

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

LUCIANA CARLA HOLZBACH

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA RESPOSTA ÀS  
INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS COM DIETA DASH  
(*DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION*) E  
ABORDAGEM MULTICOMPONENTE EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Goiânia  
2024

LUCIANA CARLA HOLZBACH

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA RESPOSTA ÀS  
INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS COM DIETA *DASH*  
(*DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION*) E  
ABORDAGEM MULTICOMPONENTE EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, como exigência para obtenção do Título de Doutora em Nutrição e Saúde.

**Orientadora:**

Prof. Dr<sup>a</sup>. Cristiane Cominetti

**Linha de pesquisa:** Diagnóstico e Intervenção Nutricional

**Financiamento:** CNPq (Chamada CNPq/MCTI/FNDCT Nº 18/2021 – UNIVERSAL) e FAPEG (chamada pública FAPEG nº 03/2022)

Goiânia  
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Holzbach, Luciana Carla

POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA RESPOSTA ÀS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS COM DIETA DASH (DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION) E ABORDAGEM MULTICOMPONENTE EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA [manuscrito] / Luciana Carla Holzbach. - 2024.

233 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Cominetti.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição (Fanut) , Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, Goiânia, 2024.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas.

1. Polimorfismo genético. 2. Pressão arterial. 3. Hipertensão. 4. Abordagens dietéticas para conter a hipertensão. 5. Atenção plena. I. Cominetti, Cristiane, orient. II. Título.

CDU 612.39

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por me conceder esta oportunidade e me dar forças para chegar até aqui.

Aos meu pais, Luciano e Maristela, que nunca mediram esforços em prol da minha educação e sempre me deram segurança para realizar este sonho. Da minha mãe trago a empatia, a paciência e a sabedoria para lidar com as dificuldades e problemas sem desistir. Do meu pai trago a maior lição de vida, a de que cada dia é uma vitória e cada conquista merece ser celebrada e vivida intensamente, de que dias difíceis existem não para serem ignorados e deixados para traz, mas para que tenhamos mais força e disposição para viver os bons. Se existe amor, existe VIDA.

Ao meu marido Bruno, por me encorajar a realizar todos os meus sonhos. Todos os dias desses quatro anos de estudo ele me incentivou e sempre acreditou no meu potencial. Por vezes teve que lidar com minha angústia de quando as coisas não saiam como planejado mas nunca reclamou, nunca me pediu para fazer menos, nunca queixou-se de fazer tudo o que podia ser feito para me amparar e fortalecer nesta difícil missão de fazer ciência. Obrigada por estar disponível para cuidar das crianças nas minhas ausências e sobrecargas e por cuidar de mim nestes anos de dedicação ao doutorado e em todos os demais.

Aos meus filhos Gabriel e Laís, por serem a razão da minha evolução constante, por me ensinarem que todo esforço tem recompensa, por tornarem nosso lar um espaço de alegria imensa e amor, por terem sempre um sorriso no rosto e um abraço apertado para me dar.

Ao meu irmão Rafael por me lembrar que para sermos felizes basta estarmos dispostos, de que podemos encontrar alegria e inspiração no simples e que a maior beleza da nossa jornada está no percurso.

À minha irmã Juliana, minha companheira de alegrias, de piadas que só nós duas entendemos e também de lutas. Obrigada por estar sempre presente, por me entender e me apoiar sempre. Você me inspira a evoluir.

À professora Dr<sup>a</sup> Cristiane Cominetti, por me apresentar com sua orientação, seu conhecimento e empatia.

Ao professor Dr. Alexandre Coelho, por contribuir de maneira fundamental com as análises estatísticas.

Aos amigos que percorreram este caminho ao meu lado, especialmente Tálitha, por dividir cada uma das minhas angústias e alegrias durante este período e muitos outros da nossa amizade.

Aos meus sogros, Dora e Manoel, por sempre acreditarem em mim e ajudarem a tornar todos os dias mais agradáveis.

À Universidade Federal do Tocantins pelo afastamento concedido para minha capacitação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde/UFG pela oportunidade, atenção e apoio no decorrer do curso.

Ao CNPq e à FAPEG pelos financiamentos do projeto.

Ao PROADI-SUS que viabilizou a execução do projeto matriz que deu origem a este estudo.

À equipe da Associação Beneficente Síria por ter me oportunizado participar do projeto matriz, por autorizar este subestudo e participar ativamente do seu desenvolvimento.

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação de polimorfismos em genes associados à hipertensão arterial sistêmica com a resposta à intervenções nutricionais em pacientes com a doença. A pesquisa envolveu indivíduos participantes do projeto matriz “Efetividade de uma estratégia NUtricional para controle PRESSórico em pacientes com hipertensão arterial sistêmica usuários do Sistema Único de Saúde: NUPRESS”. Os participantes foram randomizados em grupos e submetidos à dieta *DASH* (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) ou à abordagem multicomponente durante 180 dias. No estudo matriz, foram avaliados marcadores cardiometabólicos e renais no início e ao final das intervenções. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram medidas por monitor automático e registrados em um diário preenchido pelo participante, combinadas com aferições realizadas nas visitas aos centros de estudo. No presente subestudo foram realizadas análises descritivas, de comparação e associação dos dados, além de genotipagem por ensaio de microarranjo genômico. A influência das intervenções nutricionais e dos genótipos sobre as variações das pressões arteriais sistólica e diastólica ao longo do estudo foi avaliada por meio de modelos de regressão linear. Os resultados indicaram que o tipo de intervenção nutricional não se associou significativamente às mudanças na pressão arterial sistólica ( $p= 0,4521$ ) e na pressão arterial diastólica ( $p= 0,3407$ ). Os escores de risco desenvolvidos apresentaram boa correlação com as variações das pressões arterial sistólica ( $r=0,8519$ ;  $p< 0,001$ ) e diastólica ( $r=0,8419$ ;  $p< 0,001$ ); respectivamente. A análise da interação entre genótipos e intervenções nutricionais confirmou os resultados anteriores sobre o efeito genético e mostrou que este atua independentemente do tipo de intervenção ao qual os pacientes foram submetidos. Em conclusão, os tipos de intervenções nutricionais não mostraram efeitos diferentes sobre as mudanças nas pressões arteriais sistólica e diastólica e a análise da interação entre genótipos e intervenções revelou que o efeito genético persiste independentemente do tipo de intervenção.

Palavras-chave: Polimorfismo genético; Pressão arterial; Abordagens Dietéticas para Conter a Hipertensão, Atenção plena.

## ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the association of polymorphisms in genes associated with systemic arterial hypertension with the response to nutritional interventions in patients with the disease. The research involved individuals participating in the core study "Effectiveness of a Nutritional strategy for PRESSure control in patients with systemic arterial hypertension using the Unified Health System: NUPRESS." Participants were randomized into groups and subjected to either the control diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) or the multicomponent approach for 180 days. In the main study, cardiometabolic and renal markers were evaluated at the beginning and end of the interventions. Systolic and diastolic blood pressures were measured by an automatic monitor and recorded in a participant-filled diary, combined with measurements taken during study center visits. In this sub-study, descriptive, comparative, and association analyses of the data were conducted, along with genotyping by genomic microarray assay. The influence of nutritional interventions and genotypes on variations in systolic and diastolic blood pressures throughout the study was assessed using linear regression models. The results indicated that the type of nutritional intervention was not significantly associated with changes in systolic blood pressure ( $p=0,4521$ ) and diastolic blood pressure ( $p=0,3407$ ). The developed risk scores showed a good correlation with variations in systolic ( $r=0,8519$ ;  $p<0,001$ ) and diastolic ( $r=0,8419$ ;  $p<0,001$ ) blood pressures, respectively. The analysis of the interaction between genotype and nutritional interventions confirmed previous results regarding the genetic effect and showed that it acts independently of the type of intervention to which the participant was subjected. In conclusion, the types of nutritional interventions did not show different effects on changes in systolic and diastolic blood pressures, and the analysis of the interaction between genotypes and interventions revealed that the genetic effect persists regardless of the type of intervention.

Keywords: Genetic polymorphism; Blood pressure; Dietary Approaches to Stop Hypertension; Mindfulness.

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>6</b>
<b>1</b> <b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b> <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>9</b>
2.1    HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .....	9
<b>2.1.1</b> <b>Conceito</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.2</b> <b>Etiologia</b> .....	<b>9</b>
2.1.2.1 Aspectos fisiológicos .....	9
2.1.2.2 Aspectos genéticos .....	13
<b>2.1.3</b> <b>Diagnóstico</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.4</b> <b>Tratamento</b> .....	<b>17</b>
2.1.4.1 Terapia medicamentosa .....	18
2.1.4.2 Terapia não-medicamentosa .....	18
2.2    DIETA DASH .....	19
2.3    ABORDAGEM MULTICOMPONENTE .....	22
<b>3</b> <b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
3.1    OBJETIVO GERAL .....	25
3.2    OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>4</b> <b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
4.1    TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO-ALVO .....	26
4.2    CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	26
4.3    SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES E FORMAÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO NUPRESS .....	27
4.4    INTERVENÇÃO REALIZADA NO ESTUDO NUPRESS .....	28
<b>4.4.1</b> <b>Grupo DASH</b> .....	<b>29</b>
<b>4.4.2</b> <b>Grupo intervenção multicomponente</b> .....	<b>30</b>
4.5    VARIÁVEIS DE INTERESSE DO SUBESTUDO .....	31
4.6    MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS .....	31
<b>4.6.1</b> <b>Peso corporal</b> .....	<b>31</b>
<b>4.6.2</b> <b>Estatuta</b> .....	<b>31</b>
4.7    PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	32
4.8    ANÁLISES LABORATORIAIS .....	32
4.9    MARCADORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO .....	33
4.10   MARCADORES GENÉTICOS .....	33
<b>4.10.1</b> <b>Genotipagem</b> .....	<b>33</b>
<b>4.10.2</b> <b>Identificação de SNPs para validação</b> .....	<b>34</b>
4.11   ANÁLISE DO CONSUMO ALIMENTAR .....	34
4.12   ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO 2 – MANUSCRITO CIENTÍFICO 1</b> .....	<b>46</b>

<b>CAPÍTULO 3 – MANUSCRITO CIENTÍFICO 2.....</b>	<b>116</b>
<b>CAPÍTULO 4 – MANUSCRITO CIENTÍFICO 3.....</b>	<b>136</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>175</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>176</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>176</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>179</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>179</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>182</b>
<b>ANEXO 3.....</b>	<b>188</b>
<b>ANEXO 4.....</b>	<b>192</b>
<b>ANEXO 5.....</b>	<b>202</b>
<b>ANEXO 6.....</b>	<b>203</b>
<b>ANEXO 7.....</b>	<b>204</b>
<b>ANEXO 8.....</b>	<b>211</b>
<b>ANEXO 9.....</b>	<b>224</b>