hábitos mais saudáveis e melhora da qualidade de vida. Além disso, nas pessoas idosas, a perda de familiares próximos exerce influência sobre o declínio da capacidade funcional.⁷⁵

Quanto à escolaridade, é possível observar que mais da metade da população (50,4%) não estudou ou tem o ensino fundamental incompleto, indicando baixa escolaridade. Estudos anteriores demonstram uma média de dois anos de estudo para menos entre negros e

brancos.⁷⁶ Entretanto, somando os participantes com ensino superior e pós-graduação, alcançamos a porcentagem de 8% da amostra total, um valor mais alto comparado ao encontrado em 1996 que era de 5,2% de pretos e pardos,⁷⁶ o que está de acordo com os novos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que apresentam aumento da população de baixa renda no sistema de ensino em função de uma nova política brasileira e facilidade de ingresso no ensino superior.

A baixa escolaridade da maioria da amostra pode ter relação com os resultados da situação funcional apresentada pelos participantes com o valor da renda mensal. A média de renda em número de salários mínimos (R\$788,00) foi de 1,5x o salário mínimo, mas houve uma variação de 1 até o máximo de 10 salários mínimos. Considerando que menor renda e escolaridade comumente estão associados à dificuldade de acesso à saúde, má-qualidade da atenção e maior mortalidade. Dessa forma é esperado que essa população apresente maiores índices de doenças.⁷⁷ Para analisar essa expectativa, na tabela 5 encontram-se as doenças prévias apresentadas pela população negra de Uruguaiana.

Tabela 5 – Doenças prévias e indicadores de estilo de vida

Doença	N (%)
Hipertensão	108 (53,5)
Diabetes	32 (15,8)
Dislipidemia	45 (21,8)
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	6 (3,0)
Angina	50 (24,8)
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	8 (4,0)
Tabagismo	38 (18,8)
Etilismo	132 (65)
Sedentarismo	54 (26,7)

Alguns estudos demonstram uma relação notória entre baixa escolaridade e hipertensão; em um estudo na região de Pelotas/RS, por regressão logística foi demonstrado que a cor da pele preta apresentou 2,1 x maior chance de HAS, (IC 95% 1,52-2,92) comparada com a cor branca, e que variáveis socioeconômicas como baixa escolaridade, desemprego e baixa classe social apresentavam razão de prevalência até 4,2x maior para hipertensão.⁷⁸

Através da tabela 5 observamos uma alta prevalência de hipertensão (53,5%) na população negra avaliada. Estudos anteriores brasileiros encontraram prevalência média de 19,8% no Rio Grande do Sul;⁷⁸ prevalência de hipertensão média de 29,9% e associação com

obesidade e mulheres negras em Salvador/BA.⁷⁹ Já nos Estados Unidos, um estudo apontou a prevalência de hipertensão entre os negros de 40% e de brancos 22%⁹ indicando grande desproporcionalidade.

Tratando-se de eventos cardiovasculares, 31,8% da população estudada já apresentou algum evento cardiovascular (entre angina, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral). Considerando as complicações relacionadas à hipertensão, esse desfecho era esperado, pois a literatura descreve que com a hipertensão aumentam os riscos para doença renal crônica ($\geq 2,8$), acidente vascular encefálico ($\geq 2,7$), doença arterial periférica ($\geq 1,8$), infarto agudo do miocárdio ($\geq 1,6$), insuficiência cardíaca ($\geq 1,5$) e doença arterial coronariana ($\geq 1,5$).⁷¹

Após a obtenção do panorama geral, os participantes foram divididos conforme seu valor de nitrito/nitrato (NOx) em percentis, para identificação da relação com diferentes marcadores metabólicos, e os resultados estão expressos nas tabelas 6 a 10.

A dosagem do NOx variou entre 28,1 e 598,0 $\mu\text{mol/L}$, com média igual a $145 \pm 76,0$ $\mu\text{mol/L}$. A mediana, que corresponde ao percentil 50% (p50) foi de 122,3 $\mu\text{mol/L}$, deste modo, a amostra foi dividida em dois grupos: $\text{NOx} \geq \text{p50}$ (N=101) e $\text{NOx} < \text{p50}$ (N=101).

Estudo prévio realizado no Japão com indivíduos saudáveis de 20 a 69 anos de idade demonstrou valores de NOx entre 0 e 140 $\mu\text{mol/L}$.⁸⁰ Outro estudo no Irã buscou determinar valores de referência para NOx em adultos aparentemente saudáveis. Os valores de NOx apresentaram-se entre 10,1 e 76,4 $\mu\text{mol/L}$, e valores maiores foram associados à diabetes, SM e hipertensão apenas em mulheres⁴⁵. Contudo não foi analisada neste estudo a origem étnica dos indivíduos.

Níveis de nitrito (um dos componentes do NOx) foram estudados em uma população de 181 negros aparentemente saudáveis em São Paulo e os valores foram distribuídos em quartis, sendo que o quartil mais baixo correspondia à média de 118nmol/L e o quartil mais alto a média de 615nmol/L.⁸¹

A tabela 6 demonstra que o grupo $\text{NOx} < \text{p50}$ apresentou IMC, CC e CQ significativamente maiores do que os demais. Considerando o papel fisiológico do NO, a diminuição do NOx circulante tem efeitos prejudiciais que resultam na disfunção celular e podem causar resistência à insulina, hipertensão, disfunção das células β pancreáticas e diabetes.⁸²

Tabela 6 – Medidas antropométricas e de pressão arterial em relação aos percentis do NOx

	NOx ≥ P50 (Média±dp)	NOx < P50 (Média±dp)	p*
IMC (kg/m ²)	29,08±5,72	31,07±5,75	0,01
CC (cm)	97,03±12,89	100,86±12,79	0,03
CQ (cm)	106,89±11,22	110,22±11,59	0,04
RCQ	0,91±0,09	0,91±0,07	0,68
PAS (mmHg)	132,60±26,29	134,45±23,01	0,59
PAD (mmHg)	85,95±18,28	86,50±16,42	0,82

Legenda: P50=Percentil 50% que é de 122,3 µmol/L; IMC=Índice de Massa Corporal; CA=Circunferência de cintura; CQ=Circunferência de quadril; RCQ=Razão Cintura/Quadril; PAS=Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica; *teste *t*-student.

Baixos níveis de NOx estão relacionados com obesidade. Fenster e colaboradores demonstraram que os níveis de NOx estão diminuídos em obesos mas aumentam após a perda de peso, o que favoreceria as funções anti-inflamatórias do NOx.⁸³ Dentre as funções do NO destacam-se a inibição da oxidação do LDL e estímulo na produção de prostaciclina como a PGI₂, sendo esta síntese importante para manter a homeostase do fluxo sanguíneo diminuindo a pressão arterial.⁸⁴

O nível do NOx abaixo do percentil 50% (NOx<p50) foi então relacionado com o pior perfil antropométrico e obesidade. É relatada que a biodisponibilidade do NO é reduzida em modelos animais com obesidade induzida pela dieta hiperlipídica e também em humanos com obesidade e resistência à insulina.⁸⁵ A RI diminui a biodisponibilidade do NO e promove a disfunção endotelial, e ainda a fosforilação da eNOS causada pela RI é responsável pela diminuição do influxo da glicose para o músculo esquelético em camundongos obesos. Este mecanismo fisiológico também foi demonstrado em culturas celulares e artérias isoladas que o aumento dos ácidos graxos livres na cultura diminuiu a disponibilidade do NO.⁸⁵

A prevalência de SM pelos critérios do IDF foi de 61% na população estudada. Para verificar a possível relação do NOx com os componentes de diagnóstico da SM IDF (5 critérios) foi realizada análise bivariada pelo teste do qui-quadrado (Gráfico 1). Nesta análise, demonstrada em sua totalidade no gráfico abaixo, apenas o critério “obesidade” (dado pela medida da CC) foi relacionado com valores de NOx<p50 (p=0,016, risco relativo (RR) 1,71, IC 1,0 – 2,8).

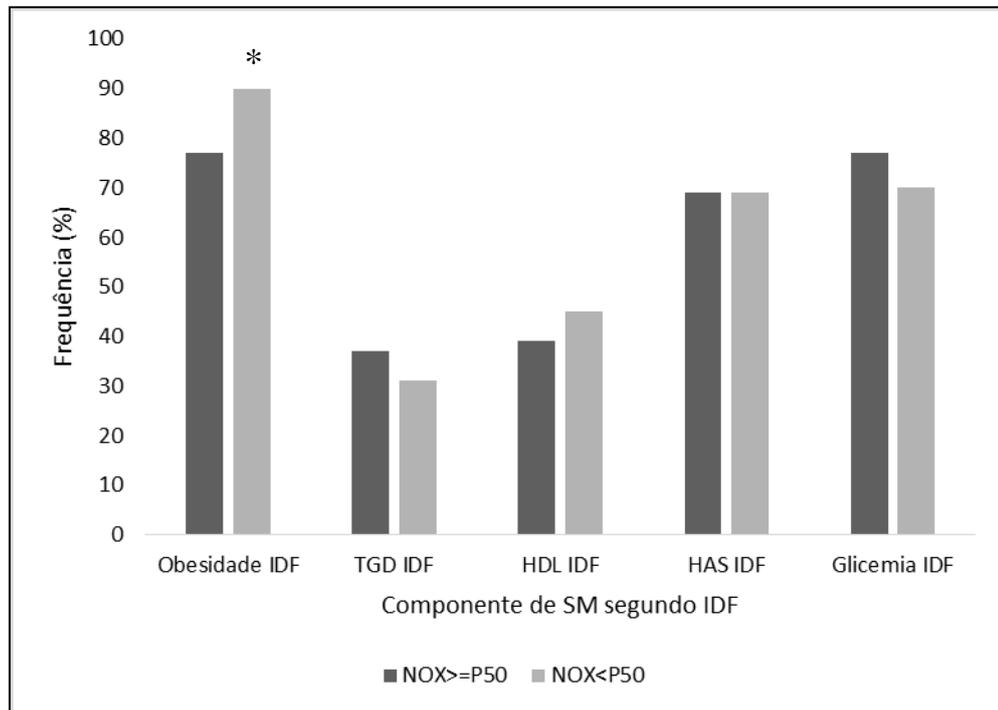


Gráfico 1 - Presença dos componentes para diagnóstico de SM IDF nos percentis NOx

Ainda buscou-se verificar se o valor do NOx estava relacionado à presença de doenças prévias também por análise bivariada de qui-quadrado (Tabela 7). Apenas as dislipidemias foram significativamente associadas com o grupo $\text{NOx} \geq p50$ ($p=0,041$). Ou seja, houve um risco aumentado para dislipidemia de 2,03 vezes (IC 1,02 - 4,06) quando os valores do NOx se apresentaram maiores do que o percentil 50%. Negros normalmente apresentam menores taxas de dislipidemias comparados com os brancos, mas em compensação apresentam maiores taxas de obesidade, HAS e diabetes.⁸⁶

Tabela 7 - Variações entre as doenças prévias, estilo de vida e os valores de percentil 50% do NOx apresentado

Doença	NOx ≥ p50 N (%)	NOx < p50 N (%)	Odds Ratio (IC 95%)
Hipertensão	57 (52,8)	51 (47,2)	1,2 (0,7 - 2,2)
Diabetes	15 (46,9)	17 (53,1)	0,8 (0,4 - 1,8)
Dislipidemia	29 (64,4)*	16 (35,6)	2,0 (1,0 - 4,0)
Infarto Agudo do Miocárdio	2 (33,3)	4 (66,7)	0,4 (0,1 - 2,7)
Angina	25 (50,0)	25 (50,0)	1,0 (0,5 - 1,8)
Acidente Vascular Cerebral	6 (75,0)	2 (25,0)	3,1 (0,6 - 15,8)
Tabagismo	20 (52,6)	18 (47,4)	1,1 (0,6 - 2,3)
Etilismo	27 (50,0)	27 (50,0)	1,0 (0,5 - 1,9)
Sedentarismo	62 (47,3)	69 (52,7)	0,7 (0,4 - 1,3)

Legenda: * $p < 0,05$.

Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos versus valores em percentis de NOx na população negra

Variável	NOx ≥ P50 (Média±dp)	NOx < p50 (Média±dp)	P
Glicose (mg/dL)	131,35±50,56	118,84±38,42	0,04
Colesterol Total (mg/dL)	184,81±40,17	185,50±44,91	0,90
Colesterol HDL (mg/dL)	50,91±13,30	49,17±12,36	0,33
Colesterol LDL (mg/dL)	104,36±14,78	112,55±39,71	0,12
Triglicerídeos (mg/dL)	150,32±99,67	126,65±63,58	0,04
Albumina (g/dL)	4,08±0,66	3,89±0,56	0,03
TFG (mL/min/1,73m ²)	121,43±89,75	122,25±44,44	0,93
Ácido úrico (mg/dL)	5,71±2,01	5,12±1,27	0,01
Ureia (mg/dL)	26,06±15,17	22,67±6,85	0,05
Creatinina (mg/dL)	0,84±0,30	0,79±0,16	0,24
AST (U/L)	27,95±8,18	29,41±12,43	0,35
ALT (U/L)	11,28±4,84	12,46±7,39	0,20
GGT (U/L)	28,34±38,41	34,09±34,60	0,29
Amilase (U/L)	75,42±29,43	79,35±29,46	0,37

Legenda: TFG=Taxa de Filtração Glomerular; AST=Aspartato aminotransferase; ALT=Alanina aminotransferase; GGT=Gama-glutamil transferase. P teste *t*-student.

Para verificar as diferenças entre os valores médios dos parâmetros bioquímicos e os percentis estudados foi realizado o teste *t*-student (Tabela 8). O grupo NOx≥P50 apresentou maiores níveis de glicose (p=0,049), triglicerídeos (p=0,046), albumina (p=0,034), ácido úrico (p=0,019) e uréia (p=0,052) quando comparado ao grupo NOx<P50.

Para os valores de glicose, em ambos os percentis há um valor aumentado sobre o que se consideraria adequado para uma dosagem de glicose em jejum, de no máximo 100mg/dL segundo o IDF. Há duas explicações plausíveis: ou uma alteração em toda a população no metabolismo da glicose ou ainda um problema metodológico, em que mesmo com as recomendações sobre o jejum antes da coleta sanguínea, o mesmo não foi seguido pelos participantes, considerando que apenas 15,8% tinham diagnóstico de DM, mas os valores médios da glicose foram de 123,9mg/dL, independente do NOx. Em virtude destes resultados, e considerando que a RI é comumente maior em negros do que em brancos, até quando há a comparação entre adultos de pesos normais (não obesos),⁸⁶ podemos supor os resultados dos níveis de glicose apresentados indicam fortemente a possibilidade de RI ou então pré-diabetes, já que uma falha nas células β do pâncreas ou na sensibilidade do organismo à insulina pode estar causando a hiperglicemia apresentada pelos indivíduos estudados.

Já foi demonstrado aumento nos níveis de NOx com hiperglicemia em pacientes com DM tipo II, e, em virtude da já descrita associação entre diabetes e estresse oxidativo, explica-

se que mesmo apresentando altos níveis de NO estes reagem formando o peroxinitrito e contribuem para a perda das propriedades protetoras do NO, o que poderia contribuir para o aumento da resistência vascular nestes indivíduos e consequente disfunção endotelial.⁸⁷

Os níveis de triglicerídeos em negros já foram apontados como usualmente menores mesmo quando outros fatores de risco como DM tipo II, doença cardiovascular e RI estão presentes.⁸⁸ Ou seja, a ausência de TG alterado não implica ausência de risco cardiovascular nesta população, e é isto que pode ser avaliado através da tabela 8, em que os valores de TG estão abaixo ou muito próximos do valor limite de TG que é de 150mg/dL.

Obesos normalmente tem fluxo renal diminuído,⁸⁹ o que corrobora com os resultados de uréia e ácido úrico diminuídos em participantes com NOx menor do que o percentil 50% que já demonstraram associação com piores indicadores antropométricos. O valor médio de ácido úrico de $5,7 \pm 2,0$ mg/dL ultrapassa um pouco o valor de referência para mulheres que é de 5,7mg/dL. Esse valor pode ser considerado como referência por considerarmos que quase 80% da nossa amostra é composta pelo sexo feminino. Porém, a TFG apresentada para ambos os valores do NOx indica a preservação da função renal.

O nível de albumina apresentou-se diminuído e relacionado com o NOx menor do que o percentil 50%, embora ainda um pouco acima do valor de normalidade que é de 3,5mg/dL. Mais avaliações com os pontos de corte p50 do NOx são demonstrados na tabela 9, que contém os níveis de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo na população negra estudada.

Quanto aos resultados de estresse oxidativo apresentados na tabela 9, o dano às proteínas evidenciado pelo carbonil foi significativamente maior em indivíduos cujo NOx era menor, ou seja, indiretamente proporcional. As proteínas são alvos imediatos do estresse oxidativo e quando ocorre oxidação nas suas cadeias laterais há produção de grupamentos carbonila e estes podem ser utilizados como biomarcadores de dano proteico, sendo que seu acúmulo já foi verificado em diversas patologias.⁹⁰ Portanto, a carbonilação de proteínas é uma mudança estrutural proteica que altera as propriedades biológicas das proteínas, levando à sua fragmentação e/ou disfunções enzimáticas.⁹¹

Tabela 9 - Parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo e a relação com os percentis de NOx

	NOx ≥ P50 (Média±dp)	NOx < p50 (Média±dp)	P
PCRus (mg/L)	9,07±6,21	9,28±7,17	0,81
TAC (mmol Trolox Equivalent/L)	0,28±0,14	0,29±0,15	0,68
TOS (mmol Trolox Equivalent/L)	83,96±49,24	85,19±50,33	0,86
IMA (UABS)	0,54±0,19	0,52±0,18	0,42
AOPP (µmol/L)	74,40±42,90	82,09±37,00	0,17
FRAP (µmol/L)	761,72±414,69	688,80±313,05	0,15
OSI (unidade arbitrária)	0,43±0,46	0,41±0,79	0,84
TBARS (µmol MDA/ mL)	28,80±11,30	27,56±12,96	0,50
Carbonil (nmol/mg prot)	5,00±2,12	6,33±2,48	0,01
CAT (U/g Hb)	57,52±14,37	54,79±13,72	0,17
SOD (U/mg prot)	0,27±0,98	0,19±0,04	0,39
GPx (U/mg prot)	1725,30±210,08	1746,25±139,78	0,40

Legenda: PCRus=Proteína C reativa ultrasensível; TAC=Ccapacidade antioxidante total; TOS=Estado oxidante total; IMA=Albumina modificada por isquemia; AOPP=Produtos da oxidação avançada de proteínas; FRAP=Habilidade plasmática de redução do ferro; OSI=Índice de estresse oxidativo; TBARS=Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT=Catalase; SOD=Superóxido dismutase; GPx=Glutationa peroxidase.

A princípio, quando o sistema antioxidante age de forma eficiente, os radicais livres são neutralizados por enzimas, e o radical superóxido é neutralizado pela SOD e GPx. Porém, a afinidade do superóxido com o NO é maior do que com a SOD, fazendo com que a reação com o NO ocorra antecipadamente, formando o produto peroxinitrito e diminuindo a biodisponibilidade deste importante mediador químico e celular.⁸⁴ Este é o provável mecanismo que fez com que indivíduos que apresentaram maior dano às proteínas (maior carbonil), apresentaram valores de NOx abaixo do percentil 50%.

Os outros marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo não apresentaram diferença estatisticamente significativa, entretanto, os níveis médios de PCRus de 9mg/L, embora não estejam relacionados com os valores maiores ou menores do que o percentil 50% do NOx, podem ser considerados um grande indicador de inflamação nesta população. Níveis maiores de 3mg/L também já foram relacionados à maior prevalência de doença coronariana, mesmo em quem apresentava valores maiores de colesterol HDL, que supostamente seria protetor.⁹²

Foi observado, ainda, que os níveis médios de PCRus detectados na população total estudada foram de 9,15g/L, com variações entre 0,17 e 50,00g/L. Os valores de PCR variam com idade e sexo,⁹³ e atualmente tem sido relatadas diferenças raciais. Os resultados em um estudo multiétnico apontaram que o percentil 75% de PCRus para as mulheres negras foi de 7,5mg/L enquanto o percentil 75% para homens chineses foi de 1,5mg/L,⁹⁴ ou seja, negros

apresentam níveis notoriamente maiores de PCRus. Este achado também é suportado pelo risco aumentado de eventos cardiovasculares futuros em negros.⁹⁵

O perfil hematológico comparado entre os grupos NOx estão apresentados na tabela 10.

Tabela 10 – Parâmetros hematológicos e a relação com os percentis de NOx

Variável	NOx ≥ P50 (Média±dp)	NOx < p50 (Média±dp)	P
Hemácias (milhões/mm ³)	4,52±0,52	4,53±0,45	0,86
Hematócrito (%)	39,62±4,19	39,29±3,49	0,54
Hemoglobina (g/dL)	13,17±1,32	13,18±1,10	0,92
VCM (mm ³)	88,13±5,99	87,43±5,22	0,37
HCM (pg)	28,96±2,91	28,65±2,95	0,46
CHCM (g/dL)	32,86±2,53	32,77±2,61	0,79
Leucócitos totais (/mm ³)	6.932±2.126	7,065±1.822	0,63
Plaquetas (10 ⁵ /mL)	252.255±68.499	260.311±60.410	0,37

Legenda: VCM=volume corpuscular médio; HCM=hemoglobina corpuscular média; CHCM=concentração de hemoglobina corpuscular média; Ns=não significativo.

Acerca do perfil hematológico, não houveram diferenças significativas nos parâmetros hematimétricos entre os indivíduos através da comparação entre os percentis. Os níveis apresentados para todos os parâmetros encontram-se na faixa de normalidade indicando ausência de anemia nesta população. Nas plaquetas também não houveram diferenças significativas, embora um estudo anterior em animais demonstrou a utilidade do NOx como marcador de função plaquetária, no qual os níveis de NOx apresentaram correlação inversa com atividade plaquetária e liberação de ATP, não foi o que encontramos neste estudo.⁹⁶

Os resultados aqui apresentados demonstram o NOx pode ser considerado um promissor biomarcador de risco cardiometabólico para a população negra, especialmente por estar relacionado aos marcadores de obesidade nesta população.

6 CONCLUSÃO

As relações apresentadas entre os níveis de nitrito/nitrato e os parâmetros bioquímicos, inflamatórios e de estresse oxidativo apresentados sugerem que o NOx é um bom preditor de risco cardiometabólico e obesidade na população negra. Além disso, a dosagem do NOx pode ser adaptada facilmente à rotina laboratorial e possível de ser programada em analisadores automáticos e semi-automáticos, necessitando de pouca preparação da amostra, o que permite que seja utilizado em laboratórios de pesquisa e também de diagnóstico, sendo útil na predição de risco cardiovascular e bom orientador de medidas de tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações do estudo cita-se a participação de indivíduos em maior número e a variabilidade de indivíduos devido à ausência de critérios de exclusão rigorosos (por exemplo, presença de doenças prévias). Entretanto, considerando o perfil de saúde apresentado, imaginamos que se houvéssimos restringido a participação de pessoas no estudo, não estaríamos apresentando uma população realmente demonstrativa da totalidade desta população negra, que comprovadamente apresenta sim alto risco de doenças cardiovasculares, bem como mais de metade dela já apresenta diagnóstico de hipertensão arterial prévia e tem síndrome metabólica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas relativas ao trabalho envolvem a determinação de outros marcadores pró-inflamatórios como interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral α , citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10 e adiponectina, a realização de ensaio cometa para avaliação de dano ao DNA e o aprofundamento no estudo sobre o perfil adiposo apresentado pela população negra, focando na leptina, que é um hormônio secretado pelo tecido adiposo que tem relação já descrita com o sistema cardiovascular, imune e ainda reprodutor.

Há ainda o interesse na determinação de polimorfismos genéticos da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e do gene da adiponectina, chamado ADIPOQ, o qual é amplamente relacionado com obesidade hereditária.

7 REFERÊNCIAS

-
- 1 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente**. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- 2 INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD)**. Síntese dos Indicadores de 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
- 3 NETO, JAC et al. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: implementação, conhecimento e aspectos socioeconômicos sob a perspectiva desse segmento populacional. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p. 1909-1916, jun. 2015.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Apoio à Gestão Participativa. **Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: uma política para o SUS**. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 36 p.
- 5 MALTA, DC.; MOURA, L.; BERNAL, RTI. Differentials in risk factors for chronic non-communicable diseases from the race/color standpoint. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 713-725, mar. 2015.
- 6 LILLIE-BLANTON, M.; MADDOX, TM.; MENSAH, GA. Disparities in cardiac care: rising to the challenge of Healthy People 2010. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 3, p. 503–508, Aug. 2004.
- 7 Kaiser Family Foundation. **Race, Ethnicity and Medical Care: A Survey of Public Perceptions and Experiences**. Menlo Park, CA: The Henry J. Kaiser Family Foundation, 1999.
- 8 ZENO, SA. et al. Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome: Caucasians Versus African-Americans. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 8, n. 2, p. 149-156, Apr. 2010.
- 9 OSEI, K. Metabolic Syndrome in Blacks: Are the Criteria Right? **Curr Diab Rep**, v. 10, n. 3, p. 199–208, Jun. 2010.

10 Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, May, 2001.

11 ALBERTI, KG.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v.23, n.5, p. 469-480, May, 2006.

12 ALBERTI KG.; ZIMMET, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, n.7, p. 539–553, Jul. 1998.

13 MOKDAD, A. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. **JAMA**, v. 286, n. 10, p. 1195–1200, Sept. 2001.

14 AMOAH, AGB. Sociodemographic variations in obesity among Ghanaian adults. **Public Health Nutr**, v. 6, n. 8, p. 751–757, Dec. 2003.

15 COWIE, CC.; HOWARD, BV.; HARRIS, MI. Serum lipoproteins in African Americans and whites with noninsulin-dependent diabetes in the U.S. population. **Circulation**, v. 90, n. 3, p. 1185–1191, Sept. 1994.

16 SUMNER, AE. et al. Fasting triglycerides and the triglyceride-HDL-cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. **Arch Intern Med**, n.165, v. 12, p. 1395–1400, Jun. 2005.

17 ZORATTI R. A review on ethnic difference in plasma triglycerides and high-density-lipoprotein cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rates in people of African origins? **Eur J Epidemiol**, v. 14, n. 1, p. 9-21, Jan. 1998.

18 MEIS, SB. et al. Metabolic syndrome in non-diabetic, obese first degree relatives of African American patients with type 2 diabetes: African American triglycerides-HDL-C and insulin resistance paradox. **Ethn Dis**, v. 16, n. 4, p. 830-836, Autumn. 2006.

19 GAILLARD, T.; SCHUSTER, D.; OSEI K. Differential impact of serum glucose, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular risk factor burden in nondiabetic, obese African American women: implications for the prevalence of metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 59, n. 8, p. 1115-1123, Aug. 2010.

20 FEZEU, L. et al. Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: central obesity may be the key determinant. **Atherosclerosis**, v. 193, n. 1, p. 70-76, Jul. 2007.

21 SUMNER, A. et al. Normal triglyceride levels despite insulin resistance in African Americans: role of lipoprotein lipase. **Metabolism**, v. 54, n. 7, p. 902–909, Jul. 2005.

22 PARK, YW. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Survey, 1988–1994. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 4, p. 427–436, Feb. 2003.

23 WELLEN, KE.; HOTAMISLIGIL, GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n.12, p.1785-1788, Dec. 2003.

24 ZALEZIN, KC. et al. Impact of Obesity on cardiovascular disease. **Med Clin North Am**, v. 95, n. 5, p. 919–937, Sep. 2011.

25 KAHN, HS. et al. Differences between Adiposity Indicators for Predicting All-Cause Mortality in a Representative Sample of United States Non-Elderly Adults. **PLoS One**, v. 7, n. 11: e50428, Nov. 2012.

26 ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, n. 13, v. 3, p. 275–286, Mar. 2012.

27 BARBOSA, KBF. et al. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Rev Nutr**, Campinas, v. 23, n. 4, p.629-643, Aug. 2010.

28 SILVA CT, JASIULIONIS MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Cienc Cult**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014.

29 VASCONCELOS, SML. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim Nova**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, Oct. 2007.

30 MORRIS, AA. et al. Differences in Systemic Oxidative Stress Based on Race and the Metabolic Syndrome: The Morehouse and Emory Team up to Eliminate Health Disparities (META-Health) Study. **Met Syndr Relat Disord**, v.10, n. 4, p. 252–259, Aug. 2012.

31 HOLVOET P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. **Verh K Acad Geneesk Belg**, v. 70, n. 3, p. 193-219, 2008.

32 FRANCESCHINI, N.; REINER, AP.; HEISS, G. Recent findings in the genetics of blood pressure and hypertension traits. **Am J Hypertens**, v. 24, n. 4, p. 392–400, Apr. 2011.

33 LILLIE-BLANTON, M. et al. Disparities in cardiac care: rising to the challenge of Healthy People 2010. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 3, p. 503–508, Aug. 2004.

34 GAILLARD, T.; SCHUSTER, D.; OSEI, K. Metabolic syndrome in Black people of the African diaspora: the paradox of current classification, definition and criteria. **Ethn Dis**, v. 19, n. 2, suppl. 2, p. S21-27, Spring. 2009.

35 KALK, W.; JOFFE, BI. The metabolic syndrome, insulin resistance and its surrogates in African and White subjects with type 2 diabetes in South Africa. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 6, n. 4, p. 247–255, Dec. 2008.

36 YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-952, Sep. 2004.

37 SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

38 NASCIMENTO, CA.; PATRIARCA, G.; HEIMANN, JC. **Estrutura Orgânica do Endotélio Vascular**. In: LUZ, PL.; LAURINDO, FRM.; CHAGAS, ACP. Endotélio & Doenças Cardiovasculares. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 1-16.

-
- 39 FERREIRO, CR.; CHAGAS, ACP.; LUZ, PL. **Sintases do Óxido Nítrico e Regulação Circulatória nas Cardiopatias Congênitas**. In: LUZ, PL.; LAURINDO, FRM.; CHAGAS, ACP. *Endotélio & Doenças Cardiovasculares*. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 329-336.
- 40 ZHANG, X. et al. Pharmacogenetic Association of NOS3 Variants with Cardiovascular Disease in Patients with Hypertension: The GenHAT Study. **PLoS One**, v. 7, n. 3:e34217, Mar, 2012.
- 41 PETRELLA, E. et al. The L-arginine/nitric oxide pathway is impaired in overweight/obese pregnant women. **Pregnancy Hypertension**, v. 4, n. 2, p. 150–155, Apr. 2014.
- 42 QUEIROZ, SL; BATISTA, AA. Funções biológicas do óxido nítrico. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 584-590, Jul. 1999.
- 43 BRESSLER, J. et al. Interaction between the NOS3 Gene and Obesity as a Determinant of Risk of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **PLoS One**, v. 8, n. 11:e79466, Nov. 2013.
- 44 KRIEGER, JE.; PEREIRA, AC.; KRIEGER, EM. **Endotélio e Genética**. In: LUZ, PL.; LAURINDO, FRM.; CHAGAS, ACP. *Endotélio & Doenças Cardiovasculares*. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 173-180.
- 45 GHASEMI, A.; ZAHEDIASL, S.; AZZI, F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. **Clin Biochem**, n. 43, v.1-2, p. 89–94, Jan. 2010.
- 46 VOLPE, CM. et al. The production of Nitric Oxide, IL-6, and TNF-Alpha in Palmitate-Stimulated PBMCs is enhanced through hyperglycemia in diabetes. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2014, n. 479587, Apr. 2014.
- 47 KANBAK, G. et al. Cardiovascular risk assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Role of biomarkers. **Diabetes Metab Syndr**, v. 5, n. 1, p. 7-11, Mar. 2011.
- 48 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults**. Oct. 2000. 94 p.
- 49 LOHMAN, TG.; ROCHE, AF.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization Reference Manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 1988. 184 p.

50 DURGANTE, PC.; GOTTSCHALL, CBA. **Avaliação Antropométrica**. In: GOTTSCHALL, CBA.; BUSNELLO, FM.. Nutrição e síndrome metabólica. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 53-60.

51 FRIEDEWALD, WT.; LEVY, RI.; FREDRICKSON, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun. 1972.

52 COCKCROFT, DW.; GAULT, MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976.

53 SODRÉ, AB.; OLIVEIRA, MIA. Estimativa da taxa de filtração glomerular através de fórmulas. **NewsLab**, v. 122, p. 58-69, 2014.

54 TATSCH, ET. et al. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate, **Clin Biochem**, v. 44, n. 4. p. 348–350, Mar. 2011.

55 SILVA, S.; MORESCO, RN. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. **Scientia Medica**, v. 21, n. 3, p. 132-142, 2011.

56 KAEFER, M. et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. **Clin Biochem**, v. 43, n. 5, p. 450-454, Dec. 2010.

57 OHKAWA, H.; OHISHI, H.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v. 95, n. 2, p. 351–358, Jun. 1979.

58 VINCENT, HK.; INNES, KE.; VINCENT, KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. **Diabetes Obes Metab**, v. 9, n. 6, p. 813–839, Mar. 2007.

59 LEVINE, R. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. **Free Radi Biol Med**, v. 32, n. 9, p. 790–796, May. 2002.

60 AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods Enzymol**, v. 105, p. 121-126, 1984.

61 BENZIE, IF.; STRAIN, JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. **Anal Biochem**, v. 239, n. 1, p. 70-76, Jul. 1996.

62 HANASAND M. et. al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clin Chim Acta**, v. 413, n. 10, p. 901-906, May. 2012.

63 EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin Biochem**, v. 38, n. 12, p. 1103-1111, Dec. 2005.

64 EREL O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. **Clin Biochem**, v. 27, n. 2, p. 112-119, Feb. 2004.

65 AYDEMIR, C. et al. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. **J Pediatr Surg**, v. 46, n. 11, p. 2096–2100, Nov. 2011.

66 OLIVEIRA, LC. et al. Prevalência de adiposidade abdominal em adultos de São Francisco do Conde, Bahia, Brasil, 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 1, p. 135-144, Mar. 2015.

67 STAIANO, AE.; BOUCHARD, C.; KATZMARZYK, PT. BMI-Specific Waist Circumference Thresholds to Discriminate Elevated Cardiometabolic Risk in White and African American Adults. **Obes Facts**, v. 6, n 4, p. 317–324, Aug. 2013.

68 PEREIRA, RA.; SICHIERI, R.; MARINS, VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 333-344, Apr. 1999.

69 BROWNING, LM.; HSIEH, SD.; ASHWELL, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. **Nutr Res Rev**, v. 23, n. 2, p. 247-269, Dec. 2010.

70 GUS, I. et al. Prevalência, Reconhecimento e Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol**, v. 83, n. 5, p. 424-428, Nov. 2004

71 NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina**, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

72 BAHIA, L. et. al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 440, Jun. 2012.

73 FUCHS, FD. Why Do Black Americans Have Higher Prevalence of Hypertension? An Enigma Still Unsolved. **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 379-380, Mar. 2011.

74 MIRANZI, SSC. et al. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 672-679, Dec. 2008.

75 NUNES, MCR. et al. Influence of sociodemographic and epidemiological characteristics on the functional capacity of elderly residents in the city of Ubá, Minas Gerais. **Rev Bras Fisioter**, São Carlos, v. 13, n. 5, p. 376-382, Oct. 2009.

76 HERINGER, R. Racial inequalities in Brazil: a synthesis of social indicators and challenges for public policies. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, p.S57-S65, 2002.

77 BATISTA, LE. Masculinidade, raça/cor e saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 71-80, Mar. 2005.

78 PICCINI RX, VICTORA CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 261-267, Aug. 1994.

79 LESSA, I. Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA) – Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. 747-756, Dec. 2006.

80 WATANABE T. et al. Influence of sex and age on serum nitrite / nitrate concentration in healthy subjects. **Clin Chim Acta**, v. 301, n.2, p. 169-179, Nov. 2000.

81 METZGER, IF. et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase tagSNPs haplotypes on nitrite levels in black subjects. **Nitric Oxide**, v. 28, p. 33-38, Jan. 2013.

82 KRAUSE M. et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. **Metabolism**, v. 61, n. 11, p. 1528-1537, Nov. 2012.

83 FENSTER, CP. et al. Weight loss and race modulate nitric oxide metabolism in overweight women. **Free Radic Biol Med**, v. 37, n. 5, p. 695-702, Sep. 2004.

84 LOWE, DT. Nitric Oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. **Nitric Oxide**, n. 4, v. 4, p. 441-458, Aug. 2000.

85 SANBURY, BE; HILL, BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. **Free Radic Biol Med**, v. 73, p. 383-399, Aug. 2014.

86 SUMNER AE. Ethnic Differences in Triglyceride Levels and High-Density Lipoprotein Lead to Underdiagnosis of the Metabolic Syndrome in Black Children and Adults. **J Pediatr**, v. 155, n. 3, p. S7.e7-e11, Sep. 2009.

87 YUGAR-TOLEDO JC. et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. **Chest**, v. 125, n. 3, p. 823-830, Mar. 2004.

88 YU, SSK. et al. The triglyceride paradox in people of African descent. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 10, n. 2, p. 77-82, Apr. 2012.

89 REISIN, E.; OWEN, J. Metabolic syndrome: obesity and the hypertension connection. **J Am Soc Hypertens**, v. 9, n. 2, p. 156-159, Feb. 2015.

90 DALLE-DONNE, I., et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. **Clin. Chim. Acta**, v. 329, n. 2, p. 23-38, Mar. 2003.

91 VÄÄNÄNEM, AJ.; KANKURI, E.; RAUHALA, P. Nitric oxide-related species-induced protein oxidation: Reversible, irreversible, and protective effects on enzyme function of papain. **Free Radic Biol Med**, v. 38, n. 8, p. 1102-1111, Apr. 2005.

92 TEHRANI, DM. et al. Impact of the inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. **Atherosclerosis**, v. 231, n. 2, p. 246-251, Dec. 2013.

93 VOLP, AC. et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, Apr. 2008.

94 LAKOSKI, SG. et al. Gender and C-reactive protein: Data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. **Am Heart J**, v. 152, n. 3, p. 593-598, Sep. 2006.

95 KHERA A. Race and Gender Differences in C-Reactive Protein Levels. **Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 3, p. 464-469, Aug. 2005.

96 PARK, JW. et al. Effect of blood nitrite and nitrate levels on murine platelet function. **PLoS One**, v. 8, n. 2: e55699, Feb. 2013.

APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA – CAMPUS URUGUAIANA
PROGRAMA: SAÚDE DA POPULAÇÃO NEGRA DE URUGUAIANA

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO NA PESQUISA E PERFIL SOCIOECONÔMICO/CULTURAL

1.1 Nome do coletador: _____

1.2 Data da coleta: ____/____/____ 1.3 Horário do início da aplicação do instrumento: _____ Fim: _____

1.4 Número de Identificação do Voluntário: _____ (determinar após coleta sanguínea)

1.5 Nome do voluntário: _____

1.6 Sexo () masculino () feminino

1.7 Endereço para contato: _____ 1.8 Telefone: _____

1.9 Naturalidade (Município-estado): _____ 1.10 E-mail: _____

1.11 Data de Nascimento: ____/____/____

1.12 Estado civil: (0) Casado/União Estável (1) Solteiro (2) Viúvo (3) Divorciado, desquitado (4) Outros

1.13 Situação Funcional: (0) Trabalhador/Autônomo (1) Aposentado (2) Estudante (3) Atividades sem renda própria (ex. do lar)

1.14 Renda: (0) Com renda própria (1) Sem renda própria (2) Mista (possui renda/bolsa, mas é dependente de alguém financeiramente)

1.14.1: Se com renda, quantos salários mínimos: _____

Instrução: Se o voluntário possui renda, a seguinte questão refere-se a sua moradia. Caso seja dependente financeiramente de alguém, referir-se à moradia do mantenedor.

1.15 Moradia: (0) Própria (1) Alugada (casa, quarto, pensão, etc.) (2) Outros

Instrução: Pergunte ao voluntário até que nível ele estudou. Após, estime o número de anos estudados. Considere indivíduos que fizeram supletivo de 1º grau como 8 anos de estudo e de 2º grau como 8 a 12 anos de estudo.

1.16 Escolaridade (descrever): _____

1.17 Escolaridade (anos de estudos estudados): (0) Não estudou (1) < 3 anos (2) < 8 anos (3) 8 a < 12 anos (4) >12

2. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO VOLUNTÁRIO

2.1 Peso: _____ (em quilos, ex.: 72,5) 2.2 Altura: _____ (em metros, ex.: 1,73) 2.3 IMC (peso/altura (m)²): _____

Grupo: () Obeso (IMC ≥ 30 Kg/m²) () Sobrepeso (IMC ≥ 25 < 30 Kg/m²) , () não obesos (IMC < 25 Kg/m²)

Instruções: (1) solicite que o voluntário fique de pé, com os pés juntos; (2) solicite que o voluntário coloque a mão no umbigo por cima das vestimentas; (3) tomando o umbigo como referência meça a circunferência abdominal com a fita métrica. Anote este número em centímetros.

2.3 Medida da circunferência abdominal (em centímetros): _____

2.4 Medida do quadril (em centímetros): _____

2.5 Características Biológicas e Saúde Feminina:

Instruções: A seguir, APENAS mulheres.

2.6.1 Menarca (primeira menstruação - idade): ____ 2.6.2 Número de filhos: ____ 2.6.3 Menopausa (idade): ____

2.6.4 Primeira relação sexual (idade): ____

2.6.5 Sabe o que é exame citopatológico: _____ 2.6.6 Já realizou CP: _____

2.6.7 Uso de anticoncepcionais hormonais: (0) Usa (1) Nunca usou (2) Já usou

Instrução: Só mulheres **pós-menopáusicas** respondem estas duas próximas questões! Para homens e para mulheres que não usam reposição hormonal, preencher estes itens com o nº99. (ISSO ESTAVA NO COMENTÁRIO DO EXCEL E NUNCA VEIO PARA O QUESTIONÁRIO)

2.6.8 Uso de reposição hormonal: (0) Usa (1) Nunca usou (2) Já usou

2.6.9 Idade que iniciou o uso de reposição hormonal: _____

3. CARACTERÍSTICAS DO ESTILO DE VIDA

3.1 Comportamento dietético

3.1.2 Toma **café-da-manhã**: (0) Regularmente (1) Às vezes (2) Não toma

3.1.3 Frequência que come algum tipo de **fruta (suco, in natura) ou verduras e legumes**:

(0) \geq 5 dias na semana (1) 3-4 dias (2) $<$ 3 dias

3.1.4 Frequência que come algum tipo de **doce (sobremesa, chocolate, balas), salgadinhos, bolachinhas**:

(0) \geq 5 dias na semana (1) 3-4 dias (2) $<$ 3 dias

3.1.5 Frequência que come **carne nas refeições (gado, porco, aves, peixes)**:

(0) \geq 5 dias na semana (1) 3-4 dias (2) $<$ 3 dias

3.1.6 Frequência que toma **café preto** (além do café da manhã que não deve ser contado):

(0) diária (1) eventual (2) não toma

Se toma diariamente, quantas xícaras de cafezinho por dia _____

3.1.7 Frequência que toma **chimarrão ou chá**:

(0) diária (1) eventual (2) não toma

3.2 Comportamento de Atividade Física e Perfil Laboral

3.2.1 Qual a sua profissão ou curso? _____

3.2.2 Você trabalha/estuda sentado a maior parte do tempo? (0) Não (1) Sim

3.2.3 Quantas horas diárias permanece sentado nestas atividades? _____

3.2.4 Nos últimos seis meses, participou de atividade física regular por pelo menos duas vezes na semana? (0) Não (1) Sim

3.2.5 Se sim, qual? (0) Caminhada orientada (1) Musculação (2) Atividade aeróbica (3) Musculação+ aeróbica (4) Esportes como natação, futebol, vôlei, etc. (5) Outros.

3.2.6 Quantas vezes na semana? _____ 3.2.7 Tempo que gasta? (0) $<$ 1 hora (1) \geq 1 hora

3.2.7 Peça para o voluntário distribuir o seus hábitos cotidianos de **segunda a sexta**, nos últimos seis meses, conforme as atividades listadas, de tal monta que some 24 horas.

Atividades	Horas
Dormindo	
Sentado (estudando, trabalhando, vendo TV, acessando o computador, fazendo tricô, lendo jornal, deslocando de carro ou outro meio de transporte, etc.)	
Demais atividades em pé se deslocando ou permanecendo no mesmo lugar para o trabalho, no trabalho, supermercado, bancos, lavando louça, cozinhando, passando roupa, fazendo a higiene pessoal e outras atividades relacionadas	
Realizando atividades que façam o Sr(a) correr, suar, aumentar os batimentos cardíacos como em trabalhos domésticos, ao lavar roupa a mão, ao limpar a casa (varrer, passar aspirador de pó, etc.), no seu trabalho diário, fazendo algum esporte (futebol, fazer academia, etc.)	
Total	

4. PERFIL DE SAÚDE E USO DE FÁRMACOS

4.1 Doenças crônicas não-transmissíveis prévias

Algum médico já lhe disse que o Sr(a). tem alguma destas doenças?

Hipertensão (pressão alta)	() Não () Sim	Depressão	() Não () Sim
----------------------------	-----------------	-----------	-----------------

Diabetes mellitus	() Não () Sim	Úlcera	() Não () Sim
Dislipidemia (colesterol alto)	() Não () Sim	Constipação (prisão de ventre)	() Não () Sim
Infarto agudo do miocárdio	() Não () Sim	Alergia	() Não () Sim
Angina (dor no peito)	() Não () Sim	Trombose, Insuficiência cardíaca	() Não () Sim
Derrame (AVC)	() Não () Sim	Anemia	() Não () Sim
Asma, bronquite, enfisema	() Não () Sim	Câncer	() Não () Sim
Artrite, reumatismo	() Não () Sim	Qual? Idade do diagnóstico?	

4.2 Doenças infecto-parasitárias prévias de forma esporádica de medicamentos nos últimos seis meses:

4.2.1 O Sr.(a) apresentou alguma doença viral ou infecciosa nestes últimos 6 meses (gripe, diarreia, infecção de garganta, ouvido, etc)? (0) Não (1) Sim

4.2.2 Fez uso de antibióticos? (0) Não (1) Sim

4.2.3 Fez uso de anti-inflamatório? (0) Não (1) Sim

4.2.4 Fez uso de medicamentos para a febre, dor ou relaxante muscular? (0) Não (1) Sim

4.2.5 Fez uso de medicamentos para dormir (Diazepan ou outros)? (0) Não (1) Sim

4.2.6 Fez uso de medicamentos para permanecer acordado, ou atento (como Ritalina)? (0) Não (1) Sim

4.3 Polifarmácia (mais de seis meses)

4.3.1 Usa ou já usou medicação por indicação médica para depressão, ansiedade, estresse ou outro distúrbio psicológico? (0) Não (1) Sim

4.3.2 Usa medicação diária para alguma doença crônica? (0) Não (1) Sim

4.3.3 Nº de medicações ingeridas diariamente no mínimo há 06 meses (exceto anticoncepcional e reposição hormonal)? _____

4.3.4 Indicação do medicamento*: (0) Hipertensão (1) Diabetes (2) Colesterol (3) Coração (4) Neoplasia (câncer) (5) Osteoporose (6) Hiperatividade (7) Anti-inflamatório (8) Outros. Coloque os números marcados em seqüência: _____

*Obs.: Se o voluntário toma mais que um tipo coloque os números em seqüência. Por exemplo: Medicação para hipertensão, coração, osteoporose – 035

5. TABAGISMO

5.1 O Sr(a):

5.1.1 () nunca fumou

5.1.2 () fuma. idade que começou a fumar: _____

5.1.3 () ex-fumante. idade que começou a fumar: _____ idade que parou de fumar: _____

Quantas vezes o Sr(a) tentou parar de fumar? () Nunca tentou () < 3 vezes () Muitas vezes

5.1.4 () fuma esporadicamente. Quando: _____

5.2 O Sr(a) convive com fumantes no seu dia a dia permanecendo em ambiente com fumaça de cigarro por mais de 04 horas ao dia?

() Não () Sim

Instrução: a partir da marca relatada identifique a quantidade de nicotina e alcatrão e anote aqui estas concentrações:

5.3.1 Qual a marca comercial de cigarro dos últimos seis meses? _____

5.3.2 Nicotina: _____ 5.3.3 Alcatrão: _____

5.3.4 Valor (reais) da carteira de cigarros: R\$ _____

Instrução: Aplique o Teste Fagerstrom para fumantes e fumantes esporádicos

5.4 Teste de Fagerstrom

F1- Quantos cigarros você fuma por dia?	De 1 a 10 = 0 ponto De 21 a 30 = 2 pontos	De 11 a 20 = 1 ponto Acima de 31 = 3 pontos
F2- Após acordar, quanto tempo você demora até fumar o primeiro cigarro?	Após 1 hora = 0 ponto De 6 a 30 minutos = 2 pontos	Entre meia e uma hora = 1 ponto Até 5 minutos = 3 pontos

F3- Você acha difícil parar de fumar em lugares proibidos como cinemas e ônibus?	Sim = 1 ponto Não = 0 ponto
F4- Qual cigarro do dia lhe traz mais satisfação?	O primeiro que fuma pela manhã = 1 ponto Outros = 0 ponto
F5- Você fuma mais durante a manhã do que no resto do dia?	Sim = 1 ponto Não = 0 ponto
F6- Você fuma mesmo doente?	Sim = 1 ponto Não = 0 ponto
F7- Já tentou parar de fumar?	Sim = 1 ponto Não = 0 ponto
Inala (traga) o fumo?	(1) Sim (2) Não (3) Às Vezes

6. CAGE

6.1 “Você costuma beber algum tipo de bebida alcoólica mais que uma vez mês?” () Não () Sim

Instrução: Caso a resposta seja afirmativa (SIM), pergunte ao voluntário as questões abaixo:

C1- Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou de parar de beber?	C2- As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?	C3- A senhor (a) se chateia consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica?	C4- Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?
() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim

7. HISTÓRIA FAMILIAR

Instrução: Se não sabe exatamente a idade atual/ de óbito, **estimar em décadas**. Por exemplo: se morreu entre 63 e 67 anos, escreva 60.

Sempre que não souber a informação, coloque NS (não sabe)

7.1 Idade dos familiares

	Pai	Mãe	Avô Paterno	Avó Paterna	Avô Materno	Avó Materna
Está vivo?	(0) Não (1) Sim					
Idade atual						
Idade do óbito						

7.2 “O Sr(a) conhece alguém na sua família que tem história de ...? Quem? Pai, mãe, avô?”

Condição	História Familiar – Observação: <i>coloque os números em seqüência em caso de existirem mais que um grupo familiar afetado. Ex. Tabagismo: pai e avô: 12</i>
Alcoolismo	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Tabagismo	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Diabetes mellitus	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Jogador compulsivo	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Obesidade	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Hipertensão	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Doença cardiovascular *	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Doença neurodegenerativa *	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)
Câncer	() Não existe ou desconhece () Pai, Mãe ou Irmãos () Pelo menos um avô (materno ou paterno)

*Obs.: doença cardiovascular (infarto, angina, insuficiência cardíaca, derrame); doença neurodegenerativa (demência como Alzheimer (perda da memória- não lembra, Parkinson, esclerose, ou outra condição)

8. INDICADORES DE DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ESTRESSE E MEDO

8.1 “Nestes últimos seis meses você sentiu **estressado** mais do que três vezes na semana **sem nenhum motivo aparente?**”

(0) Não (1) Sim

8.2 “Nestes últimos seis meses você sentiu **triste ou deprimido** mais do que três vezes na semana **sem nenhum motivo aparente?**”

(0) Não (1) Sim

8.3 Nestes últimos seis meses você sentiu **ansioso** mais do que três vezes na semana **sem nenhum motivo aparente?**

(0) Não (1) Sim

8.4. Você já fez/faz tratamento psicológico ou psiquiátrico?

(0) Não (1) Sim

8.5 “Enumere no máximo 3 medos ou situações que você evita:-

”

_____, _____, _____
 _____, _____, _____ () Não lembro de nenhum medo

Abaixo apenas para preenchimento após entrevista

9. PERFIL LABORATORIAL

Glicose: _____ (mg/dL)

Colesterol total: _____ (mg/dL)

Triglicerídeos: _____ (mg/dL)

HDL: _____ (mg/dl)

LDL: _____ (mg/dL)

Insulina: _____

Hemácias: _____ Hematócrito: _____ Hemoglobina: _____

VCM: _____ HCM: _____ Leucócitos: _____ Linfócitos: _____

Plaquetas: _____

OUTROS: _____

CRITÉRIOS SÍNDROME METABÓLICA	
NCEP	IDF
3 ou mais dos seguintes critérios: () obesidade abdominal (cintura abdominal) > 102 cm em homens / > 88 cm em mulheres () TGD >= 150 mg/dL () HDL < 40 homens / < 50 mulheres (mg/dL) () PAS >= 130 mm/Hg OU PAD >=85 mm/Hg Ou uso de medicação para controle. () Glicemia em jejum >= 110 mg/dL Total de critérios: _____ S.M. NCEP: () sim () não	() ADIPOSIDADE ABDOMINAL >=94 cm em homens / >= 80 cm em mulheres MAIS (2 ou mais) dos seguintes fatores: () TGD >= 150 mg/dL ou tto específico. () HDL < 40 homens / < 50 mulheres (mg/dL) Ou tto específico. () PAS >= 130 mm/Hg OU PAD >=85 mm/Hg OU tratamento ou diagnóstico prévio. () Glicemia em jejum >= 100 mg/dL S.M. IDF: () sim () não

Demais informações relevantes

ANEXO A – Aprovação CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de hemoglobinas variantes, marcadores genéticos e bioquímicos relacionados com o polimorfismo Glu298Asp do gene NOS 3 em indivíduos da etnia africana

Pesquisador: Patricia Maurer

Área Temática: Genética Humana;

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

Versão: 5

CAAE: 30841014.2.0000.5323

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Pampa UNIPAMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 977.827

Data da Relatoria: 27/01/2015

Situação do Parecer:

Aprovado

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 10 de Março de 2015

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo

01/07/2015

Gmail - Fwd: Clinical Biochemistry Submission Confirmation



Patricia Maurer <patytm@gmail.com>

Fwd: Clinical Biochemistry Submission Confirmation

Jacque Piccoli <jacquelinecep@gmail.com>
 Para: Patricia Maurer <patytm@gmail.com>

1 de julho de 2015 20:43

----- Forwarded message -----

From: **CLB (ELS)** <ees.clb.0.324e29.98b875ae@eesmail.elsevier.com>
 Date: 2015-07-01 20:34 GMT-03:00
 Subject: Clinical Biochemistry Submission Confirmation
 To: jacquelinepiccoli@unipampa.edu.br, jcepicoli@yahoo.com.br

Title: IS A NITRITE/NITRATE A BIOMARKER TO METABOLIC RISK IN BLACKS?
 Corresponding Author: Dr. Jacqueline da Costa Escobar Piccoli
 Authors: Patricia Maurer; Rafael N Moresco, PH.D; Ivana Beatrice M da Cruz, PH.D; Jacqueline da Costa Escobar Piccoli, PH.D.
 Full Research Paper

Dear Dr. Piccoli,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Clinical Biochemistry.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Clinical Biochemistry as an author:

<http://ees.elsevier.com/clb/>

Your username is: jacquelinepiccoli@unipampa.edu.br

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/clb/automail_query.asp.

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Clinical Biochemistry.

Kind regards,

Clinical Biochemistry

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923> Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

—
Jacqueline da Costa Escobar Piccoli
 Professora da Universidade Federal do Pampa - Campus Uruguaiana
 (55) 8938-9108