



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



ANNA CHIARA PELUSO PACCACINI

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO SNP rs7903146 NO GENE *TCF7L2*
COM RESISTÊNCIA À INSULINA, MARCADORES GLICÊMICOS E
OBESIDADE EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

ANNA CHIARA PELUSO PACCACINI

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO SNP rs7903146 NO GENE *TCF7L2*
COM RESISTÊNCIA À INSULINA, MARCADORES GLICÊMICOS E
OBESIDADE EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Ouro Preto como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Nayara Nascimento Toledo
Silva

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P114a Paccacini, Anna Chiara Peluso.

Avaliação da associação do SNP rs7903146 no gene TCF7L2 com resistência à insulina, marcadores glicêmicos e obesidade em mulheres climatéricas. [manuscrito] / Anna Chiara Peluso Paccacini. - 2026.
53 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Nayara Nascimento Toledo Silva.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Polimorfismo (Genética). 2. Climatério. 3. Diabetes. 4. Obesidade. I. Silva, Nayara Nascimento Toledo. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 612.67

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - CRB6/2322



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Anna Chiara Peluso Paccacini

Avaliação da associação dos SNP rs7903146 no gene *TCF7L* com resistência à insulina, marcadores glicêmicos e obesidade em mulheres no climatério.

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovada em 30 de julho de 2026

Membros da banca

Dra. Nayara Nascimento Toledo Silva - Orientadora (Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr. Thiago Magalhães Gouvea (Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Livia da Cunha Agostini (Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto)

A Profa. Dra. Nayara Nascimento Toledo Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 03/08/2026



Documento assinado eletronicamente por **Nayara Nascimento Toledo Silva, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 03/08/2026, às 13:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1151270** e o código CRC **5095B0F3**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Nossa Senhora e a Deus pela proteção e por iluminarem meu caminho até aqui, fortalecendo minha fé em todos os momentos.

Aos meus pais, Gesualda Maria e Mário Paccacini, por serem minha base, fonte de apoio e amor incondicional. Obrigada por acreditarem em mim, pela compreensão e por tornarem esta conquista possível.

Aos meus irmãos, Edelweiss Letícia e Ítalo Franco, pelos exemplos de disciplina e coragem, e pelo companheirismo ao longo dessa caminhada.

Aos meus amigos da Farmácia, por compartilharem comigo essa trajetória, os desafios, e as conquistas, tornando essa jornada mais leve.

À professora Nayara Nascimento, pela orientação, dedicação, paciência e confiança. Muito obrigada por todo o incentivo, conhecimento, parceria e apoio durante todo o processo.

À gloriosa Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto e aos professores, pelos ensinamentos, oportunidades e experiências que contribuíram para minha formação acadêmica.

Às mulheres que participaram voluntariamente desta pesquisa, agradeço pela disponibilidade e contribuição, fundamentais para a realização deste estudo.

Por fim, sou grata aos meus familiares e todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desse trabalho e que sempre torceram pelo meu sucesso.

RESUMO

O climatério representa um período de transição hormonal na vida da mulher que eleva o risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e obesidade, devido a alterações metabólicas, como o aumento da resistência à insulina. Fatores genéticos, como o polimorfismo de base única (SNP) rs7903146 no gene *TCF7L2*, estão ligados à susceptibilidade ao DM2 em diversas populações, influenciando a secreção de insulina e o metabolismo da glicose. Considerando a carência de estudos sobre o efeito deste polimorfismo em mulheres climatéricas, população de risco para DM2 e obesidade, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre o SNP rs7903146, a resistência à insulina, índices glicêmicos e obesidade neste grupo. Para isso, foi conduzido um estudo transversal com 88 mulheres de 40 a 65 anos, com dosagens bioquímicas de glicose, insulina, hemoglobina glicada e triglicerídeos, e cálculo dos índices HOMA-IR e relação triglicerídeos/glicose (TyG) para avaliação da resistência à insulina. Foram realizadas medidas antropométricas (peso, altura e circunferências de cintura, quadril e pescoço, além do cálculo de IMC e relação cintura/quadril). A genotipagem do SNP rs7903146 foi realizada por PCR em tempo real utilizando o conjunto de sondas Taqman (*Thermo Fisher*®). Foi realizada entrevista para obtenção de informações sociodemográficas e histórico clínico e comportamental. A comparação dos dados entre os genótipos foi realizada pelo teste de qui-quadrado, para variáveis categóricas, e ANOVA ou teste de *Kruskal-Wallis*, para variáveis quantitativas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A frequência do genótipo CC foi de 11,3%, de indivíduos heterozigotos (CT) foi de 29,6%, e 59,2% apresentaram o genótipo polimórfico (TT). Quanto à frequência alélica, 73,2% das participantes possuíam o alelo T. Não houve diferença entre as frequências genotípicas e alélicas e a obesidade, avaliada pelos parâmetros antropométricos. Embora não tenha sido encontrada associação estatisticamente significativa com DM2 ou controle glicêmico, os genótipos CC+CT foram mais frequentes em mulheres com resistência à insulina (42,6%, $n=23$) do que naquelas mais sensíveis ao hormônio (26,7%, $n=4$) ($p=0,264$). Entre as pacientes diabéticas, observou-se maior frequência do genótipo TT entre aquelas com bom controle glicêmico (66,7%, $n=20$), enquanto os genótipos CC+CT prevaleceram no grupo sem controle glicêmico adequado (54,5%, $n=6$) ($p=0,217$). Conclui-se que, apesar da ausência de significância estatística, o genótipo TT pode estar associado à maior sensibilidade insulínica entre mulheres climatéricas, reforçando a relevância de investigar este polimorfismo nesta população, sendo necessária a continuidade do estudo com maior n amostral para validar esses achados.

Palavras-chave: climatério, diabetes, *TCF7L2*, obesidade, polimorfismo genético.

ABSTRACT

The climacteric represents a period of hormonal transition in a woman's life that increases the risk of developing type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and obesity, due to metabolic changes, such as increased insulin resistance. Genetic factors, such as rs7903146 single-titer polymorphism (SNP) in the *TCF7L2* gene, are strongly associated with susceptibility to T2DM in diverse populations, influencing insulin secretion and glucose metabolism. Considering the lack of studies on the effect of this polymorphism in climacteric women, a population at risk for DM2 and obesity, this study aimed to evaluate the association between SNP rs7903146 on insulin resistance, glycemic indexes and obesity in this group. To this end, a cross-sectional study was conducted with 88 women aged between 40 and 65 years, in which biochemical measurements of glucose, insulin, glycated hemoglobin and triglycerides were performed, and the calculation of the HOMA-IR index and triglyceride/glucose ratio (TyG) index were performed to assess insulin resistance. Anthropometric measurements were also performed (weight, height, and waist, hip, and neck circumference, in addition to calculating BMI and waist/hip ratio). SNP rs7903146 genotyping was performed by real-time PCR using the Taqman (Thermo Fisher®) probe set. An interview was also conducted with participants to obtain sociodemographic information and clinical and behavioral history. The comparison of the data obtained between the different genotypes of the SNP evaluated was performed using the chi-square test, for categorical variables, and ANOVA or Kruskal-Wallis test, for quantitative variables. Values of $p < 0.05$ were considered significant. The frequency of non-polymorphic genotype (CC) was 11.3% of heterozygous individuals (TC) was 29.6%, and 59.2% of participants had the polymorphic genotype (TT). Regarding allele frequency, 73.2% of the participants had the T allele. There was no difference between genotypic and allelic frequencies and obesity, evaluated through anthropometric parameters. Although no statistically significant association was found with DM2 or glycemic control, CC+CT genotypes were more frequent in women with insulin resistance (42.6%, $n=23$), compared to those who are more sensitive to the hormone (26.7%, $n=4$) ($p=0.264$). Considering diabetic patients, a higher frequency of the TT genotype was observed among those with good glycemic control (66.7%, $n=20$), while the CC+CT genotypes were more prevalent in the group without adequate glycemic control (54.5%, $n=6$) ($p=0.217$). It is concluded that, despite the absence of statistical significance, the TT genotype may be associated with greater insulin sensitivity among climacteric women, reinforcing the relevance of investigating this polymorphism in this specific population, and it is necessary to continue the study with a larger sample size to validate these findings.

Keywords: climacteric, diabetes, *TCF7L2*, obesity, genetic polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeitos do nível de estrogênio no organismo em diferentes fases	16
Figura 2: Papel regulatório do estrogênio no metabolismo de órgãos chave	17
Figura 3: Estrutura do gene <i>TCF7L2</i>	21
Figura 4: Mecanismo de secreção de insulina nas células beta pancreáticas.	22
Figura 5: Boxplots de parâmetros relacionadas ao controle glicêmico.	33
Figura 6: Boxplots de Parâmetros antropométricos relacionados à obesidade	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas das participantes do estudo	29
Tabela 2: Dosagens bioquímicas e índices relacionados ao controle glicêmico.....	31
Tabela 3: Parâmetros antropométricos relacionados à obesidade.....	32
Tabela 4: Frequência genotípicas do SNP rs7903146 no gene <i>TCF7L2</i>	32
Tabela 5: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene <i>TCF7L2</i> com HOMA-IR	36
Tabela 6: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene <i>TCF7L2</i> com diabetes.....	37
Tabela 7: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene <i>TCF7L2</i> com o controle glicêmico.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP- Difosfato de adenosina
ATP-Trifosfato de adenosina
CC- Circunferência de cintura
CP- Circunferência de pescoço
DM2- Diabetes mellitus tipo 2
eNOS- Síntese endotelial do óxido nítrico
ER α - Receptor de estrogênio α
FSH- Hormônio folículo-estimulante
G6Pase- Glicose-6-fosfatase
GC- Gordura corporal
GCK- Glicoquinase
GLP-1- Peptídeo semelhante ao glucagon-1
GLUT1/2- Transportador de glicose 1 e 2
GSIS- Secreção de insulina estimulada pela glicose
GWAS- Estudos de associação genômica ampla
HMG- Grupos de alta mobilidade
HOMA-IR- Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HWE- Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IMC- Índice de Massa Corporal
KATP- Canais de potássio dependentes de ATP
OMS- Organização Mundial de Saúde
POMC- Neurônios pró-opiomelanocortina
RCQ- Relação cintura-quadril
SNPs- Polimorfismos de base única
STRAW- Stages of Reproductive Aging Workshop
TCA- Ciclo do ácido tricarboxílico
TCF- T-cell factor
TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO.....	12
2) OBJETIVOS	14
2.1 GERAL	14
2.2 ESPECÍFICOS	14
3) REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3.1 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA	15
3.2 OBESIDADE EM MULHERES NO CLIMATÉRIO	16
3.3 METABOLISMO DA GLICOSE	18
3.4 GENE <i>TCF7L2</i> E SUA FUNÇÃO BIOLÓGICA.....	20
3.5 POLIMORFISMO rs7903146 DO GENE <i>TCF7L2</i>	23
4) METODOLOGIA.....	26
4.1. DEFINIÇÃO DA AMOSTRAGEM E COLETA DAS AMOSTRAS	26
4.2 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DO POLIMORFISMO RS7903146 DO GENE <i>TCF7L2</i>	26
4.3 DOSAGENS BIOQUÍMICAS	27
4.4 ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS	27
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5) RESULTADOS	29
6) DISCUSSÃO	38
7) CONCLUSÃO.....	42
8) REFERÊNCIAS.....	43
9) ANEXOS	47

1) INTRODUÇÃO

O climatério é um período de transição menopausal, que ocorre na vida da mulher entre 40 e 65 anos, caracterizado por um declínio na produção de estrogênio, levando a um excesso relativo de androgênio, o que resulta em resistência à insulina, deposição central de tecido adiposo e diminuição da massa magra. Essa fase também se manifesta através de sintomas vasomotores como ondas de calor, e está relacionada a um aumento do risco de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença cardiovascular e osteoporose. Também está associado à diminuição da atividade física e ao aumento do risco de depressão e comorbidades, alterações que resultam em menor gasto energético, o que predispõe ao aumento do peso corporal e à redução da massa muscular, levando a uma redução adicional no gasto energético (Lambrinoudaki *et al.*, 2022).

Neste sentido, as principais alterações fisiopatológicas no climatério que predispõem ao DM2 são desencadeadas pelo envelhecimento e pelo declínio do estrogênio. Isso ocorre porque a redução dos níveis de estrogênio durante o climatério está ligada a mudanças no funcionamento, devido à menor ativação do receptor de estrogênio α (ER α), na secreção e na degradação da insulina. Entre as alterações relacionadas à ação da insulina, destacam-se o aumento da gordura visceral, a elevação na produção de ácidos graxos livres, que são transformados em triglicerídeos no tecido muscular e hepático, a presença de inflamação crônica, mudanças nas concentrações de hormônios sexuais e a redução da sinalização da insulina. Essas mudanças contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina, aumentando o risco de DM2 e obesidade (Lambrinoudaki *et al.*, 2022).

Além do hipoestrogenismo, fatores genéticos também podem modular o risco de desenvolvimento do DM2. O gene que codifica o fator de transcrição *TCF7L2* é o *locus* mais potente para o risco de DM2 e o primeiro *locus* a ser relatado de forma robusta por estudos de associação genômica ampla- GWAS (Bosque-Plata *et al.* 2021). Os mecanismos pelos quais esse gene exerce influência na DM2 ainda não são totalmente esclarecidos, mas essa associação tem sido constantemente relatada em múltiplas populações com diversas origens genéticas, representando uma das associações genéticas mais fortes descobertas em estudos de doenças complexas. Foi sugerido que variações no gene *TCF7L2* estão envolvidas em aproximadamente um quinto dos casos de DM2 (Bosque Plata *et al.*, 2021).

Além disso, o fator de transcrição *TCF7L2* exerce um papel fundamental no

desenvolvimento e no metabolismo do tecido adiposo, ao regular o tamanho e a função endócrina dos adipócitos, além do metabolismo da glicose. Sabe-se que o *TCF7L2* interfere na secreção de insulina estimulada pela glicose, através da ação da incretina GLP-1, e prejudica a conversão da pró-insulina em insulina. O excesso de tecido adiposo produz citocinas e outros fatores que aumentam a resistência periférica à insulina e resultam em inflamação sistêmica de baixo grau (Bosque-Plata *et al.*, 2021).

Variantes no gene *TCF7L2*, especificamente o polimorfismo de base única (SNP) rs7903146, modulam esse risco ao influenciar a adipogênese e a homeostase glicêmica. Portanto, o estudo da interação entre polimorfismos genéticos e indicadores antropométricos é fundamental para elucidar os mecanismos da obesidade e suas complicações em populações específicas (Galicia-Garcia, 2020).

Os SNPs associados à susceptibilidade ao DM2 e obesidade variam em termos de frequências alélicas entre diferentes populações⁰. A variante de risco mais provável de estar ligada com a probabilidade do desenvolvimento da DM2 no gene *TCF7L2* foi o SNP rs7903146 (Bosque-Plata *et al.*, 2021), no entanto ainda não foram realizados estudos avaliando o efeito deste polimorfismo nos índices glicêmicos, resistência à insulina e obesidade em mulheres no climatério, condição que também favorece o desenvolvimento do DM2 e da obesidade.

2) OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a associação do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* com os marcadores do metabolismo glicêmico e obesidade em mulheres no climatério.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população
- Descrever perfil glicêmico
- Analisar a frequência do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* em mulheres no climatério;
- Determinar a associação dos parâmetros glicêmicos, de insulina e hemoglobina glicada de mulheres climatéricas com o genótipo do *TCF7L2*;
- Avaliar a resistência e sensibilidade à insulina e avaliar a associação com o polimorfismo rs7903146 no gene *TCF7L2* sobre esses índices;
- Mensurar a circunferência do pescoço, quadril e o percentual de gordura corporal para compor o perfil de composição corporal da amostra;
- Analisar a associação do polimorfismo rs7903146 no gene *TCF7L2* com a obesidade.

3) REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CLIMATÉRIO E MENOPAUSA

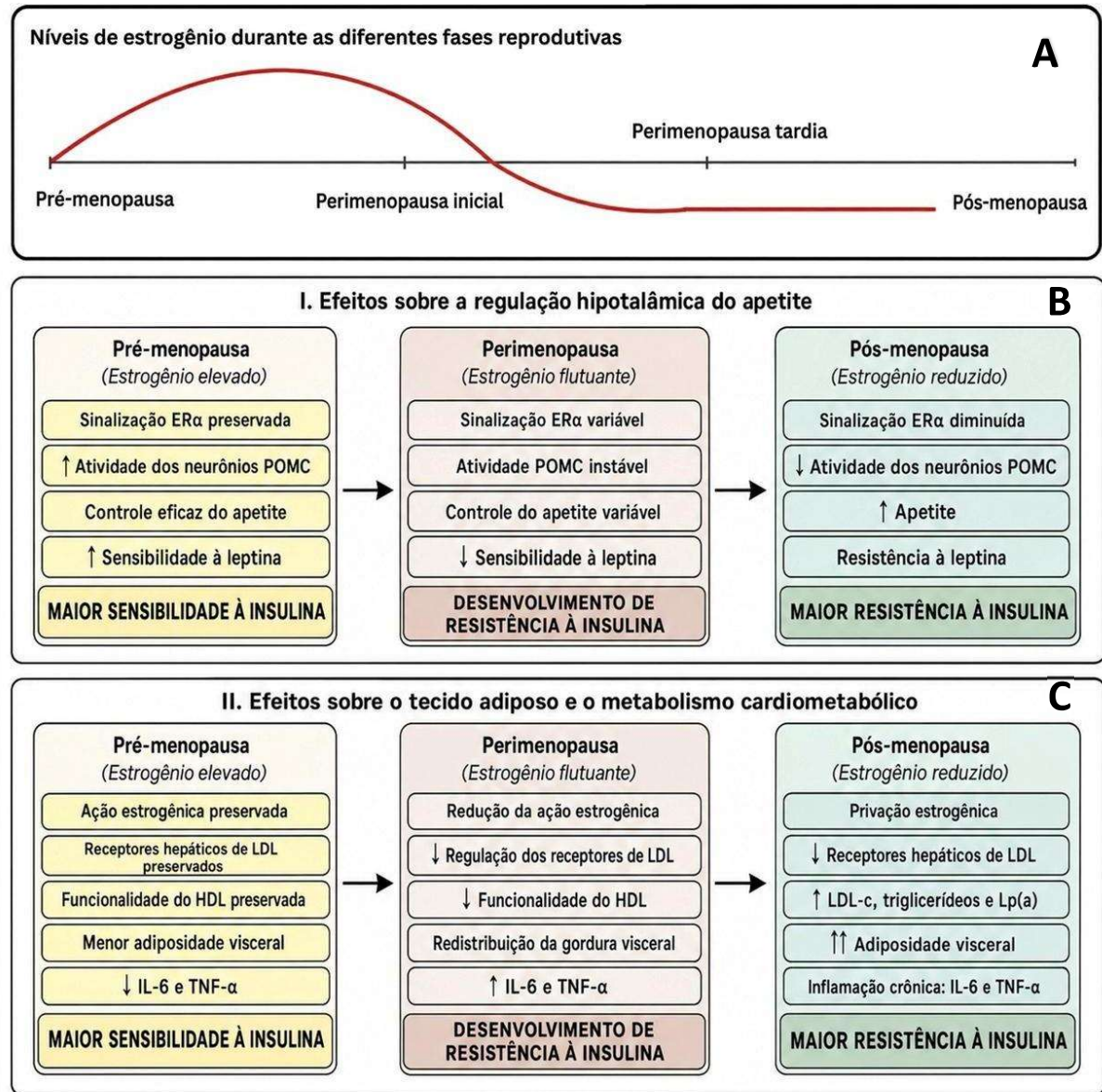
O climatério é a transição entre o período reprodutivo e a senescência ovariana, fase biológica marcada por alterações físicas, psicológicas e endócrinas, que ocorre por volta dos 40 aos 65 anos na vida da mulher. A menopausa é o ponto central dessa etapa, quando ocorre a falência ovariana, sendo diagnosticada retrospectivamente após 12 meses consecutivos de amenorreia (Patel; Patil; Kaur, 2025; WHO, 1996).

Fisiologicamente, o climatério é marcado por diversas transformações, decorrentes da falência folicular progressiva, caracterizada pela redução dos níveis de estradiol e aumento compensatório do hormônio folículo-estimulante (FSH). Na transição menopausal, há redução do estradiol, a forma predominante de estrogênio na pré-menopausa (Figura 1A). Após o esgotamento dos folículos, a secreção de inibina B diminui, resultando na perda da retroalimentação negativa sobre a hipófise e na elevação progressiva do FSH. O sistema STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) é a classificação padrão para o estadiamento dessa transição, dividindo-a em sete estágios que integram padrões menstruais e biomarcadores hormonais (Huang *et al.*, 2025).

O estrogênio é fundamental na homeostase metabólica, regulando neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) no hipotálamo para suprimir o apetite e potencializar a sinalização da leptina (Figura 1B) (Younglove *et al.*, 2026). Essa privação estrogênica que ocorre durante o climatério, altera o metabolismo lipídico ao reduzir a regulação positiva dos receptores hepáticos de LDL e a funcionalidade do HDL, aumentando os níveis de LDL-colesterol, triglicerídeos e lipoproteína (a). Além disso, a redução dos níveis de estrogênio provoca amplas repercussões metabólicas, aumentando consideravelmente o risco cardiometabólico. Nesse contexto, a resistência à insulina se torna um fator chave, intensificada pela inflamação crônica de baixo grau provocada pelo tecido adiposo visceral, que secreta citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α (Yousefzai *et al.*, 2025).

O perfil lipídico também se deteriora, com aumentos de LDL-colesterol e triglicerídeos, cuja elevação é cerca de 27% após a menopausa. Essas mudanças, juntamente com a diminuição da vasodilatação induzida pelo estrogênio através do óxido nítrico, intensificam a rigidez arterial e aumentam a probabilidade de hipertensão, resultando em um quadro comum de síndrome metabólica (Tokgozoglu; Kayıkcıoglu; Lennep, 2026; Yousefzai *et al.*, 2025).

Figura 1: Efeitos do nível de estrogênio no organismo em diferentes fases



Fonte: Patel; Patil; Kaur, 2025 (adaptada).

ER α : receptor de estrogênio alfa; POMC: pró-opiomelanocortina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; Lp(a): lipoproteína(a).

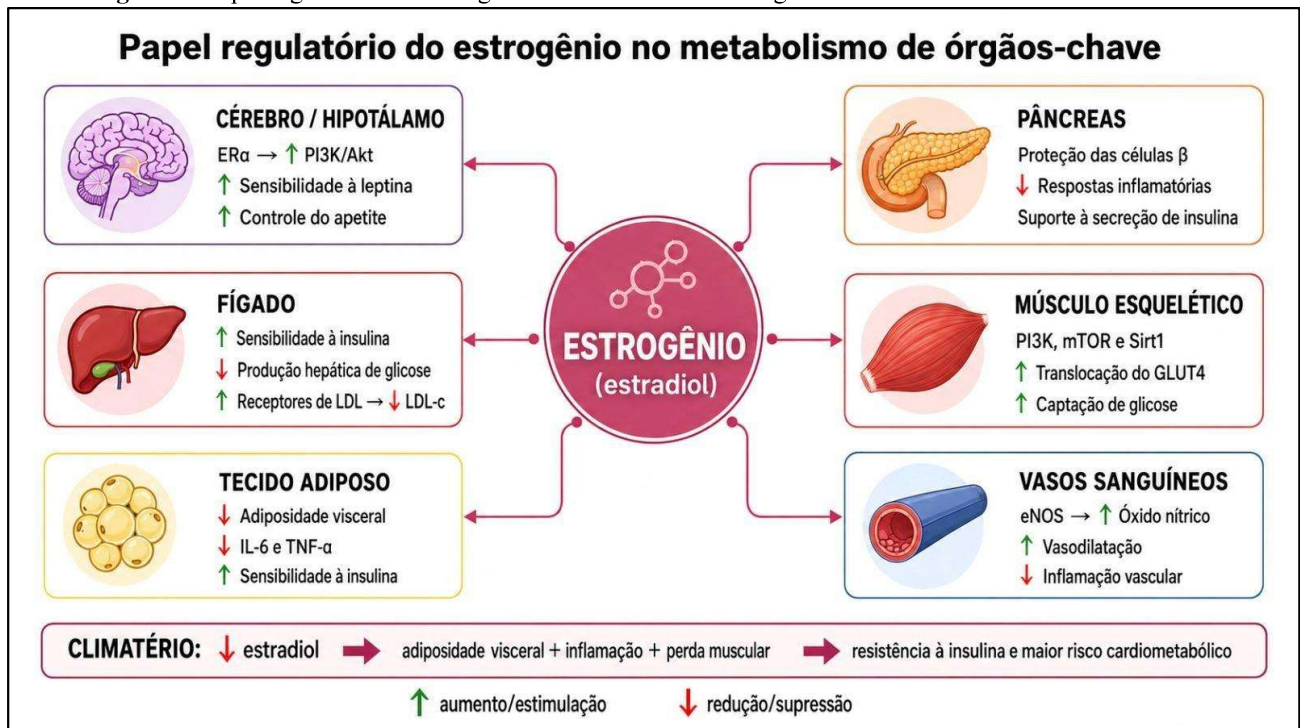
3.2 OBESIDADE EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), obesidade é o excesso de gordura corporal que pode causar prejuízos à saúde. É uma doença crônica que afeta, em diferentes proporções, pessoas de todas as idades e todos os grupos sociais em países ao redor do mundo. Epidemiologicamente, o ganho de peso afeta entre 60% a 70% das mulheres de meia-idade

durante a transição menopausal (Patel, Patil, Kaur, 2025). A classificação diagnóstica convencional da OMS utiliza o Índice de Massa Corporal (IMC), estabelecendo os pontos de corte de 25 a 29,9 kg/m² para sobrepeso e ≥ 30 kg/m² para obesidade. No entanto, para a população feminina climatérica, o IMC apresenta limitações, pois não consideram as mudanças na composição corporal (Huang *et al.*, 2025). Por esse motivo, indicadores complementares como a circunferência abdominal (>88 cm) e a relação cintura-quadril (RCQ) são marcadores mais sensíveis sobre obesidade e do risco metabólico nesta fase particular (Bride *et al.*, 2021).

Assim, durante a menopausa, o declínio dos níveis de estradiol promove transformações profundas na composição corporal feminina. O estudo SWAN mostra que no início da transição menopausal, a taxa de ganho de gordura corporal duplica, enquanto a massa magra diminui simultaneamente, podendo persistir por cerca de dois anos após a última menstruação (Younglove *et al.*, 2026). A deficiência estrogênica ocasiona a redistribuição do tecido adiposo do padrão ginoide (subcutâneo, gluteofemoral) para o padrão androide (central/abdominal) (Shashank *et al.*, 2026). Paralelamente, o declínio da massa muscular esquelética reduz a taxa metabólica basal, consolidando o fenótipo de obesidade sarcopênica (Younglove *et al.*, 2026).

Figura 2: Papel regulatório do estrogênio no metabolismo de órgãos chave



Fonte: Autoria própria, (2026).

ER α – Receptor de estrogênio alfa; PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinase; Akt – Proteína quinase B; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; LDL-c – Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; IL-6 – Interleucina 6; TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; GLUT4 – Transportador de glicose tipo 4; mTOR – Alvo mecânico da rapamicina em mamíferos; Sirt1 – Sirtuína 1; eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial; NO – Óxido nítrico.

O acúmulo de gordura visceral no climatério gera mudanças na distribuição de gordura corporal e no perfil de risco cardiometabólico da mulher. O tecido adiposo visceral atua como um órgão endócrino ativo, liberando ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Esse estado inflamatório crônico de baixa intensidade prejudica a integridade dos vasos sanguíneos e acelera tanto a aterosclerose quanto a rigidez arterial (Yousefzai *et al.*, 2025). O risco de obesidade abdominal é cerca de cinco vezes maior em mulheres na pós-menopausa, comparado às mulheres na pré-menopausa, aumentando significativamente a prevalência da síndrome metabólica nesse grupo (Younglove *et al.*, 2026).

O estrogênio promove vasodilatação por meio da ativação da síntese endotelial do óxido nítrico (eNOS), aumenta o HDL-colesterol, reduz o LDL-colesterol por regulação positiva dos receptores hepáticos de LDL, melhora a sensibilidade insulínica no fígado e no músculo esquelético, e exerce efeitos anti-inflamatórios por supressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. Com o declínio do estradiol no climatério, ocasiona na perda desses mecanismos cardioprotetores essenciais, como a promoção da vasodilatação via óxido nítrico e a regulação positiva dos receptores hepáticos de LDL. Esse cenário é agravado pela emergência de uma hiperandrogenemia relativa, onde o aumento da razão testosterona/estrogênio favorece a lipólise no tecido subcutâneo e o acúmulo preferencial de gordura visceral (Tokgozoglu; Kayıkcıoglu; Lennep, 2026).

A resistência à insulina no climatério é reforçada pela interação entre a adiposidade visceral e a perda da proteção hormonal. O estradiol realiza um papel regulatório essencial ao ativar vias de sinalização, como PI3K, mTOR e Sirt1, fundamentais para a sensibilidade à insulina e para os efeitos anorexígenos centrais via receptor ER α (Figuras 1C e 2) (Goulet *et al.*, 2026). A deficiência de estrogênio contribui para a resistência central à leptina, prejudicando o controle do apetite e do balanço energético. Além disso, a perda da sinalização insulínica no músculo esquelético e no fígado, somada à inflamação sistêmica gerada pelos adipócitos hipertrofiados, resultam em um ambiente de elevada vulnerabilidade para o desenvolvimento do DM2 (Cocchi *et al.*, 2025).

3.3 METABOLISMO DA GLICOSE

A homeostase glicêmica representa o conjunto de mecanismos fisiológicos que mantêm os níveis de glicose sanguínea adequados, assegurando o equilíbrio entre a oferta de glicose e

sua captação pelos tecidos periféricos, que garante o suprimento energético correto aos tecidos sem os efeitos de hiper ou hipoglicemia. Este equilíbrio é gerido principalmente pelo pâncreas, pelas células β que secretam insulina, o principal hormônio anabólico, enquanto as células α liberam glucagon em resposta à hipoglicemia. Caso haja algum defeito em qualquer etapa desse processo, resulta em um desequilíbrio metabólico que pode progredir para a DM2 (Garcia *et al.*, 2020).

A insulina exerce o papel central na homeostase glicêmica. Após uma refeição, a elevação da glicemia estimula a secreção da insulina pelas células beta pancreáticas via fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP (KATP), despolarização de membrana e influxo de cálcio, resultando na exocitose dos grânulos de insulina. Esse hormônio atua promovendo a captação de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo através da translocação do transportador GLUT4. O funcionamento desse sistema de sinalização depende de outros hormônios. Neste sentido, o estradiol amplifica a sinalização metabólica ao ativar as mesmas vias intracelulares que a insulina (PI3K, mTOR e Sirt1) (Figura 2). No cérebro, a co-estimulação pelo estradiol e insulina resulta em uma ativação da via PI3K/Akt mais potente do que a produzida por cada hormônio individualmente, o que caracteriza uma sinergia que favorece a manutenção da glicemia (Goulet *et al.*, 2026). O hipoestrogenismo climatérico desativa esses mecanismos, facilitando a redistribuição de gordura para o depósito visceral. Este tecido libera ácidos graxos livres e citocinas como TNF- α e IL-6, que interferem diretamente na sinalização insulínica, promovendo resistência à insulina sistêmica. Além disso, a perda de massa muscular esquelética (sarcopenia) nesse período, reduz a área de superfície disponível para a captação periférica de glicose. Com esse conjunto de fatores, há alto risco cardiometabólico e declínio da homeostase glicêmica nessa população (Tokgozolu; Kayıkcıoglu; Lennep, 2026). A resistência à insulina é uma condição fisiopatológica em que níveis normais de insulina provocam uma resposta biológica reduzida nos tecidos muscular, hepático e adiposo. O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) é o modelo mais utilizado em estudos epidemiológicos, fundamentado na relação matemática entre glicemia e insulina de jejum para estimar a resistência à insulina. Valores elevados de HOMA-IR ($>2,0$) estão associados à obesidade abdominal e à inflamação metabólica. Quando ocorre resistência à insulina, ocorre paradoxalmente aumento da produção de glicose pelo fígado e aumento da secreção de insulina, ambos contribuindo para ou agravando a hiperglicemia (Patel; Patil; Kaur, 2025).

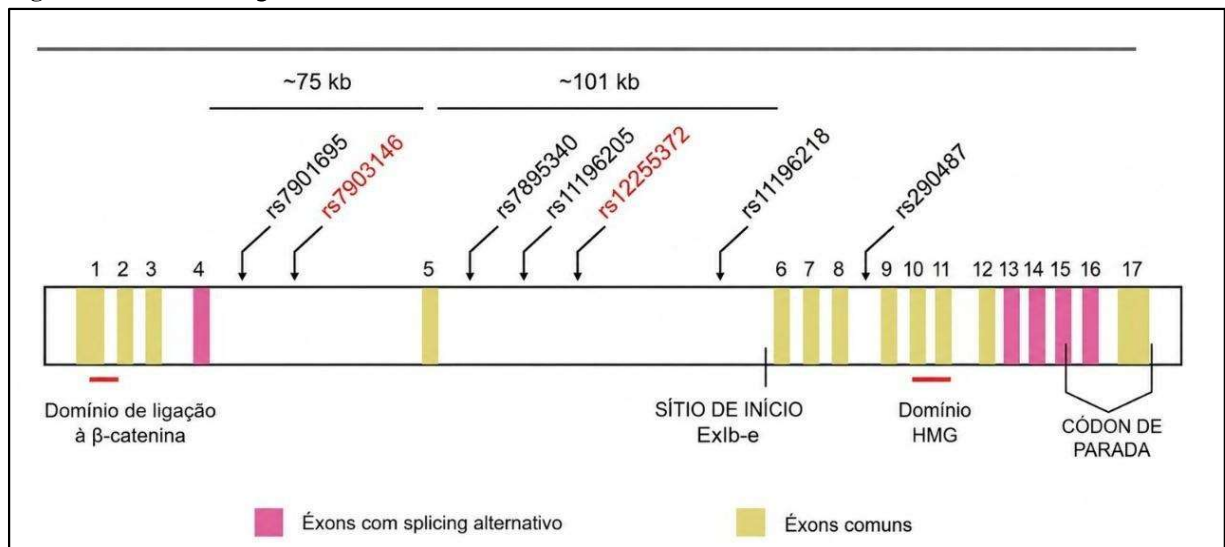
A hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada padrão para o monitoramento do controle glicêmico a longo prazo, refletindo a exposição média à glicose nos últimos três meses

e servindo como parâmetro definidor para o sucesso terapêutico. Dessa forma, evidências sugerem que a variante rs7903146 do gene *TCF7L2* modula a resposta a este marcador, portadores do genótipo CC tendem a apresentar reduções mais acentuadas nos níveis de HbA1c sob tratamento antidiabético oral quando comparados aos portadores do alelo T. Complementarmente, o índice TyG (Triglicerídeos e Glicose) tem emergido como um marcador substituto para a avaliação da resistência à insulina, sendo calculado a partir do logaritmo do produto entre a glicemia de jejum e os triglicerídeos. Com valores de referência recomendados entre 7,0 e 8,5, o TyG demonstra elevada relevância clínica no climatério, pois permite identificar alterações precoces na sensibilidade insulínica impulsionadas pela inflamação metabólica e pela redistribuição de gordura visceral, muitas vezes antes mesmo da elevação isolada da glicose plasmática (Ahmad *et al.*, 2025).

Em mulheres na pré-menopausa, o estrogênio contribui para a sobrevivência das células beta pancreáticas ao moderar respostas inflamatórias, um efeito que diminui durante a transição menopausal. Os efeitos protetores do estrogênio sobre a homeostase da glicose geram o aumento da sensibilidade hepática à insulina e o suporte à função pancreática (Figura 2) (Patel, Patil e Kaur, 2025). A resistência à insulina é uma condição patológica caracterizada pela capacidade prejudicada da insulina circulante de regular efetivamente a captação e utilização de glicose em tecidos sensíveis à insulina. Na presença de resistência à insulina, há aumento da produção hepática de glicose e redução da captação de glicose no músculo, fígado e tecido adiposo. Na fase premenopausal, os níveis fisiológicos de estrogênio exercem efeito protetor contra o diabetes ao aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de glicose no sangue (Goulet *et al.*, 2026).

3.4 GENE *TCF7L2* E SUA FUNÇÃO BIOLÓGICA

O gene humano *TCF7L2* codifica o fator de transcrição 7-like 2 (TCF7L2) e está localizado no cromossomo 10q25.3. Este gene possui 17 éxons que mostram o controle de expressão de processamento de RNA em vários tecidos. O gene possui sequências muito conservadas que se referem a áreas funcionais. O domínio de ligação à catenina corresponde ao éxon 1 e o domínio de ligação à caixa HMG corresponde aos éxons 10 e 11 (Figura 3) (Bosque-Plata *et al.*, 2021).

Figura 3: Estrutura do gene *TCF7L2*

Fonte: Bosque-Plata *et al.*, 2021.

HMG: Grupos de alta mobilidade

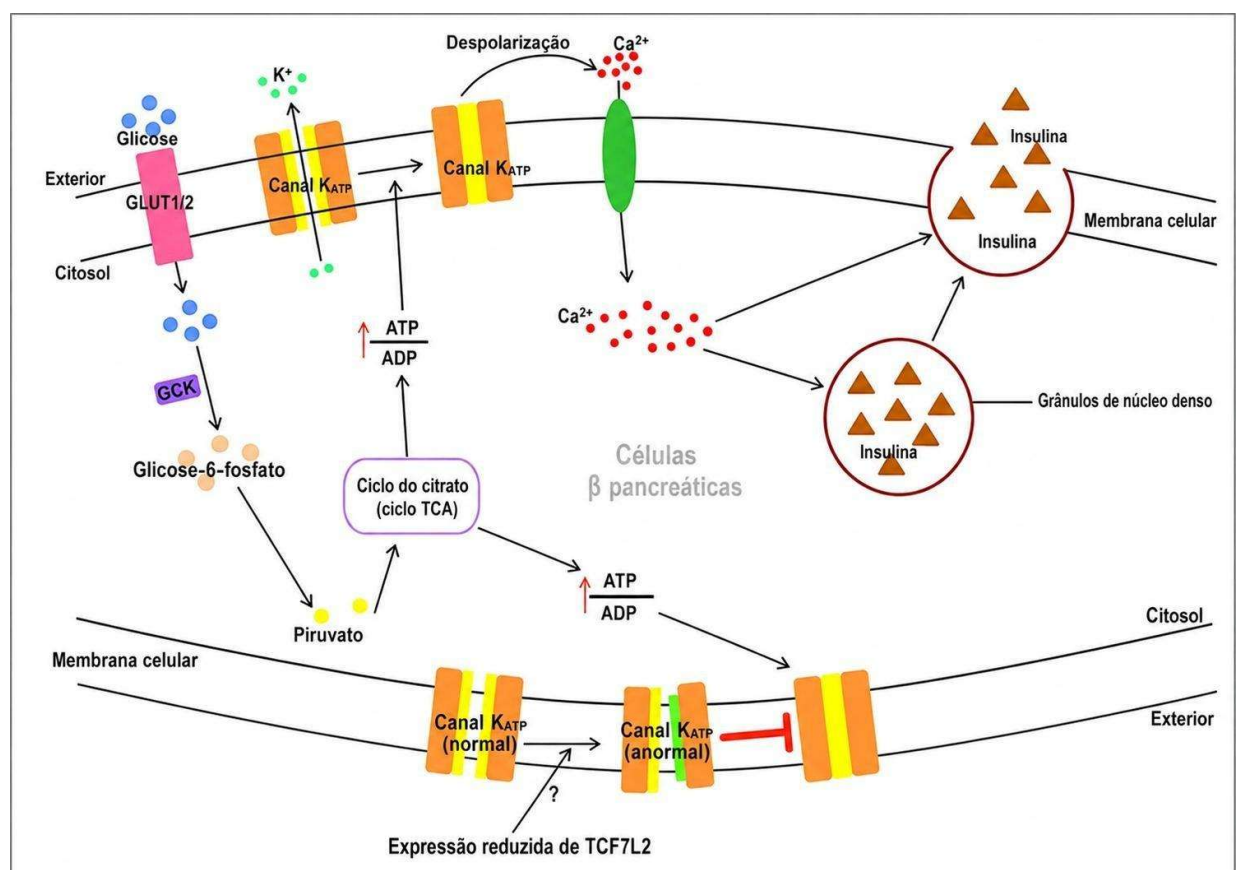
A via de sinalização Wnt/ β -catenina é um dos sistemas de comunicação intracelular mais conservados evolutivamente, com funções que vão do desenvolvimento embrionário à homeostase tecidual no organismo. Quando estabilizada, a β -catenina citoplasmática transloca-se para o núcleo, onde forma complexos transcripcionais com membros da família de fatores de transcrição T-cell factor (TCF), como o TCF7L2, para induzir a transcrição de genes-alvo específicos envolvidos no desenvolvimento das ilhotas pancreáticas e na adipogênese, por exemplo (Chen *et al.*, 2021). O TCF7L2 atua nessa via como fator de transcrição terminal, obrigatório da β -catenina, o TCF7L2 traduz o sinal Wnt em respostas específicas de expressão gênica. O TCF7L2 exerce papel fundamental na manutenção da homeostase glicêmica ao regular a expressão de genes envolvidos na síntese, maturação e secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Entre suas funções destacam-se a ativação do gene da insulina (INS) e de pró-proteína convertases responsáveis pela conversão da pró-insulina em insulina madura, além da manutenção da massa de células β por meio do estímulo à proliferação celular e da proteção contra apoptose induzida por estresse glicêmico (Barra *et al.*, 2012; Bride *et al.*, 2021). O TCF7L2 também participa da secreção de insulina estimulada pela glicose (GSIS), regulando proteínas essenciais desse processo, como a glucoquinase, responsável pelo reconhecimento da glicose intracelular, e os canais de potássio dependentes de ATP (KATP), cuja inativação promove a despolarização da membrana, abertura dos canais de cálcio e exocitose dos grânulos de insulina (Figura 4) (Chen *et al.*, 2021).

As variantes de risco do gene *TCF7L2* comprometem essa cascata de sinalização ao reduzir a expressão e a atividade de genes envolvidos na GSIS, prejudicando o fechamento

adequado dos canais KATP e, conseqüentemente, a entrada de Ca^{2+} necessária para a liberação de insulina (Figura 4). Além disso, o gene modula a ação do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), hormônio incretínico que potencializa a secreção de insulina por meio da via adenilato ciclase-AMPC. Através da secreção de insulina, variantes de risco diminuem indiretamente a expressão do receptor de GLP-1 (GLP-1R) e do precursor pró-glucagon, reduzindo a sensibilidade das células β aos estímulos incretínicos e a capacidade da insulina de suprimir a produção hepática de glicose, favorecendo o desenvolvimento do DM2 (Hosseinpour-Niazi et al., 2022).

No tecido adiposo, o TCF7L2 regula a adipogênese e a função endócrina dos adipócitos, influenciando a secreção de adipocitocinas que modulam a sensibilidade periférica à insulina. A perda de função do TCF7L2 nos adipócitos tem sido associada à hipertrofia celular e à inflamação tecidual, o que agrava a resistência insulínica (Zhang *et al.*, 2020).

Figura 4: Mecanismo de secreção de insulina nas células beta pancreáticas



Fonte: Chen *et al.*, 2021.

GLUT1/2: transportador de glicose 1 e 2; GCK: glicoquinase; TCA: ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs); ATP: trifosfato de adenosina; ADP: difosfato de adenosina; KATP: canal de potássio.

No fígado, o *TCF7L2* atua como um regulador da gliconeogênese hepática, por meio do controle transcricional de genes da via gliconeogênica, incluindo fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase (G6Pase). Estudos de silenciamento gênico em hepatócitos demonstraram que a redução da expressão de *TCF7L2* resulta em aumento da expressão de enzimas gliconeogênicas e consequente elevação da produção hepática de glicose (Bosque-Plata *et al.*, 2021). Younglove (2026) indicou que a deficiência estrogênica desregula genes envolvidos na beta-oxidação e compromete a utilização de ácidos graxos no fígado. A combinação de menor controle transcricional da gliconeogênese hepática, pode ser modificada por alterações no gene *TCF7L2*, com o comprometimento do metabolismo lipídico induzido pela hipoestrogenemia configura um substrato para resistência insulínica hepática de origem multifatorial (Younglove, 2026).

3.5 POLIMORFISMO rs7903146 DO GENE *TCF7L2*

O polimorfismo rs7903146 é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) caracterizado pela substituição de uma citosina (C) por uma timina (T) e está localizado no íntron 4 do gene *TCF7L2* (Figura 3). Este SNP é amplamente associado ao risco de DM2, como identificado por estudos de associação genômica ampla (GWAS) (Sen *et al.*, 2025). Por se tratar de uma variante intrônica, SNP rs7903146 não altera diretamente a sequência de aminoácidos da proteína *TCF7L2*. Seus efeitos funcionais são exercidos por mecanismos regulatórios nos níveis do *splicing* do pré-mRNA, da acessibilidade da cromatina e da atividade de elementos regulatórios em cis (*enhancers e silencers*) tecido-específicos (Ahmad *et al.*, 2025).

O alelo T modifica a afinidade das sequências por proteínas de *splicing*, resultando em padrão de isoformas distinto do alelo C, com impacto sobre a capacidade de ativação transcricional da via Wnt/ β -catenina em células beta pancreáticas. Outro mecanismo, envolve a regulação da acessibilidade da cromatina em regiões *enhancer* ativas especificamente nas ilhotas de Langerhans. O alelo T altera a geometria de ligação de fatores que comprometem a ativação dos genes-alvo regulados por este *enhancer*, entre eles o gene da insulina (*INS*) e genes relacionados ao processamento do proglucagon intestinal (*GCG*), precursor do GLP-1 (Ahmad *et al.*, 2025).

O polimorfismo rs7903146 está presente em vários fatores, como preditor de risco para DM2, como modulador de biomarcadores metabólicos, como modificador da resposta a intervenções terapêuticas e dietéticas, e como potencial alvo para estratégias de medicina de

precisão. O alelo T eleva o risco de DM2 em cerca de 1,4 a 1,5 vezes, enquanto homozigotos TT apresentam um risco até 2,4 vezes maior. O impacto clínico manifesta-se primariamente pela insuficiência secretória relativa: portadores do alelo T apresentam menor secreção de insulina estimulada por glicose, processamento deficiente da pró-insulina e resposta atenuada às incretinas (GLP-1) (Bride *et al.*, 2021). Sua aplicação na medicina de precisão é sustentada pela capacidade de modular a resposta a intervenções dietéticas e terapêuticas: portadores do genótipo TT apresentam concentrações de glicose reduzidas apenas sob alta adesão à dieta mediterrânea, além de exibirem melhoras preferenciais no índice HOMA-IR e nas concentrações de insulina (Hosseinpour-Niazi *et al.*, 2022).

A associação com biomarcadores lipídicos varia entre populações devido a complexas interações entre gene e ambiente, o rastreamento genético deste polimorfismo é recomendado para identificar subgrupos de maior vulnerabilidade, como as mulheres climatéricas, orientando estratégias preventivas personalizadas. Adicionalmente, a relevância clínica se manifesta na interação com o estado nutricional: enquanto o alelo T exerce impacto mais proeminente na falha secretória em indivíduos com baixo IMC, o alelo C tem sido associado ao risco de obesidade abdominal, fator que agrava a resistência insulínica e a deterioração metabólica durante a transição menopausal (Sen *et al.*, 2025).

Há uma relação complexa entre o polimorfismo rs7903146 e a obesidade, podendo ser caracterizada por um efeito inverso do risco de desenvolver DM2 e o ganho de peso. Enquanto o alelo T é associado para o risco de DM2, diversas evidências epidemiológicas o apontam como alelo protetor contra a obesidade, ligado a um IMC e percentual de gordura corporal total mais baixos. Estudos longitudinais, demonstram que portadores do genótipo TT apresentam menor variação de IMC ao longo de dez anos, sugerindo maior estabilidade em condições ambientais variadas. Por outro lado, o alelo C é associado a um maior risco de obesidade geral em diversas populações. Essa divergência é importante, pois chama a atenção para que portadores do alelo T, podem desenvolver DM2 mesmo sem ter sobrepeso, impulsionado por uma falha secretória pancreática (Bride *et al.*, 2021).

O efeito do polimorfismo é específico para a distribuição de gordura, pois o alelo C está relacionado à obesidade abdominal e ao aumento da circunferência da cintura. Na população brasileira, observou-se uma associação limítrofe entre o genótipo CC e o risco de obesidade, indicando que esse alelo pode promover o acúmulo de gordura no compartimento visceral. Esse padrão de distribuição de gordura é especialmente importante no contexto de mulheres climatéricas, nas quais a redução dos níveis de estradiol já causa uma mudança na deposição do tecido adiposo, passando do tipo ginoide para o androide (Bride *et al.*, 2021). Com isso, a

presença do alelo C pode interagir com as alterações hormonais da menopausa para exacerbar a adiposidade visceral (Tokgozolu; Kayıkcıoglu; Lenep, 2026).

As possíveis explicações biológicas que ligam o polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* à regulação da adiposidade, estão na sua função como efetor da via de sinalização Wnt canônica, a qual funciona como regulador negativo da adipogênese (Zhang *et al.*, 2020). Bosque-Plata *et al.* (2021) mostraram que a inativação da proteína TCF7L2 nos adipócitos promove a hipertrofia celular e a inflamação tecidual, favorecendo o acúmulo excessivo de gordura. De forma específica, o polimorfismo modula a ligação de fatores de transcrição como o GATA3, que controla a maturação adipocitária e se liga exclusivamente a regiões regulatórias do alelo C sob condições de restrição calórica, afetando a expansão do tecido adiposo (Bride *et al.*, 2021). Além disso, indivíduos com o genótipo CC expressam mais transcritos com éxons de *splicing* alternativo (13 e 13a) no tecido adiposo visceral, os quais estão relacionados com o IMC e o percentual de gordura corporal total. Em contrapartida, a proteção contra a obesidade, associada ao alelo T pode ser uma consequência da menor produção e secreção de insulina característica deste genótipo; como a insulina é um hormônio anabólico que estimula a captação de glicose nos adipócitos, sua redução limitaria o acúmulo lipídico (Bride *et al.*, 2021). No contexto das mulheres climatéricas, essas variações genéticas poderiam interagir com o declínio do estradiol, que já promove naturalmente a redistribuição do tecido adiposo para o padrão androide, potencializando o risco de obesidade visceral e resistência insulínica nesta fase de transição.

Assim, este trabalho se justifica pela necessidade de integrar o perfil genotípico ao contexto clínico, hormonal e de adiposidade visceral do climatério para fundamentar estratégias de medicina de precisão. Essa abordagem possui importância clínica, visto que o DM2 diminui a proteção cardiovascular típica dos anos reprodutivos, resultando em riscos maiores de infarto e mortalidade para as mulheres (Yousefzai *et al.*, 2025).

4) MÉTODOS

4.1. DEFINIÇÃO DA AMOSTRAGEM E COLETA DAS AMOSTRAS

Foram selecionadas 88 mulheres com idade entre 40 e 65 anos de idade do município de Ouro Preto, MG, entre os anos de 2024 e 2025, que já participavam de outra pesquisa intitulada “EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E PRÁTICA DE YOGA SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA NO CLIMATÉRIO E INVESTIGAÇÃO DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS”. Após serem convidadas e ao concordarem a participar do projeto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

Em seguida, as participantes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas para realização de coleta sanguínea (sangue total em EDTA para dosar HbA1C e genotipagem, e sem anticoagulante para obtenção do soro, para realizar dosagem de glicose, triglicérides e insulina). Além disso, um questionário para avaliação do perfil sociodemográfico e histórico de saúde foi aplicado (Anexo 2).

O processo de seleção amostral e demais procedimentos utilizados neste trabalho foram submetidos à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto (CEP/UFOP) e aprovado (CAAE: 69318023.7.0000.5150) (Anexo 3).

4.2 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM DO POLIMORFISMO RS7903146 DO GENE *TCF7L2*

A extração do DNA foi realizada com o Kit Bio Gene gDNA® (Bioclin), a partir de 200 µL de sangue total coletado em EDTA, seguindo as recomendações do fabricante. Em seguida, as amostras de DNA extraídas foram quantificadas por espectrofotometria no equipamento NanoDrop® (ThermoFisher).

O polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* foi avaliado por PCR em tempo real, utilizando o sistema Taqman® (ThermoFisher). As reações foram preparadas em volume final de 10,0 µL, contendo 5,0 µL de TaqMan™ Genotyping Master Mix (2×), 0,25 µL do ensaio específico (TaqMan™ SNP Genotyping Assay, 20×), 0,25 µL de tampão Tris-EDTA, 4,5µL de DNA genômico (≈10 ng/µL). As amplificações foram conduzidas no equipamento QuantStudio 3™ (Thermo Fisher Scientific), seguindo o seguinte programa térmico: ativação inicial a 95 °C por 10 minutos, seguida de 40 ciclos de desnaturação a 95 °C por 15 segundos

e anelamento/extensão a 60 °C por 1 minuto. A discriminação alélica foi realizada automaticamente pelo software QuantStudio™ Design & Analysis Software, que gera gráficos de dispersão baseados na fluorescência emitida pelas sondas marcadas com VIC/FAM, correspondentes aos alelos C e T, respectivamente.

4.3 DOSAGENS BIOQUÍMICAS

A dosagem de glicose e triglicerídeos foi realizada por método colorimétrico e a hemoglobina glicada foi dosada por método imunoturbidimétrico. Por outro lado, as concentrações de insulina foram determinadas pelo método de quimioluminescência.

Para avaliação da resistência à insulina, foram calculados os índices TyG e HOMA-IR. O índice TyG foi calculado a partir dos valores de triglicerídeos e glicose de jejum, conforme a fórmula: $TyG = \ln (TG \text{ (mg/dL)} \times \text{glicose (mg/dL)}) / 2$. Por outro lado, o HOMA-IR foi calculado utilizando-se as concentrações séricas de glicose e insulina: $(\text{insulina (uU/mL)} \times \text{glicose (mg/dL)}) / 405$.

As participantes com HOMA-IR abaixo de 1,0 foram consideradas sensíveis à insulina. Por outro lado, valores de HOMA-IR maior ou igual a 1,0 foram considerados com resistência à insulina. Para o índice TyG foi considerado como referência, valores entre 7,0 a 8,5.

O controle glicêmico das participantes que autorrelataram ter o diagnóstico de DM2 foi definido a partir da dosagem da hemoglobina glicada. Para as mulheres idosas (>60 anos), considerou-se um bom controle glicêmico quando o valor da hemoglobina glicada foi menor ou igual a 7,5%, enquanto para pacientes com idade menor que 60 anos, esse valor foi de até 7,0% (SOCIDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2025)

4.4 ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS

As medidas antropométricas peso, altura, porcentagem de gordura corporal (GC), circunferência de cintura (CC) e circunferência de pescoço (CP) foram obtidas de todas as participantes. O peso e GC foram obtidos na balança Tanita® - The Ultimate Scale Model 2204, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150kg. No momento da pesagem, a participante foi posicionada no centro da balança, descalça, ereta e de frente para a escala de medida. A estatura foi verificada usando um estadiômetro com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de dois metros. Para esta medida, a participante foi posicionada com os braços ao longo

do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo e com as regiões pélvica, escapular e occipital encostadas na haste do instrumento de medição. A CC e a CP foram obtidas utilizando fita métrica simples, medindo a circunferência da região da cintura e do pescoço de cada participante, respectivamente. Seguindo a recomendação da OMS, a medida da cintura foi realizada no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca. Nos casos em que a localização deste ponto estava dificultada, a medida foi realizada na cicatriz umbilical (ORLEY; KUYKEN, 1994).

O cálculo do IMC foi realizado a partir da altura e peso: $\text{peso (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$. Foi utilizado como referência os parâmetros da OMS: para adultos, o $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ é considerado excesso de peso, já o $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ é classificado como obesidade.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas na entrevista foram codificadas e, assim como as variáveis laboratoriais e antropométricas, foram duplamente digitadas no *software* EpiData (versão 3.2). Após a correção das divergências, os dados foram analisados utilizando o *software* IBM SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer).

A comparação das variáveis categóricas foi realizada pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Em relação às variáveis quantitativas, foi testada a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, foram calculadas médias e desvios padrões e empregados o teste ANOVA para comparação das médias entre os grupos. Para as variáveis que apresentaram distribuição não paramétrica, foram calculadas as medianas, primeiro e terceiro quartis e realizado o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre os grupos.

Estatística descritiva foi utilizada para avaliação das frequências genotípicas. Por outro lado, as frequências alélicas foram inferidas com o *software* Genepop (ROUSSET, 2008). O Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) das frequências genotípicas foi analisado pela Calculadora de HWE calculator (RODRIGUEZ; GAUNT; DAY, 2009).

Em todas as análises estatísticas, foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5) RESULTADOS

A amostragem deste trabalho foi constituída por 88 mulheres climatéricas, com idade média de $54 \pm 6,7$ anos, variando de 40 a 65. A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas, comportamentais e clínicas das participantes deste estudo, que foram registradas a partir da autodeclaração de cada pessoa. A maioria das participantes possuía ensino médio ($n=45$, 51,1%), renda mensal familiar de 3 a 5 salários mínimos ($n=32$, 38,6%), renda mensal pessoal de um salário mínimo ($n=36$, 40,9%), não era tabagista ($n=74$, 86,0%) e não fazia o uso de bebida alcoólica ($n=45$, 51,1%). Ainda, 65,5% ($n=57$) tinham companheiro e dois ou mais filhos ($n=54$, 61,5%). A maioria do grupo avaliado tinha hipertensão ($n=56$, 63,6%), diabetes ($n=51$, 58,0%) e não praticavam atividade física ($n=65$, 73,9%) e utilizavam exclusivamente o Sistema Público de Saúde (72,7%, $n=64$). Ademais, a maior parte não tinha histórico clínico de câncer ($n=83$, 95,4%) nem cardiopatias ($n=67$, 77,0%). Por outro lado, 72 participantes (81,8%) já haviam realizado alguma cirurgia e 46 (52,9%) relataram ter neuropatias (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas das participantes do estudo

Características	n (%)
Faixa etária (anos)	
40-44	8 (9,1)
45-49	15 (17,0)
50-54	19 (21,6)
55-60	27 (30,7)
61-65	19 (21,6)
Escolaridade	
Nenhuma	12 (13,6)
Ensino Fundamental	15 (17,0)
Ensino Médio	45 (51,1)
Ensino Superior	16 (18,2)
Renda mensal familiar (nº de salários mínimos)	
<1	0 (0,0)
1	9 (10,8)
1-2	31 (37,3)
3-5	32 (38,6)
>5	9 (10,8)
NR	2 (2,4)
Renda mensal da mulher (nº de salários mínimos)	
<1	13 (14,8)
1	36 (40,9)
1-2	26 (29,5)
3-5	5 (5,7)
>5	6 (6,8)
NR	2 (2,3)

Tabela 1 (continuação): Características sociodemográficas das participantes do estudo

Características	n (%)
Tabagista	
Não	74 (86,0)
Sim	12 (14,0)
Etilista	
Não	45 (51,1)
Sim	43 (48,9)
Estado civil	
Sem companheiro	30 (34,5)
Com companheiro	57 (65,5)
Número de filhos	
0	14 (15,9)
1	17 (19,3)
2	22 (25,0)
3	21 (23,9)
≥ 4	11 (12,6)
Sistema de Saúde	
Público	64 (72,7)
Particular	5 (5,7)
Ambos	19 (21,6)
Hipertensão	
Não	32 (36,4)
Sim	56 (63,6)
Diabetes	
Não	37 (42,0)
Sim	51 (58,0)
Atividade Física	
Não	65 (73,9)
Sim	23 (26,1)
Histórico clínico de Câncer	
Não	83 (95,4)
Sim	4 (4,6)
Histórico clínico de Cirurgia	
Não	16 (18,2)
Sim	72 (81,8)
Cardiopatias	
Não	67 (77,0)
Sim	20 (23,0)
Neuropatias	
Não	41 (47,1)
Sim	46 (52,9)

Faixa etária (n=88); Escolaridade (n=88); Renda mensal familiar (n=83); Renda mensal da mulher (n=86); Tabagismo (n=86); Etilismo (n=88); Estado civil (n=87); Número de filhos (n=85); Sistema de saúde (n=88); Hipertensão arterial (n=88); Diabetes mellitus tipo 2 (n=88); Atividade física (n=88); Câncer (n=87); Cirurgias (n=88); Cardiopatias (n=87); Neuropatias (n=87).

Esses valores correspondem à soma das categorias válidas de cada variável, desconsiderando os registros não informados (NR).

Para avaliação do controle glicêmico e resistência à insulina, foram avaliadas as concentrações sanguíneas de glicose, insulina, hemoglobina glicada e calculados os índices HOMA-IR e TyG (Tabela 2). A mediana da glicemia das participantes foi de 83,5 mg/dL, variando de 44 a 315 mg/dL. Por outro lado, as medianas de HbA1C (%) e insulina foram 5,6% e 7,6 uU/mL, respectivamente. O valor mediano do índice HOMA-IR foi de 1,7, e o valor médio do índice TyG foi de $8,7 \pm 0,8$. Considerando-se os valores médios ou medianos, todas as análises se encontravam no intervalo de referência considerado normal, com exceção do índice TyG, cuja média estava ligeiramente acima do valor de referência máximo de 8,5 (Tabela 2).

Tabela 2: Dosagens bioquímicas e índices relacionados a parâmetros glicêmicos

Parâmetro	Média	DP	Mínimo	Máximo
TyG	8,7	0,8	7,0	13,0
Parâmetro	Mediana	Q1-Q3	Mínimo	Máximo
Glicose (mg/dL)	83,5	68,5 – 109,5	44	315
HbA1C (%)	5,6	5,3 – 6,5	4,2	12,9
Insulina (microUI/mL)	7,6	5,1 – 11,3	1,6	22,4
HOMA-IR	1,7	1,1-3,2	0,3	7,5
Triglicerídeos (mg/dL)	129	100,2 – 169,5	41	2542

Valores de referência: Glicemia de jejum (mg/dL): 70 a 99; HbA1C (%): <5,7; Insulina (microUI/mL): 20 a 59 anos: 2,0 a 25,0; >60 anos: 6,0 a 35,0; TyG: 7,0 a 8,5; HOMA-IR: 1,0 a 2,0; Triglicerídeos (mg/dL): < 150. TyG: relação triglicerídeos/glicose. DP: Desvio padrão. Q1: Primeiro quartil. Q3: Terceiro quartil.

A Tabela 3 mostra parâmetros relacionados à obesidade, com a média do IMC $29,5 \pm 6,9$ kg/m², gordura corporal $38,4 \pm 8,0\%$, circunferência de cintura e de quadril $102,8 \pm 14,5$ cm e $108,7 \pm 14,6$ cm, respectivamente. Além dessas medidas, o valor mediano da relação cintura/quadril foi de 0,9, e da circunferência do pescoço foi de 37 cm. Considerando-se os dados de média e mediana, todos os parâmetros antropométricos estão alterados.

Tabela 3: Parâmetros antropométricos relacionados à obesidade

Parâmetro	Média	DP	Mínimo	Máximo
IMC (kg/m ²)	29,5	6,9	15,7	44,3
GC (%)	38,4	8,0	11	53
CC (cm)	102,8	14,5	77	148
CQ (cm)	108,7	14,6	47	148
Parâmetro	Mediana	Q1-Q3	Mínimo	Máximo
RCQ	0,9	0,9-1,0	0,7	2,6
CP (cm)	37,0	35-39	29	44

Valores de referência: IMC (kg/m²): 18,5 a 24,9; GC (%): <30; CC (cm): ≥ 80; RCQ:<0,85. IMC: Índice de massa corporal. GC: Gordura corporal. CC: Circunferência cintura. CQ: Circunferência de quadril. RCQ: Relação cintura/quadril. CP: Circunferência pescoço.

O polimorfismo genético rs7903146 foi avaliado em toda a amostragem. No entanto, não foi possível realizar a genotipagem de todas as amostras. Assim, dentre as 71 amostras genotipadas, observou-se 11,3% (n=8) de participantes com o genótipo CC, 29,6% (n=21) de indivíduos heterozigotos (CT) e 59,2% (n=42) participantes apresentaram o genótipo TT. Em relação à frequência alélica, 73,2% das participantes possuíam o alelo T (Tabela 4).

Desta forma, os resultados a seguir foram obtidos analisando-se os dados apenas das amostras genotipadas (n=71).

Tabela 4: Frequência genotípicas e alélicas do SNP rs7903146 do gene *TCF7L2*

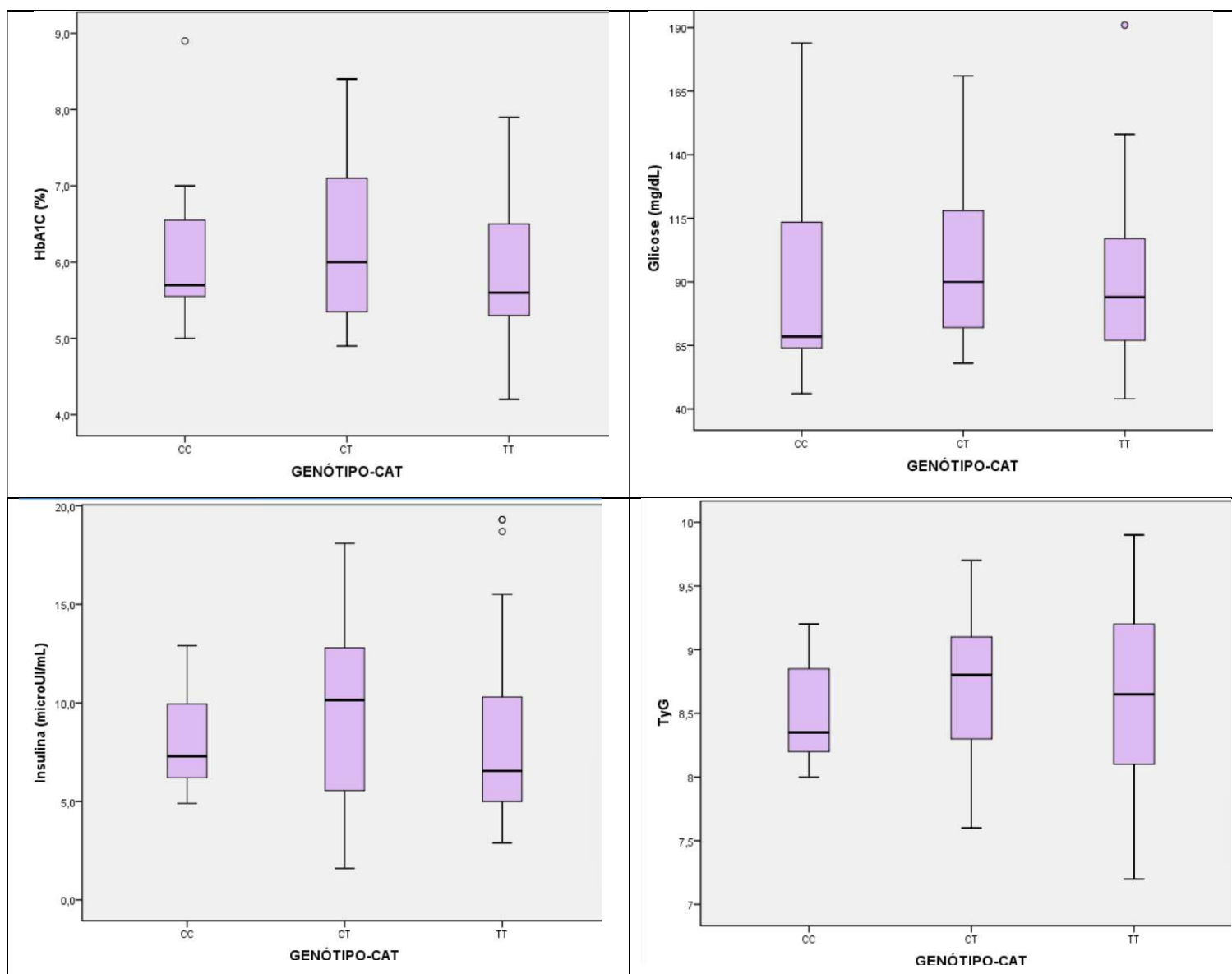
SNP rs7903146 no gene <i>TCF7L2</i>		n	%
Genótipos*	CC	8	11,3
	CT	21	29,5
	TT	42	59,2
Modelo recessivo	CC + CT	29	40,8
	TT	42	59,2
Modelo dominante	CC	8	11,3
	TT + CT	63	88,7
Alelo	C	37	26,8
	T	105	73,2

*Equilíbrio de Hardy-Weinberg: $X^2=3,836$, $p=0,502$.

Para avaliar a associação do SNP rs7903146 com o controle glicêmico e obesidade na amostragem, foi realizada a comparação das variáveis HOMA-IR, insulina, glicose, HbA1C e TyG (Figura 5) e IMC, GC, CC, CQ e CP, e RCQ (Figura 6), de acordo com os genótipos CC, CT e TT. No entanto, em todas as análises não houve diferenças significativas entre as variáveis e os genótipos de *TCF7L2* ($p > 0,05$).

As mesmas análises foram realizadas considerando os modelos dominante e recessivo e novamente não foram observadas diferenças significativas (dados não apresentados).

Figura 5: Boxplots de parâmetros relacionadas ao controle glicêmico



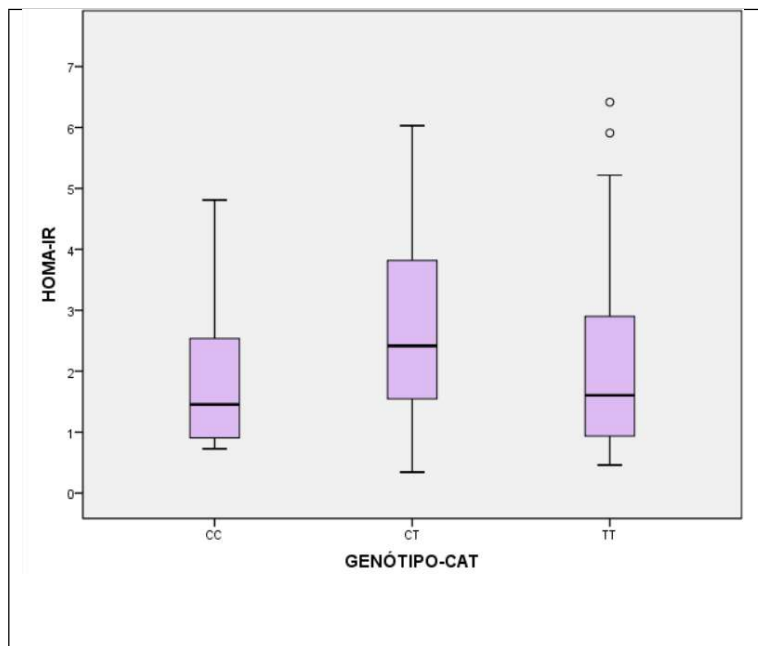
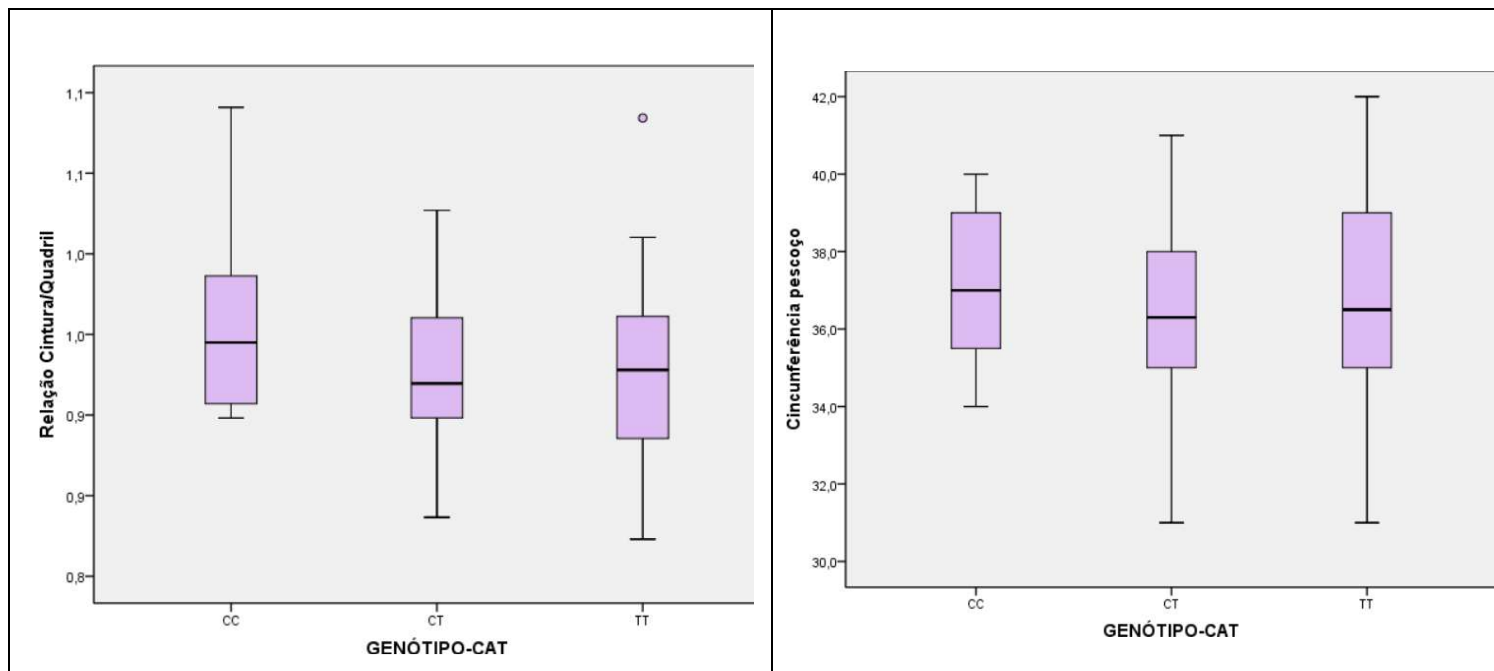
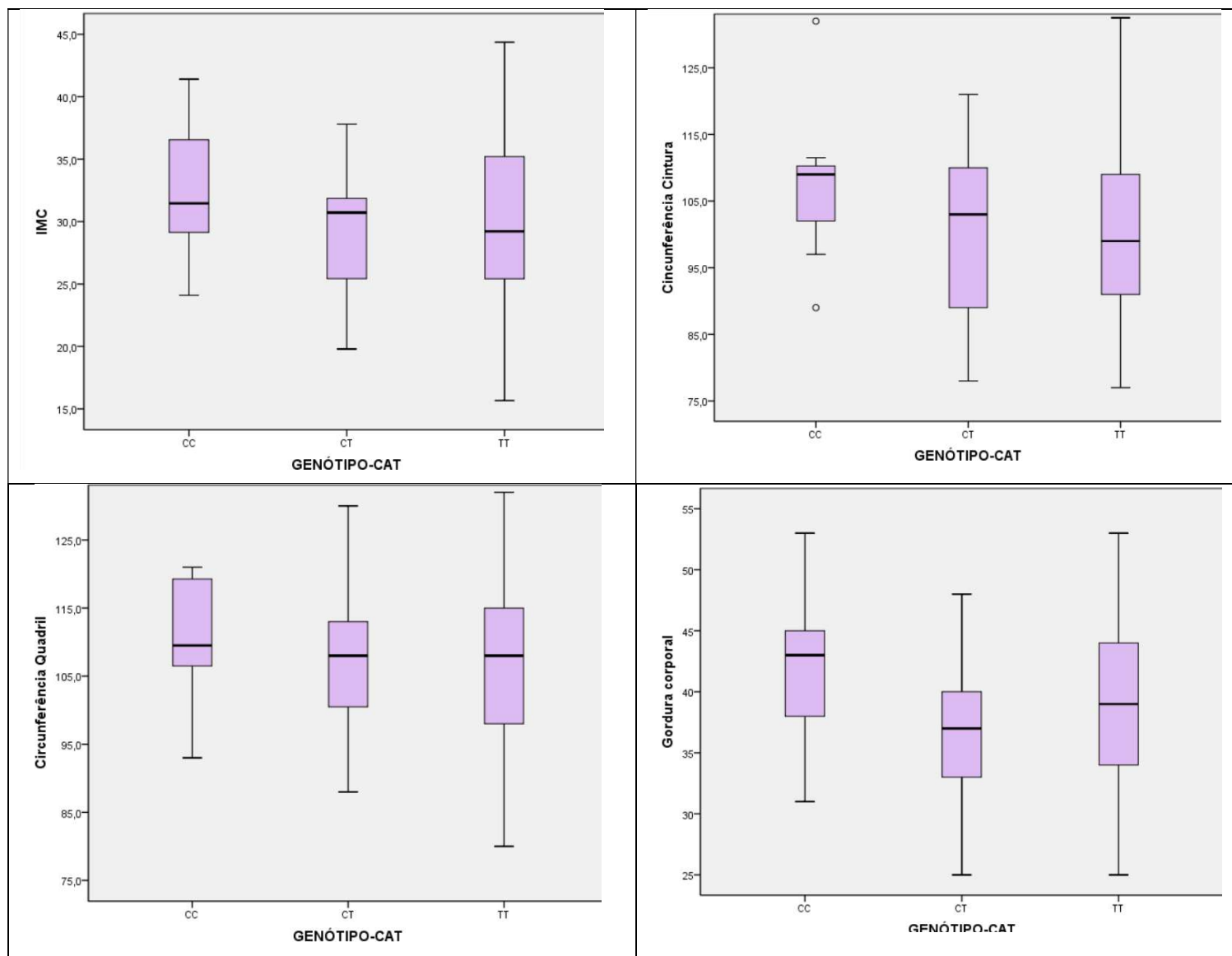


Figura 6: Boxplots de Parâmetros antropométricos relacionados à obesidade





A Tabela 5 mostra a distribuição dos genótipos do gene *TCF7L2* de acordo com o índice de resistência à insulina (HOMA-IR). Apesar de não ter sido observado diferença significativa, dentre as mulheres com genótipo TT, constatou-se maior frequência de mulheres sensíveis à insulina (73,3%, n=11) se comparado àqueles com o mesmo genótipo e com resistência ao hormônio (57,4%, n=31) .

Tabela 5: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* com HOMA-IR (n=69)

SNP rs7903146 no gene <i>TCF7L2</i>		Sensibilidade à insulina		p
		Sensível	Resistente	
Genótipo	CC	2 (13,3)	6 (11,1)	0,378
n (%)	CT	2 (13,3)	17 (31,5)	
	TT	11 (73,3)	31 (57,4)	
Modelo recessivo	CC + CT	4 (26,7)	23 (42,6)	0,264
n (%)	TT	11 (73,3)	31 (57,4)	
Modelo dominante	CC	2 (13,3)	6 (11,1)	0,812
n (%)	TT + CT	13 (86,7)	48 (88,9)	
Alelo	C	20,0	25,9	0,638
%	T	80,0	74,1	

Valor de referência: HOMA-IR: <1,0 sensível à insulina, >1,0 resistente à insulina.

Resultados similares foram obtidos utilizando-se a relação TyG para avaliação da sensibilidade à insulina (dados não apresentados).

As frequências genotípicas foram comparadas com a presença do DM2 e com o controle glicêmico entre os indivíduos diagnosticados com o DM2 (Tabela 6 e 7, respectivamente).

Novamente, frequências similares dos genótipos foram observadas entre mulheres apresentando ou não DM2 (p=0,841). O mesmo ocorreu considerando-se o modelo recessivo (p=0,939) e o dominante (p=0,576) (Tabela 6). Ao analisar os alelos separadamente, essa tendência se repete; dentre as portadoras do alelo T, as que possuíam ou não DM2, obteve-se uma distribuição equilibrada de 77,3% e 72,4%, respectivamente, e para o alelo C 22,7% e 27,6%.

Por outro lado, considerando-se o modelo recessivo e apenas as mulheres diabéticas, observou-se maior frequência de indivíduos TT com controle glicêmico (66,7%, n=20) se comparado ao grupo de mesmo genótipo e sem controle glicêmico (45,5%, n=5). No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,217) (Tabela 7). Do mesmo modo, dentre as mulheres com o alelo T, observou-se a distribuição de 81,3% com controle glicêmico contra 63,6% sem controle glicêmico. Por outro lado, considerando-se o alelo C, maior frequência de mulheres não possuía controle glicêmico (36,4%), se comparado com os 18,8% de diabéticas com controle glicêmico (p=0,233) (Tabela 7).

Tabela 6: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* com diabetes (n=71)

SNP rs7903146 no gene <i>TCF7L2</i>		Diabetes		p
		Não	Sim	
Genótipo	CC	4 (13,8)	4 (9,5)	0,841
n (%)	CT	8 (27,6)	13 (31,0)	
	TT	17 (58,6)	25 (59,5)	
Modelo recessivo	CC + CT	12 (41,4)	17 (40,5)	0,939
n (%)	TT	17 (58,6)	25 (59,5)	
Modelo dominante	CC	4 (13,8)	4 (9,5)	0,576
n (%)	TT + CT	25 (86,2)	38 (90,5)	
Alelo	C	27,6	22,7	0,637
%	T	72,4	77,3	

Tabela 7: Associação do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* com o controle glicêmico (n=41)

SNP rs7903146 no gene <i>TCF7L2</i>		Controle glicêmico		p
		Sim	Não	
Genótipo	CC	3 (10,0)	1 (9,1)	0,378
n (%)	CT	7 (23,3)	5 (45,5)	
	TT	20 (66,7)	5 (45,5)	
Modelo recessivo	CC + CT	10 (33,3)	6 (54,5)	0,217
n (%)	TT	20 (66,7)	5 (45,5)	
Modelo dominante	CC	3 (10,0)	1 (9,1)	0,931
n (%)	TT + CT	27 (90,0)	10 (90,9)	
Alelo	C	18,8	36,4	0,233
%	T	81,3	63,6	

6) DISCUSSÃO

A morbimortalidade associada à DM2 está ligada ao aumento da resistência à insulina e ao acúmulo de gordura visceral. Em virtude disso, há a contribuição para o surgimento de diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal e neuropatias, levando a uma redução significativa na qualidade de vida e a um aumento no risco de morte precoce. O climatério representa um período de risco na vida das mulheres, em que há um aumento substancial na prevalência de DM2, devido a alterações hormonais e metabólicas. O envelhecimento ovariano e a redução dos níveis de estrogênio durante este período, estão associados ao aumento da produção de ácidos graxos livres, inflamação crônica e alterações no metabolismo da glicose, favorecendo o desenvolvimento da resistência à insulina e o agravamento do controle glicêmico e obesidade (Lambrinoudaki *et al.*, 2022).

A genética também influencia na suscetibilidade à DM2. Entre os fatores genéticos mais avaliados, o rs7903146 é um dos SNPs mais estudados no gene *TCF7L2* que tem demonstrado grande associação com a resistência à insulina e a deficiência na secreção de insulina, o que predispõe ao desenvolvimento de DM2 e obesidade em diversas populações. Isto ocorre porque o fator de transcrição *TCF7L2* regula a expressão de genes críticos no metabolismo da glicose e lipídios, além de estar envolvido na regulação da adipogênese e na resposta à insulina (Bosque-Plata *et al.*, 2021).

Dessa forma, considerando-se que a resistência à insulina é a principal causa da DM2, o estudo do SNP rs7903146 em diferentes populações, incluindo mulheres no climatério, é importante para compreender as bases genéticas da doença nessa população (Bosque-Plata *et al.*, 2021). O índice mais utilizado é o modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR), juntamente com marcadores metabólicos para monitoramento, como a glicemia em jejum, painel lipídico e circunferência abdominal. Esses indicadores revelam alterações importantes antes do surgimento de um diagnóstico clínico de síndrome metabólica ou diabetes (Patel; Patil; Kaur, 2025).

Os resultados apresentados mostraram um contraste entre os parâmetros laboratoriais de controle glicêmico, em que os valores medianos apresentados pelo grupo se encontravam dentro dos intervalos de referência, enquanto os indicadores antropométricos estavam alterados. Estes resultados refletem fenômenos concomitantes e bem documentados no climatério. O declínio estrogênico promove redistribuição do tecido adiposo do padrão ginoide para o

androide, com acúmulo preferencial no compartimento visceral (Patel, Patil, Kaur, 2025). O tecido adiposo visceral, secreta citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α que comprometem progressivamente a sinalização da insulina antes dos índices glicêmicos ultrapassarem os limiares diagnósticos, enquanto a hipersecreção compensatória das células beta mantém a glicemia de jejum aparentemente preservada (Yousefzai *et al.*, 2025; Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Esse processo é agravado pelo alto índice de sedentarismo da amostra (73,9%), que reduz a captação periférica de glicose pelo transportador GLUT4 no músculo esquelético e favorece o acúmulo da adiposidade visceral sem elevar necessariamente a glicemia de jejum. Adicionalmente, a alta prevalência de DM2 diagnosticado (58,0%) e hipertensão (63,6%) implica uso frequente de fármacos hipoglicemiantes e anti-hipertensivos, que normalizam ativamente os índices glicêmicos sem reduzir proporcionalmente a adiposidade visceral (Lambrinoudaki *et al.*, 2022).

O alelo T é amplamente descrito como o principal fator de risco para DM2, sendo associado à disfunção das células beta pancreáticas e à redução da secreção de insulina, decorrente de comprometimento do conteúdo insulínico no pâncreas (Bride *et al.*, 2021). Estudos brasileiros corroboram essa relevância, apontando frequência considerável do alelo T, presente em 38% dos pacientes com DM2 (Assmann *et al.*, 2014). Em contrapartida, o alelo C do mesmo polimorfismo tem sido relacionado a desfechos distintos, especialmente na obesidade abdominal. Evidências funcionais sustentam esse efeito, indicando que o alelo C influencia a adipogênese por meio da modulação da via Wnt e da ligação de fatores de transcrição que regulam a maturação dos adipócitos, além de favorecer a expressão de isoformas alternativas do gene *TCF7L2* no tecido adiposo, associadas ao IMC e ao percentual de gordura corporal. Dessa forma, enquanto o alelo T exerce seu efeito principalmente pela falha secretória das células beta, o alelo C parece impactar indiretamente a resistência insulínica ao aumentar o risco de obesidade, um fator classicamente envolvido nesse processo (Bride *et al.*, 2021).

Nesse contexto, observou-se maior proporção de resistência à insulina no grupo dos genótipos CC+CT (42,6%, n=23), enquanto o genótipo TT predominou entre as mulheres sensíveis ao hormônio (73,3%, n=11). Embora esses achados não tenham alcançado significância estatística ($p=0,264$), eles sugerem que, nesse contexto específico de mulheres climatéricas, o alelo C pode contribuir para a resistência insulínica por mecanismos relacionados à adipogênese e obesidade, enquanto o genótipo TT pode agir como fator de proteção para essas comorbidades.

Portadoras do alelo T podem apresentar comprometimento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, por redução da expressão de genes envolvidos na exocitose de grânulos insulínicos e por resposta atenuada ao GLP-1, sem efeito direto sobre a sensibilidade periférica ao hormônio (Bride *et al.*, 2021; Cintra *et al.*, 2016). Em indivíduos com menor secreção de insulina, os tecidos periféricos podem, paradoxalmente, apresentar maior sensibilidade relativa ao hormônio, pois não desenvolvem o estado de hiperinsulinemia que precede e induz a resistência periférica (Cintra *et al.*, 2016). Assim, em uma amostra na qual a maioria das diabéticas recebia tratamento antidiabético que normaliza a glicemia independentemente do genótipo, o padrão observado (maior sensibilidade insulínica associada ao TT) pode representar um sinal funcional do polimorfismo que sobrevive ao mascaramento farmacológico.

A tendência do alelo C associar-se à resistência à insulina revela um mecanismo diferente. Dentre as mulheres resistentes à insulina, os genótipos CC e CT somaram 42,6% (n=23), frente a apenas 26,7% (n=4) entre as sensíveis. Nesse sentido, esses resultados sugerem que o alelo C favorece o risco de obesidade visceral e, por consequência, a resistência à insulina mediada pelo tecido adiposo, por mecanismos distintos dos do alelo T. Dados de Bride *et al.* (2021), um estudo brasileiro que investigou a associação do rs7903146 com obesidade, demonstraram que o genótipo CC se associava a maior risco de obesidade geral, enquanto o alelo T exercia efeito protetor contra esses desfechos. Em contrapartida, a menor secreção de insulina associada ao alelo T limitaria o estímulo lipogênico nos adipócitos, pois a insulina é o principal hormônio que favorece a captação de glicose e a síntese de triglicerídeos nessas células, explicando o efeito protetor do alelo T contra a obesidade e DM2 (Tokgozoglu; Kaykicioglu; Lennep, 2026). No contexto específico das mulheres climatéricas, esses mecanismos ganham relevância adicional, já que o declínio do estradiol promove naturalmente a redistribuição da gordura, de modo que a presença do alelo C pode potencializar esse processo, criando uma interação que agrava a adiposidade central e a resistência insulínica nessa fase de vida.

Ao se avaliar o controle glicêmico entre as participantes diabéticas, observou-se que o genótipo TT foi mais frequente no grupo com bom controle glicêmico (66,7%, contra 45,5% sem controle, $p=0,217$), enquanto os genótipos CC+CT foram representados entre as diabéticas sem controle glicêmico adequado (54,5%, comparado com 33,3% com controle glicêmico). Embora sem significância estatística ($p=0,217$), essa tendência é compatível com dados de Ferreira *et al.* (2018), que, em uma coorte de 162 diabéticos, demonstraram que portadoras do

alelo T apresentavam menor HOMA-IR, maior sensibilidade insulínica e menor resistência periférica à ação da insulina.

Os resultados apresentados são coerentes com os achados de Barros *et al.* (2014), que não encontraram associação significativa entre o rs7903146 e o DM2 em uma população miscigenada do Nordeste, atribuindo a ausência de efeito à heterogeneidade étnica e ao tamanho amostral reduzido, limitações que se aplicam igualmente a este estudo. O efeito fenotípico do rs7903146 é dependente do contexto, em populações com maior homogeneidade étnica e sem a sobreposição de fatores hormonais como o hipoestrogenismo, o impacto do alelo T sobre a secreção insulínica surge com maior clareza. Em populações clinicamente complexas, como mulheres climatéricas, o efeito genético pode ser modulado pelo conjunto de fatores metabólicos, hormonais e farmacológicos coexistentes.

Embora o gene *TCF7L2* seja o principal preditor hereditário para o DM2, há uma escassez de estudos farmacogenômicos que estratifiquem os resultados pelo status menopausal das mulheres. A principal lacuna na literatura atual está na ausência de estudos farmacogenômicos que investiguem especificamente o efeito do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* sobre desfechos glicêmicos em mulheres climatéricas. Embora revisões sistemáticas tenham analisado diversos estudos sobre a resposta a antidiabéticos orais (Ahmad *et al.*, 2025), nenhum deles considerou a idade e o contexto da mulher como variável modificadora de efeito, tratando o sexo feminino como uma categoria separada. Essa omissão se torna especialmente significativa, uma vez que o climatério é o período hormonal que mais favorece a interação gene-ambiente, dado que a hipoestrogenemia provoca profundas mudanças no metabolismo da glicose e na sensibilidade à insulina. Além disso, observa-se uma completa carência de dados em populações brasileiras, cuja miscigenação pode resultar em frequências alélicas e padrões de associação diferentes dos já observados em grupos europeus, africanos e asiáticos.

7) CONCLUSÃO

Embora o polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* não tenha apresentado associação estatisticamente significativa com a presença de DM2, com a resistência à insulina ou com os parâmetros antropométricos de obesidade na amostra de mulheres climatéricas estudada, observou-se uma tendência de maior frequência do genótipo TT entre as mulheres sensíveis à insulina e com melhor controle glicêmico, enquanto o modelo CC+CT estiveram mais representados entre aquelas com resistência insulínica e sem controle glicêmico adequado.

Do ponto de vista clínico, observou-se contraste entre a normalidade dos parâmetros laboratoriais e a alteração dos indicadores antropométricos, sugerindo que a mudança metabólica causada pelo hipoestrogenismo no climatério, e pelo sedentarismo promove o acúmulo de gordura visceral antes que as alterações glicêmicas sejam detectadas pelos exames. A tendência do genótipo CC em associar-se à resistência insulínica reforça o papel da influência hormonal do climatério, na modulação da influência genética sobre a adipogênese e a inflamação metabólica.

Assim, os resultados deste estudo não permitem confirmar associação entre o SNP rs7903146 e os desfechos glicêmicos e de obesidade avaliados, mas contribuem para a ampliação do conhecimento sobre o papel desse polimorfismo no metabolismo da insulina em mulheres climatéricas, reforçando a necessidade de estudos com maior tamanho amostral e que considerem o *status* menopausal como variável modificadora de efeito.

8) REFERÊNCIAS

AHMAD, F. *et al.* Genetic determinants of variable anti-diabetic therapy responses across diverse populations with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2025.

ASSMANN, T. S. *et al.* The TCF7L2 rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, n. 9, p. 918-925, 2014. DOI: 10.1590/0004-2730000003510.

BARRA, G. B. *et al.* Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the *Transcription Factor 7-like 2* (TCF7L2) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 56, n. 8, p. 479-484, 2012.

BOSQUE-PLATA, L.; GRAGNOLI, C. The broad pathogenetic role of TCF7L2 in human diseases beyond type 2 diabetes. *Journal of Cellular Physiology*, v. 237, n. 1, p. 307-323, 2022.

BOSQUE-PLATA, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, E.; ESPINOZA CAMACHO, M. A.; GRAGNOLI, C. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 70, p. 1220-1228, 2021. DOI: 10.2337/db20-0573.

BRIDE, L. *et al.* TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. *PeerJ*, v. 9, e11349, 2021. DOI: 10.7717/peerj.11349.

CHEN, J. *et al.* Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 476, p. 2217-2232, 2021.

CIRELLI, T. *et al.* Association of type 2 diabetes mellitus and periodontal disease susceptibility with genome-wide association-identified risk variants in a Southeastern Brazilian population. *Clinical Oral Investigations*, v. 25, n. 6, p. 3873-3892, 2021.

COCCHI, C. *et al.* Environmental and social determinants of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes: a life-course perspective. *Frontiers in Endocrinology*, 2025.

DUTRA, L. A. S. *et al.* Allele-specific PCR assay to genotype SNP rs7903146 in TCF7L2 gene for rapid screening of diabetes susceptibility. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 8, 2008. DOI: 10.1590/S0004-27302008000800026.

FERREIRA, M. C. *et al.* TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 10, n. 1, 2018.

FERREIRA, M. C. *et al.* Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 11, n. 1, 2019.

FRANCO, L. F. *et al.* Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and incident glucose intolerance in Japanese-Brazilians. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 44, n. 3, p. 240-244, 2011.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 17, 6275, 2020. DOI: 10.3390/ijms21176275.

GOULET, V. *et al.* Neuroendocrine crosstalk between sex and metabolic hormones: mechanisms and implications across the female reproductive spectrum. *Discover Endocrinology and Metabolism*, v. 2, n. 1, 2026.

HOSSEINPOUR-NIAZI, S. *et al.* Effect of TCF7L2 on the relationship between lifestyle factors and glycemic parameters: a systematic review. *Nutrition Journal*, 2022.

HUANG, H. W. *et al.* Management of obesity in menopausal women: implications for metabolic health and minimally invasive surgery. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 2025.

LAMBRINOUDAKI, I. *et al.* The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, p. 608-622, 2022. DOI: 10.1038/s41574-022-00708-0.

LING, C. Epigenetic regulation of insulin action and secretion: role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, v. 288, n. 2, p. 158-167, 2020.

ORLEY, J.; KUYKEN, W. *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Paris: Springer, 1994.

PATEL, P.; PATIL, S.; KAUR, N. Estrogen and metabolism: navigating hormonal transitions from perimenopause to postmenopause. *Journal of Mid-Life Health*, 2025.

RODRIGUEZ, S.; GAUNT, T. R.; DAY, I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *American Journal of Epidemiology*, v. 169, n. 4, p. 505-514, 2009.

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

SEN, P. *et al.* Association of the TCF7L2 rs7903146 variant with type 2 diabetes mellitus and related biomarkers: a systematic review. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 2025.

SHASHANK, C. G.; MANDALI, R.; WANKHADE, U. D. Hormones, heat, and health: a comprehensive review of sex-based differences in brown and beige fat biology. *Biology of Sex Differences*, 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – edição 2025. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025. DOI: 10.29327/5660187.

SOUZA, L. A. C. Efeito da prática de yoga sobre sintomas, variáveis antropométricas, laboratoriais e clínicas de mulheres no climatério. 2022. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

TOKGÖZOĞLU, L.; KAYIKCIOĞLU, M.; ROETERS VAN LENNEP, J. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and their management. *Atherosclerosis*, p. 120641, 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO Scientific Group*. Geneva: World Health Organization, 1996. (WHO Technical Report Series, n. 866).

YOUNGLOVE, C. Clinical review: menopause hormone therapy in weight management. *Obesity Pillars*, 2026.

YOUSEFZAI, S. *et al.* Cardiovascular health during menopause transition: the role of traditional and nontraditional risk factors. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, v. 21, n. 4, p. 121-128, 2025.

ZHANG, Z.; XU, L.; XU, X. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders. *Obesity Reviews*, v. 22, n. 5, 2021.

9) ANEXOS

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidada a participar do projeto “EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E PRÁTICA DE YOGA SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA NO CLIMATÉRIO E INVESTIGAÇÃO DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS”, que oferecerá aulas de Yoga gratuitas, a mulheres residentes no município de Ouro Preto, que tenham entre 40 e 65 anos e que sejam portadoras de síndrome metabólica. Neste estudo, queremos avaliar os efeitos da prática regular de Yoga na saúde das mulheres com síndrome metabólica que estão no período do climatério/menopausa. Além disso, buscamos estudar os mecanismos pelos quais esta prática leva aos benefícios comumente observados. Para isto, vamos analisar seu consumo de alimentos, sintomas, peso, distribuição da gordura corporal, pressão arterial e exames de sangue antes e após doze e vinte e quatro semanas de práticas de Yoga.

Para participar, antes de iniciar as aulas de Yoga, você será entrevistada e, posteriormente será agendada coleta de sangue para exames laboratoriais e moleculares. Os resultados laboratoriais serão entregues para você em uma reunião a ser agendada nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), quando as suas dúvidas serão esclarecidas. Caso seus resultados apresentarem alterações significativas, você será encaminhada para uma consulta o médico da UBS.

A entrevista será realizada por profissional ou acadêmico treinado. As perguntas da entrevista se referem aos seus dados pessoais (idade, data de nascimento, endereço, telefone, doenças, medicamentos, hábitos de vida, etc), histórico familiar de doenças, sintomas relacionados à fase de climatério/menopausa, qualidade de vida e alimentos que você consome normalmente. Tudo que você responder será estritamente confidencial, as informações coletadas das participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal. Além disso, será medida sua pressão arterial, peso, altura, gordura corporal, circunferência de cintura e de quadril. Também será coletada uma amostra de 10,0 mL de sangue de seu braço, após jejum de 8 horas, destinada a dosagem de glicose, colesterol total, HDLc, LDLc, triglicerídeos, ácido úrico, interleucina-6 e hormônios (FSH, estradiol e insulina). Por fim, usando a amostra de sangue coletada, também serão quantificados e identificados RNAs não codificantes (microRNAs, RNAs circulares e de cadeia longa), a fim de verificar as mudanças em seus níveis com as práticas de Yoga. Além disso, para entender os fatores genéticos que podem

influenciar no controle glicêmico, avaliaremos alterações em genes relacionados à síntese e resistência à insulina.

Após iniciar as aulas de Yoga, você será acompanhada por um período de seis meses. Assim, após doze e vinte e quatro semanas, você será novamente entrevistada e realizará medidas antropométricas e da pressão arterial e exames laboratoriais, da mesma forma que antes do início das aulas.

Todas as atividades serão agendadas pelo projeto e serão gratuitas.

A sua participação nesse projeto é voluntária. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar a entrevista ou a responder perguntas específicas. Também poderá retirar seu consentimento e/ou desistir das aulas de Yoga se desejar. Se desistir de alguma etapa ou da participação no projeto, você não será prejudicada no atendimento pela equipe de saúde do município e receberá o retorno de todas as atividades que participou.

O benefício de sua participação neste projeto será a possibilidade de realizar gratuitamente uma atividade física com acompanhamento, podendo verificar os efeitos desta prática na sua saúde e discutir com profissionais sobre este efeito. Além disto, participando deste estudo, você estará contribuindo com o entendimento dos efeitos do Yoga sobre a saúde das mulheres no climatério/menopausa, o que poderá beneficiar a você e outras mulheres nesta fase da vida.

Nas aulas de Yoga, apesar de contar com a orientação e atenção de instrutora com certificado de formação, você terá os riscos comuns a todas as pessoas que resolvem praticar esta atividade. Além disso, você está sujeita aos riscos de coletas de sangue e demais procedimentos de avaliação de saúde utilizados neste projeto.

Os dados/resultados gerados neste projeto de pesquisa serão armazenados em um computador na sala da professora Renata Guerra de Sá Cota, coordenadora deste estudo, no Instituto de Ciências Biológicas da UFOP, localizada no campus da Universidade Federal de Ouro Preto, Bauxita, Ouro Preto, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após a sua análise.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida com a coordenadora do projeto, professora Renata Guerra de Sá Cota, de segunda a sexta-feira, de 8:00h às 11:00h e de 13:00h às 17:00h horas, no Departamento de Ciências Biológicas da UFOP, no campus universitário ou com a farmacêutica e pós-doutoranda, responsável pela coleta dos dados, Laura Alves Cota e Souza, pelo telefone (31) 98860-3052. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética

em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, ICEB II, sala 29, pelos telefones (31) 3559-1368 ou pelo e-mail propp@ufop.br

PROTOCOLO DE ACEITE

Fui informada dos objetivos do projeto “EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS E PRÁTICA DE YOGA SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA NO CLIMATÉRIO E INVESTIGAÇÃO DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS” de maneira clara e detalhada. Esclareci minhas dúvidas e sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com a professora Renata Guerra de Sá Cota, com a farmacêutica e pós-doutoranda Laura Alves Cota e Souza (responsável pela coleta dos dados), pelo telefone (31) 98860-3052 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFOP, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário – Morro do Cruzeiro - Tel.: (31) 3559-1368 - e-mail: cep@propp.ufop.br.

Eu, _____ declaro que, após convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, aceito participar da pesquisa.

Ouro Preto, _____ de _____ de 202____

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Documento de identidade

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

Anexo 2: Ficha Clínica de Climatério

FICHA CLÍNICA DE CLIMATÉRIO

Identificação: QV _____ Data: ____/____/____ PSF/UBS: _____
 Nome: _____ Profissão: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ UF: _____ Telefone: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ () 40-44 () 45-49 () 50-54 () 55-60 () 61-65
 Escolaridade () Nenhuma () 1º Grau () 2º Grau () Superior
 Estado Civil () Sem companheiro () Com companheiro
 Número de filhos: _____

Sistema de Saúde: () Público () Particular () Ambos
 Renda da mulher: () <1 salário () 1 salário () 1-2 salários () 3-5 salários () >5 salários () NR
 Renda Familiar: () <1 salário () 1 salário () 1-2 salários () 3-5 salários () >5 salários () NR

Antecedentes Pessoais

Hipertensão () N () S	Hepatopatia () N () S	Tabagismo () N () S
Diabetes () N () S	Gastrite/Colecist () N () S	Frequência? _____ x/sem
Osteoporose () N () S	Trombose () N () S	Quantidade? _____ /dia
Tireoidopatia () N () S	Etilismo () N () S	Atividade física reg () N () S
Nefropatia () N () S	Frequência? _____ x/sem	Qual? _____
		Frequência? _____ x/sem

Câncer () N () S Qual? _____
Cirurgia () N () S Qual? _____
Cárdio-cerebrovascular () N () S Qual? _____
Neuro-psiquiátrico () N () S Qual? _____
Internação (últ. ano) () N () S Por quê? _____
Medicamentos () N () S Qual? _____

Você fez uso de algum pré ou pró-biótico nos últimos sete dias? () N () S Qual? _____

Antecedentes Familiares (pai, mãe e/ou irmãos)

Câncer de mama () N () S	Câncer ovário () N () S	Osteoporose () N () S
Câncer colo do útero () N () S	Câncer de cólon () N () S	Cárdio-cerebrovascular () N () S

Outros? _____

Antecedentes Tocoginecológicos

Idade da Menarca: _____ Ciclos regulares () N () S DUM ____/____ (mês/ano)
 Atividade Sexual () N () S Idade da menopausa: _____ Tempo de Menopausa: _____

Tipo de Menopausa

Natural () N () S	Cirúrgica () N () S	Quimioterápica () N () S
Radioterápica () N () S	Histectomia () N () S	Ooforectomia () N () S

Uso prévio de hormônios

Pílula () N () S Qual? _____ Tempo de uso: _____
 TH () N () S Qual? _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____

Você faz (ou já fez) uso de algum tipo de chá ou outro tratamento/alimento para diminuir os sintomas da menopausa?
 () N () S () NR

Qual(is)? _____

Anexo 3: Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto (CEP/UFOP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO - UFOP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito de uso de probióticos e prática de yoga sobre a síndrome metabólica no climatério e investigação de mecanismos epigenéticos associados

Pesquisador: LAURA ALVES COTA E SOUZA

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 71293422.4.0000.5150

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ouro Preto

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 8.069.507

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos „Apresentação do Projeto“, „Objetivos da Pesquisa“ e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2274456_E1.pdf, de 12/11/2025) e/ou Projeto Detalhado (xxxProjeto_detalhado_CEP_limpo.pdf, de 11/03/2025): RESUMO, APRESENTAÇÃO, OBJETIVOS, MÉTODOS.

Introdução:

A síndrome metabólica (SM) representa um agrupamento de fatores de risco para doenças metabólicas, incluindo obesidade central, resistência à insulina, hipertensão arterial e dislipidemias (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET et al., 2009; WANG; LEE; LIU; PORTINCASA et al., 2020). Os componentes individuais da SM já implicam em maior risco de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2. No entanto, quando considerada como entidade completa, a SM produz um risco ainda maior do que seus os componentes individuais. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), indivíduos portadores de SM apresentam um risco cinco vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2 e três vezes maior de acidente vascular cerebral em relação às pessoas sem o diagnóstico da síndrome (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; KAHN; BUSE; FERRANNINI; STERN et al., 2005).

Endereço: Campus Universitário Morro do Cruzeiro, Rua Cinco, s/n, prédio do Centro de Convergência, andar Térreo,
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.402-163
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO - UFOP



Continuação do Parecer: 8.069.507

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2274456_E1.pdf	12/11/2025 10:04:04		Aceito
Outros	Carta_resposta3_assinado.pdf	12/11/2025 10:03:26	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Novo.pdf	12/11/2025 10:03:06	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Outros	Carta_resposta2.pdf	29/07/2025 16:40:39	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Outros	Emenda_modificada.pdf	19/05/2025 15:26:13	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	xxxProjeto_detalhado_CEP_limpo.pdf	11/03/2025 13:28:46	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Outros	EmendaLaura_assinado.pdf	11/03/2025 13:28:05	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Cronograma	CronogramaEmendaLaura_assinado.pdf	11/03/2025 13:27:32	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Outros	DeclaracaoEmendaLaura_assinado.pdf	11/03/2025 13:27:19	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Orçamento	OrcamentoEmendaLaura_assinado.pdf	11/03/2025 13:27:05	Nayara Nascimento Toledo Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_CEP_limpo.pdf	26/09/2023 16:30:11	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SM_marcacoes.pdf	26/09/2023 16:25:32	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SM_limpo.pdf	26/09/2023 16:25:23	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_inicial_marcacoes.pdf	26/09/2023 16:25:15	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito

Endereço: Campus Universitário Morro do Cruzeiro, Rua Cinco, s/n, prédio do Centro de Convergência, andar Térreo,
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.402-163
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO - UFOP**



Continuação do Parecer: 8.069.507

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_inicial_limpo.pdf	26/09/2023 16:25:08	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.pdf	22/08/2023 20:00:17	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	Alimentacao_nutricao.pdf	17/10/2022 10:32:30	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	17/10/2022 10:26:42	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Declaração de concordância	Anuencia_SMS_OP.pdf	14/10/2022 14:18:49	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	FCC.pdf	14/10/2022 14:16:57	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	CUME.pdf	14/10/2022 14:16:07	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	Kupperman.pdf	14/10/2022 14:14:45	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito
Outros	MRS.pdf	14/10/2022 14:14:02	LAURA ALVES COTA E SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

OURO PRETO, 17 de Dezembro de 2025

Assinado por:
Natália Caldeira de Carvalho
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Universitário Morro do Cruzeiro, Rua Cinco, s/n, prédio do Centro de Convergência, andar Térreo,
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.402-163
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br