

## Sistema Renina-Angiotensina: é Possível Identificar Genes de Suscetibilidade à Hipertensão?

*Renin-Angiotensin System: is it Possible to Identify Hypertension Susceptibility Genes?*

Sandro Gonçalves de Lima, Ana Hatagima, Norma Lucena Cavalcanti L. da Silva

Instituto Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães e Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira – Rio de Janeiro, RJ - Recife, PE - Brasil

No Brasil, estima-se que 15% a 20% da população adulta urbana sejam acometidos por hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>1,2</sup>. Em que pese a inexistência de um estudo de base populacional com representatividade nacional para HAS, indicadores de morbidade e mortalidade por doença cerebrovascular podem mostrar, claramente, a relevância da HAS para a saúde pública brasileira, uma vez que representa um fator de risco com expressiva força de determinação para doenças cardiovasculares<sup>3</sup>. Em 2004, a doença cerebrovascular foi responsável por 90.930 mortes, sendo a principal causa de mortalidade no Brasil<sup>4</sup>.

Vários fatores de risco já foram identificados para o desenvolvimento da HAS, entre eles: obesidade, resistência a insulina, consumo aumentado de álcool e sal, idade, sedentarismo e estresse. O conhecimento da epidemiologia desses fatores de risco é fundamental para a compreensão do impacto de cada um deles como determinante da HAS. Em estudo de revisão, recentemente publicado, avaliou-se a prevalência dos fatores de risco mais comuns para a HAS no Brasil a partir de estudos populacionais realizados no período de 1996 a 2005 (tab. 1)<sup>5</sup>. Verifica-se ampla faixa de variação na prevalência desses fatores de risco que aponta para a necessidade de estudos epidemiológicos mais bem estruturados, entretanto os valores da mediana apresentados revelam elevada prevalência, o que justifica a alta mortalidade por doença cerebrovascular.

### HAS: uma doença complexa

Fatores de risco ambientais e genéticos, em conjunto, constituem fenótipos intermediários, como a obesidade, a resistência a insulina, entre outros. Assim, a HAS pode ser entendida como um fenótipo final, resultante de diversos fenótipos intermediários. À luz da biologia molecular, poderíamos conceituar a HAS como uma doença complexa, poligênica, multifatorial, na qual cada paciente pode apresentar diferentes fatores causais (ambientais e/ou genéticos) para o traço<sup>6</sup>.

A pressão arterial (PA) é resultado do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. A descoberta de novos sistemas e mecanismos que influenciam o débito cardíaco e a resistência vascular periférica e, por conseguinte a PA, contribuiu para a construção de uma complexa rede de inter-relações na fisiopatologia da HAS<sup>7</sup>. Alterações nos mecanismos de retenção renal de sódio, no sistema nervoso simpático, no sistema renina-angiotensina (SRA), na membrana celular, a hiperinsulinemia, entre outros, são parte dessa rede fisiopatológica complexa<sup>8</sup>. Entendendo cada um desses componentes como fenótipos intermediários e determinados por múltiplos genes, fortalece-se o conceito de HAS como uma doença complexa.

Muitos estudos têm sido realizados para se identificar os genes de susceptibilidade à HAS (tab. 2). Ainda não

Tabela 1 - Prevalência dos fatores de risco associados à HAS no Brasil

Fator de risco	Menor prevalência (%)	Maior prevalência (%)	Mediana (%)
Obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	7,9	20,8	12,7
Excesso de peso (IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )	25,7	51,6	32,6
Dislipidemia	4,2	42,8	12,7
Diabete melito	2,3	36,2	6,1
Sedentarismo	38,7	80,7	68,5
Alcoolismo / Ingestão de álcool	2,9	45,4	9,3

### Palavras-chave

Sistema renina-angiotensina, genes, hipertensão/epidemiologia, fatores de risco.

Correspondência: Sandro Gonçalves de Lima •

Rua André Cavalcanti, 45/1702 - Parnamirim - 52060-090 - Recife, PE - Brasil  
E-mail: sandrolima@cardiol.br

Artigo recebido em 15/05/07; revisado recebido em 23/08/07; aceito em 23/08/07.

se conhece o número de genes envolvidos, seu modo de transmissão, seu efeito quantitativo na PA, sua interação com outros genes e com fatores ambientais<sup>9</sup>. Dos fatores envolvidos na etiopatogenia da HAS, um terço pode ser atribuído a fatores genéticos<sup>9-12</sup>; entretanto, muitos estudos podem subestimar o impacto desses genes, uma vez que os padrões comportamentais, como a obesidade e o uso excessivo de

Tabela 2 - Sistemas/mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS e candidatos a genes de susceptibilidade à HAS

Sistema / Mecanismo envolvido na fisiopatologia da HAS	Gene
Sistema renina-angiotensina	Angiotensinogênio ( <i>AGT</i> )
	Renina ( <i>REN</i> )
	Enzima conversora da angiotensina ( <i>ECA</i> )
	Receptor AT1 da angiotensina II ( <i>AGTR1</i> )
	Receptor AT2 da angiotensina II ( <i>AGTR2</i> )
Sistema nervoso simpático	Receptor β1 adrenérgico ( <i>ADRB1C</i> )
	Receptor β2 adrenérgico ( <i>ADRB2C</i> )
Transporte de íons	Subunidade B3 da proteína G ( <i>GNB3</i> )

álcool, também podem ser modulados por fatores genéticos<sup>6</sup>. Tem sido demonstrado que as respostas ao exercício físico variam de indivíduo para indivíduo, sugerindo que os efeitos dos exercícios podem ser mediados, em grande parte, por variações genéticas<sup>13</sup>.

A complexidade do estudo dos determinantes moleculares da HAS não se deve apenas à interação gene-ambiente, mas à própria interferência de múltiplos alelos que individualmente podem ter pouca influência no fenótipo final, mas em associação podem ter efeito aditivo significativo<sup>14-16</sup>. Há relatos de efeitos combinados de genótipos relacionados ao SRA e a elevada prevalência de HAS, embora nenhum efeito individual de cada genótipo isolado tenha sido detectado<sup>17</sup>. Contudo, alguns genes da HAS podem ser ativados apenas em alguns períodos durante a história de vida de um organismo, assim alguns indivíduos que desenvolvem HAS em idade mais avançada podem ter como mecanismo responsável a ativação de genes da HAS. Apesar dessas evidências, estudos longitudinais são necessários para examinar a relação entre HAS e genes em diferentes idades<sup>18</sup>. As mutações em diferentes sítios no mesmo gene podem também contribuir para aumentar a complexidade do entendimento do impacto dos genes na determinação da HAS.

O estudo de polimorfismos genéticos na HAS, entretanto, não é dificultado apenas pelos aspectos genéticos já citados; há limitações relacionadas com a metodologia dos estudos empregados. Os tipos de estudos mais utilizados são do tipo caso controle e análises de ligação. Estudos do tipo caso controle selecionam indivíduos não aparentados e permitem obter amostras maiores, têm maior poder estatístico, mas são mais suscetíveis a resultados falso-positivos. Estudos de análise de ligação recrutam sujeitos de uma mesma família ou grupos de familiares portadores de HAS, porém um número menor de indivíduos participa do estudo, o que reduz o seu poder<sup>19</sup>.

### Sistema renina-angiotensina: um componente da rede complexa

Um dos componentes da complexa rede que regula a pressão arterial é o SRA. Seu papel na fisiopatologia da HAS tem sido extensamente estudado, bem como os genes que regulam a expressão de proteínas envolvidas nesse sistema. O SRA influencia a homeostase do sal e da água e o tônus vascular<sup>7</sup>. Ele é constituído por quatro proteínas principais: renina (*REN*), angiotensinogênio (*AGT*), enzima conversora da angiotensina (*ECA*) e os receptores para a angiotensina II (*AI*). Todos os componentes do SRA já foram encontrados em tecidos como coração, cérebro, rins, glândulas adrenais, vasos sanguíneos e órgãos reprodutores, permitindo distinguir um SRA local e um circulante. Tem-se sugerido a existência de um SRA intracelular, onde seus componentes não seriam secretados e exerceriam suas ações no interior da célula<sup>7,20</sup>.

Sumariamente, temos que a renina, de origem renal, atua no *AGT*, formado no fígado, originando a angiotensina I (*AI*), que pela ação da *ECA* transforma-se na *AI*, potente vasoconstritor direto, e que de forma indireta interage com a secreção de aldosterona, com o sistema nervoso central e com o sistema nervoso simpático. Além da *AI*, outras angiotensinas produzidas têm ações específicas e entre as melhores caracterizadas estão as angiotensina III, angiotensina IV e angiotensina 1-7<sup>7</sup>.

As ações reguladoras da *AI* são mediadas por receptores de superfície celular que estão acoplados, por meio da proteína G, a efetores, incluindo a fosforilase C e a adenilciclase<sup>21</sup>. Existem quatro classes farmacologicamente distintas de receptores para as angiotensinas: *AT<sub>1</sub>*, *AT<sub>2</sub>*, *AT<sub>4</sub>* e *AT<sub>1-7</sub>*. O tipo 1 parece ser o mediador das principais ações fisiopatológicas da *AI* e é por meio dele que o SRA influencia a *PA*<sup>7,20</sup>. Os receptores *AT<sub>1</sub>* estão localizados na membrana plasmática das células-alvo para a *AI*: células da musculatura lisa vascular, adrenais, miocárdicas e cerebrais<sup>22</sup>.

A renina, na maioria das espécies, é codificada por um único gene. No homem o gene *REN* está localizado na região 1q32. O RNA mensageiro é traduzido para uma forma inativa denominada pré-prorenina, com 401 resíduos de aminoácidos, posteriormente clivados até formar a renina ativa. O angiotensinogênio é codificado pelo gene *AGT* localizado no cromossomo 1q42-43 e pode ser clivado por diferentes enzimas gerando a angiotensina I ou a angiotensina II diretamente. A enzima conversora de angiotensina é codificada pelo gene *ACE* situado no cromossomo 17q23. Além de aumentar a produção da *AI*, é também responsável pela degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora e natriurética<sup>20</sup>. O gene que codifica o receptor *AT1* (*AGTR1*) está localizado no cromossomo 3q21-25, compreende 60 Kb e possui 6 éxons. A região codificante inteira está situada no éxon 5<sup>23</sup>.

### HAS e os polimorfismos do sistema renina-angiotensina

Vários genes que codificam as proteínas integrantes do SRA têm sido implicados na etiopatogenia da HAS, doença arterial coronária, síndrome do prolapso da valva mitral, hipertrofia cardíaca, apnéia obstrutiva do sono, demência de Alzheimer, entre outras.

## Artigo de Revisão

A relação dos polimorfismos do SRA com HAS não é bem definida, como pode ser visto nas tabelas 3, 4 e 5. Alguns estudos mostram associação desses polimorfismos com a HAS, enquanto outros não. Apesar da diversidade étnica e do tamanho amostral, achados semelhantes foram relatados por Sakuma e cols.<sup>24</sup> no Brasil e por Sayed-Tabatabaei e cols.<sup>25</sup> em Roterdã. O mesmo desenho de estudo (corte transversal) foi utilizado para descrever a associação do alelo

D do polimorfismo I/D da ECA com HAS. O primeiro grupo de pesquisadores utilizou uma amostra de 184 indivíduos, enquanto o segundo avaliou 5.321.

A substituição de uma timina por uma citosina na posição 704, no éxon 2 do gene *AGT*, altera a seqüência de aminoácidos da proteína, levando à substituição de uma metionina por uma treonina, no códon 235. Indivíduos homozigotos TT possuem níveis plasmáticos de *AGT* 10%

Tabela 3 - Alguns estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo M235T do angiotensinogênio e HAS

Autores	População (N)	Genótipos n (%)						Associação com HAS
		Normotensos			Hipertensos			
		MM	MT	TT	MM	MT	TT	
Kobashi e cols., 2006 <sup>32</sup>	Japão (481)	18 (4,9)	143 (38,9)	207 (56,3)	2 (1,8)	15 (13,3)	96 (85,0)	Genótipo TT foi mais freqüente em mulheres grávidas com HAS (OR: 2,3; IC 95%: 1,5-3,5).
Mondry e cols., 2005 <sup>18</sup>	Alemanha (1.357)	231 (32,1)	456 (63,3)	33 (4,6)	229 (35,9)	391 (61,4)	17 (2,7)	Genótipo TT foi mais freqüente entre normotensos (OR: 0,52; IC 95%: 0,28-0,96).
Wu e cols., 2004 <sup>57</sup>	Taiwan (778)	5 (1,5)	89 (27,4)	231 (71,1)	18 (3,8)	115 (25,4)	320 (70,6)	Ausência de associação.
Agachan e cols., 2003 <sup>29</sup>	Turquia (174)	23 (31,6)	49 (66,2)	2 (2,7)	32 (32,0)	48 (48,0)	20 (20,0)	Associação com o genótipo TT ( $\chi^2 = 11,52$ ; $p = 0,001$ ).
Paillard e cols., 1999 <sup>58</sup>	França (114)	35 (30,7)	62 (54,4)	17 (14,9)				Ausência de associação com níveis plasmáticos de <i>AGT</i> .
Freitas e cols., 2007 <sup>59</sup>	Brasil (205)	64 (55,7)	43 (37,4)	7 (6,9)	26 (28,6)	35 (38,5)	30 (33)	Genótipos (MT + TT) foram mais freqüentes entre hipertensos (OR: 3,2; IC 95%: 1,71-6,01; $p < 0,05$ )
Freitas e cols., 2007 <sup>60</sup>	Brasil (160)	8 (10)	56 (72,5)	14 (17,5)	7 (8,5)	50 (61,0)	25 (30,5)	Ausência de associação ( $p = 0,154$ )

*p* - Comparação entre casos e controles.

Tabela 4 - Alguns estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo I/D da ECA e HAS

Autores	População (N)	Genótipos n (%)						Associação com HAS
		Normotensos			Hipertensos			
		DD	DI	II	DD	DI	II	
Mondry e cols., 2005 <sup>18</sup>	Alemanha (1.355)	193 (26,8)	356 (49,5)	170 (23,6)	171 (26,9)	315 (49,5)	150 (23,6)	Ausência de associação
Agachan e cols., 2003 <sup>29</sup>	Turquia (194)	36 (42,4)	32 (37,6)	17 (20,0)	49 (45,0)	59 (54,1)	1 (0,9)	Associação com o alelo D ( $\chi^2 = 20,66$ ; $p = 0,000$ ).
Castellano e cols., 2003 <sup>46</sup>	Itália (2.390)	247 (41,0)	272 (46,0)	77 (13,0)	747 (42,0)	812 (45,0)	235 (13,0)	Ausência de associação
O'Donnell e cols., 1998 <sup>37</sup>	EUA (3.094)	484 (28,4)	882 (51,8)	336 (19,7)	445 (32,0)	682 (49,0)	265 (19,0)	Genótipo DD tem risco aumentado para HAS em homens, mas não em mulheres (OR: 1,59; IC 95%: 1,13-2,23).
Freitas e cols., 2007 <sup>59</sup>	Brasil (205)	12 (10,5)	52 (45,2)	51 (44,3)	13 (14,3)	46 (50,5)	31 (34,1)	Ausência de associação. (OR: 0,70; IC 95%: 0,28-1,75)
Freitas e cols., 2007 <sup>60</sup>	Brasil (160)	4 (5,1)	13 (16,7)	61 (78,2)	8 (9,8)	27 (32,9)	47 (57,3)	Associação com o genótipo DD. ( $p = 0,019$ )

*p* - Comparação entre casos e controles.

Tabela 5 – Alguns estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo A1166C do receptor AT1 da AII e HAS

Autores	População (N)	Genótipos n (%)						Associação com HAS
		Normotensos			Hipertensos			
		AA	AC	CC	AA	AC	CC	
Kobashi e cols., 2006 <sup>32</sup>	Japão (459)	281 (89,2)	29 (9,2)	5 (1,5)	122 (84,7)	21 (14,6)	1 (0,7)	Genótipos AC + CC foram mais freqüentes nas ♀ hipertensas do que nas normotensas (15,3% x 10,8%) p<0,05.
Sugimoto e cols., 2004 <sup>61</sup>	Japão (1.207)	538 (85,3)	89 (14,1)	4 (0,6)	476 (82,6)	100 (17,4)	0 (0)	Genótipos AC + CC foram mais freqüentes entre hipertensos (OR: 1,23; IC 95%: 0,92-1,66; p=0,17).
Ono e cols., 2003 <sup>32</sup>	Japão (3.918)	2.071 (85,3)	335 (13,8)	20 (0,8)	1.259 (84,3)	224 (15,0)	9 (0,6)	Ausência de associação
Agachan e cols., 2003 <sup>29</sup>	Turquia (185)	60 (74,1)	20 (24,7)	1 (1,2)	63 (60,6)	35 (33,7)	6 (5,8)	Os genótipos AC + CC foram mais freqüentes nos hipertensos do que nos normotensos (39,4 x 25,9) p=0,054
Castellano e cols., 2003 <sup>46</sup>	Itália (2.325)	267 (46,0)	258 (45,0)	53 (9,0)	890 (51,0)	726 (42,0)	131 (7,0)	O Alelo A foi mais freqüente entre hipertensos (p= 0,037).
Bonnardeuax e cols., 1994 <sup>47</sup>	França (504)	153 (51,3)	121 (40,6)	24 (8,1)	84 (40,8)	95 (46,6)	27 (13,1)	Associação fraca com o alelo C (X <sup>2</sup> = 6,8; p=<0,01).
Freitas e cols., 2007 <sup>59</sup>	Brasil (205)	58 (50,4)	45 (30,1)	12 (10,5)	60 (68,6)	29 (32,2)	1 (1,1)	Genótipos (AC + AA) foram mais freqüentes entre hipertensos (OR: 5,13; IC 95%: 1,05-34,1; p<0,05)
Freitas e cols., 2007 <sup>60</sup>	Brasil (159)	55 (70,5)	20 (25,6)	3 (3,8)	46 (56,1)	27 (32,9)	8 (9,8)	Ausência de associação (p=0,157)

p - Comparação entre casos e controles.

a 20% maiores que os homozigotos MM, mostrando uma estreita relação desse polimorfismo com os níveis plasmáticos de AGT<sup>18,26,27</sup>. A correlação positiva entre o polimorfismo M235T e a concentração plasmática de AGT tem sido observada em diferentes populações<sup>28-30</sup>. O alelo AGT\*235T está em desequilíbrio de ligação com uma variante na região promotora do gene AGT, que consiste na substituição de uma adenina por uma guanina no nucleotídeo 6 (A-6G)<sup>31</sup>. Tem sido sugerido que essa mutação, A-6G, afeta a interação de fatores de transcrição com o promotor do AGT, influenciando assim a taxa basal de transcrição do gene. Um aumento da expressão do gene AGT pode elevar a produção de angiotensina II pelo SRA resultando na expansão do volume sanguíneo que, por sua vez, aumentaria a pressão arterial<sup>31</sup>. O polimorfismo M235T pode ser considerado um marcador para a co-existência do polimorfismo A-6G e esse, por sua vez, um marcador para o polimorfismo M235T<sup>32</sup>.

A relação do gene AGT com HAS foi descrita por Jeunemaitre e cols. em 1992<sup>19</sup>. Esse gene parece estar envolvido no determinismo da hipertensão familiar e de algumas formas de hipertensão induzidas pela gravidez<sup>22,33</sup>. Pereira e cols.<sup>34</sup>, em estudo realizado em uma população etnicamente diversa, observaram que o alelo AGT\*235T, em homozigose, conferia risco aumentado de HAS<sup>34</sup>. A tabela

3 mostra alguns estudos realizados em diversas populações. Na Alemanha, Mondry e cols. demonstraram redução do risco de HAS entre mulheres com o genótipo TT<sup>18</sup>. Deve-se notar, ainda, que, nesses estudos, a distribuição da freqüência dos genótipos do AGT variou consideravelmente entre as populações estudadas.

O polimorfismo inserção/deleção da ECA foi caracterizado em 1990<sup>35</sup> e corresponde a inserção (I) ou deleção (D) de 287 pares de base no íntron 16 do gene ACE<sup>13</sup>. Estudos sugerem que esse polimorfismo influencia a concentração sérica de ECA; indivíduos com genótipo DD teriam as maiores concentrações séricas da ECA, enquanto aqueles com genótipo II teriam as menores<sup>18,25,36</sup>. Estima-se que o alelo D contribuiria com aproximadamente metade da variação dos níveis plasmáticos da ECA<sup>37</sup>.

Tem sido relatada associação do polimorfismo I/D da ECA com HAS<sup>10,24</sup> e com elevada morbidade em hipertensos e diabéticos, embora estudos em populações caucasianas não tenham conseguido detectar um efeito maior desse gene nos hipertensos<sup>18,38-42</sup>. Em estudo em que a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi utilizada, a PA e a carga pressórica estavam relacionadas com o polimorfismo I/D da ECA<sup>43</sup>. Especula-se, ainda, que esse polimorfismo modifica a resposta hipotensora dos inibidores da ECA, uma

vez que atividade residual dessa enzima tem sido detectada em hipertensos que utilizam essa medicação<sup>44</sup>. Espinel e cols.<sup>35</sup> detectaram uma maior prevalência do genótipo DD em pacientes portadores de hipertensão maligna<sup>35</sup>. O'Donnell e cols.<sup>37</sup> demonstraram um aumento estatisticamente significativo na pressão arterial diastólica (PAD) ajustada pela idade, nos indivíduos do sexo masculino, portadores do alelo *ACE\*D*, de forma dose-dependente<sup>37</sup>. Outros estudos que avaliaram a associação do polimorfismo I/D da ECA com HAS estão listados na tabela 4.

O polimorfismo A1166C do receptor AT1 da All corresponde à troca de uma adenina por uma citosina na posição 1166 da região 3' não traduzida do gene *AGTR1*. Variantes no gene *AGTR1* humano podem afetar a pressão sanguínea. Alguns autores encontraram associação do alelo *AGTR1\*1166C* com a predisposição para HAS<sup>45-49</sup>. Castellano e cols. relataram que o alelo *AGTR1\*1166A* era mais freqüente entre os hipertensos<sup>46</sup>. Jones e cols.<sup>50</sup> observaram que o polimorfismo A1166C confere ao indivíduo um risco relativo independente para HAS<sup>50</sup>. Outros estudos, entretanto, não demonstraram nenhuma associação<sup>51-54</sup>. Na tabela 5 observa-se que nas populações estudadas o genótipo mais freqüente foi AA.

### Como explicar os achados conflitantes

Os resultados muitas vezes conflitantes entre alguns estudos podem, em parte, ser explicados pelo tamanho relativamente pequeno das amostras, especialmente nos estudos de associação<sup>25</sup>, ou seja, um poder inadequado para detectar modestas contribuições de um fator genético individual para traços complexos como a HAS<sup>37</sup>. O desenho do tipo caso controle usado em muitos estudos de associação de genes candidatos é eficiente para avaliar a hipótese de associação com a doença, mas a sua metodologia está sujeita a vieses se a seleção de casos e controles não for aleatorizada<sup>37</sup>. Uma recente metanálise envolvendo estudos em genes candidatos demonstrou que grandes amostras são necessárias para mostrar os efeitos dos genes envolvidos em traços complexos<sup>55</sup>.

Outro fator que pode contribuir para os resultados divergentes pode estar relacionado aos grupos étnicos estudados. As freqüências dos diferentes marcadores podem variar de acordo com a estrutura da população e a etnia<sup>6,32</sup>, assim, em razão das diferenças genéticas interindividuais ou do estilo de vida, um fator que é identificado como de risco para HAS em uma população pode não ser significativo em outro grupo populacional<sup>9,18,32,37</sup>.

A interação gene-ambiente também pode ser responsável por uma parcela das contradições entre os estudos. Fatores ambientais ou comportamentais como o exercício físico e o cigarro podem influenciar a expressão de um determinado gene e assim influenciar o fenótipo final. Existem evidências de que a nicotina aumenta a expressão de vários genes no endotélio, incluindo o gene da ECA<sup>25</sup>. Montgomery e cols.<sup>56</sup> mostraram que indivíduos homocigotos DD somente apresentavam hipertrofia ventricular esquerda, em relação aos indivíduos homocigotos II, se esses fossem submetidos à influência de algum fator hipertrófico como o exercício<sup>56</sup>.

Sayed-Tabatabaei e cols.<sup>25</sup> demonstraram por meio de modelos de regressão múltipla que o polimorfismo I/D da ECA e o cigarro foram os únicos determinantes dos níveis de atividade plasmática da ECA, explicando, juntos, 28% dos níveis de variação enzimática<sup>25</sup>.

A interação gene-gene também pode ser imputada para explicar alguns desses resultados divergentes. O'Donnell e cols.<sup>37</sup> observaram que o gene do hormônio do crescimento está relacionado com a PAD e cogitaram, a partir desse achado, que outros genes, além do gene do hormônio do crescimento, poderiam estar em desequilíbrio de ligação com o gene da ECA<sup>37</sup>.

### Considerações finais

Assim como é importante conhecer a epidemiologia dos fatores de risco clássicos para HAS e avaliar o impacto que cada um deles tem sobre a morbidade e a mortalidade relacionadas à HAS, o conhecimento de fatores de risco baseados no polimorfismo genético é, da mesma forma, fundamental. Embora estes últimos não sejam, na atualidade, modificáveis, ações em saúde voltadas para a população geneticamente mais suscetível poderão representar valioso impacto na redução da prevalência da HAS. Indivíduos normotensos portadores de polimorfismos do SRA, associados com HAS, poderiam se beneficiar de medidas de tratamento farmacológico ou não-farmacológico, com o objetivo de impedir o desenvolvimento da HAS. O bloqueio precoce do SRA com agentes atualmente disponíveis, como os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub>, poderá representar uma alternativa. Ademais, com os avanços da farmacogenômica, medidas terapêuticas visando modificar a expressão de genes, por exemplo, poderão ser uma realidade no futuro.

Sendo a HAS uma doença poligênica e multifatorial, caracterizar genes de susceptibilidade para HAS não é tarefa fácil. As evidências disponíveis até o momento indicam que talvez a maior dificuldade resida em quantificar o grau de participação desses genes no determinismo da HAS, em face das interações gene-gene e gene-ambiente. Contudo, os avanços em tecnologia aplicada à genética e os crescentes estudos de epidemiologia molecular nos fazem acreditar que esse objetivo será alcançado.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação desse estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2002; 9 (4): 359-408.
2. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Clin Ter*. 1998; 24 (6): 231-72.
3. Dórea EL, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD. *Hipertensão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 3-13.
4. Ministério da Saúde. Datasus. Mortalidade – Brasil. Óbitos p/ ocorrência segundo causa – CID-BR-10. Informações em saúde: estatísticas vitais: mortalidade e nascidos vivos: mortalidade geral – desde 1979: região e unidades da Federação. [Acessado em 2007 mar 8]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
5. Bloch KV, Rodrigues CS, Fiszman R. Epidemiologia dos fatores de risco para hipertensão arterial – uma revisão crítica da literatura brasileira. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13 (2):134-43.
6. Krieger JE, Pereira AC. Genética da hipertensão arterial. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD. *Hipertensão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 17-24.
7. Rigatto KV, Bohlke M, Irigoyen MC. Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento. *Rev Soc Cardiol do Rio Grande do Sul*. 2004; 3: 1-5.
8. Irigoyen MC, Lacchini S, Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003; 1: 20-45.
9. Ruppert V, Maisch B. Genetics of human hypertension. *Herz*. 2003; 28 (8): 655-62.
10. Barreto-Filho JAS, Krieger JE. Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003; 1: 46-55.
11. Fava C, Burri P, Almgren P, Groop L, Hulthen UL, Melander O. Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families. *J Hypertens*. 2004; 22:1717-21.
12. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 2001; 38: 1204-9.
13. Oliveira EM, Alves GB, Barauna G. Sistema renina-angiotensina: interação gene-exercício. *Rev Bras Hipertens*. 2003; 10: 125-9.
14. Castellano M. Diogenes in the 2000s: searching for hypertension genes. *J Hypertens*. 2004; 22:1081-3.
15. Doris PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension*. 2002; 39: 323-31.
16. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. *Hypertension*. 2004; 43: 1155-9.
17. Siani A, Russo P, Cappuccio PF, Iacone R, Venezia A, Russo O, et al. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms in associated with altered renal sodium handling and hypertension. *Hypertension*. 2004; 43:598-602.
18. Mondry A, Loh M, Liu P, Zhu AL, Nagel M. Polymorphism of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol*. 2005; 6 (1): 1-11.
19. Jeunemaitre X, Rigat B, Charru A, Houot AM, Soubrier F, Corvol P, et al. Sib pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum Genet*. 1992; 88 (3): 301-6.
20. Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SVB. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD. *Hipertensão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 66-75.
21. Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, et al. Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 183 (3): 989-95.
22. Corvol P, Jeunemaitre X. Genetics of hypertension. In: Topol EJ (editor). *Comprehensive cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. p. 2789-802..
23. Erdmann J, Riedel K, Rohde K, Folgmann I, Winker T, Fleck E, et al. Characterization of polymorphisms in the promoter of the human angiotensin II subtype 1 (AT1) receptor gene. *Ann Hum Genet*. 1999; 63 (pt 4): 369-74.
24. Sakuma T, Hrata RD, Hirata MH. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. *J Clin Lab Anal*. 2004; 18 (6): 309-16.
25. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Vergeer J, Witteman JCM, et al. A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme: a combined functional and population based approach. *J Med Genet*. 2004; 41: 99-103.
26. Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, Cordeiro ER, Gatti RR, Goulart LR. O gene do angiotensinogênio (M235T) e o infarto agudo do miocárdio. *Rev Assoc Med Bras*. 2005; 51 (3): 164-9.
27. Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, Klein B, Bohm BO, Maier V, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasm angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1999; 137: 698-705.
28. Mettimano M, Launi A, Migneco A, Specchia ML, Romano-Spica V, Savi L. Angiotensin related genes involved in essential hypertension: allelic distribution in an Italian. *Ital Heart J*. 2001; 2 (8): 289-93.
29. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensina II type 1 receptor A1166C gene polymorphism in Turkish hypertensive patients. *Exp Mol Med*. 2003; 35 (6): 545-9.
30. Gui-Yan W, Yan-hua W, Qun X, Wei-jun T, Ming-Ling G, Jian W, et al. Associations between RAS gene polymorphisms, environmental factors and hypertension in Mongolian people. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21: 287-92.
31. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and effects basal transcription in vitro. *J Clin Invest*. 1997; 99 (7): 1786-97.
32. Kobashi G. Genetic and environmental factors associated with the development of hypertension in pregnancy. *J Epidemiol*. 2006; 16:1-8.
33. Kaplan NM. Genetic factors in the pathogenesis of essential hypertension. [on line]. Up to Date on line 15.2. [Acesso em 2007 jan 20]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
34. Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele “dosage” is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension*. 2003; 41: 25-30.
35. Espinel E, Tovar JL, Borrellas J, Piera L, Jardi R, Frias FR, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in patients with malignant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2005; 7 (1): 11-5.
36. Dimopoulos-Xicki L, Hass M. Therapeutics implications of ACE-gene polymorphism. *Wien Med Wochenschr*. 2005; 155 (3-4): 50-3.
37. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 97: 1766-72.
38. Miller JA, Scholey JW. The impact of rennin-angiotensin system polymorphism on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13 (1):101-6.
39. Pall D, Settakis G, Katona E, Zatik J, Kollar J, Limburg M, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, carotid intima-media thickness, and left ventricular mass index in adolescent hypertension. *J Clin Ultrasound*. 2004; 32 (3): 129-35.
40. Yu H, Zhang Y, Lin G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2003; 26 (11): 881-6.

## Artigo de Revisão

41. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz K, Olszanecka A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A. Genetic factors in hypertension: angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Kardiol Pol.* 2004; 61 (7): 1-10.
42. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens.* 2005; 23 (2): 309-16.
43. Spierin W, Zwaan IM, Kroon AA, de Leeuw PW. Genetic influences on 24 h blood pressure profiles in a hypertensive population: role of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms. *Blood Press Monit.* 2005; 10 (3): 135-41.
44. Bleumink GS, Schut AF, Sturkenboom MC, van Duijn CM, Deckers JW, Hoffman A, et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15 (2):75-81.
45. Kobashi G, Hata A, Ohta K, Yamada H, Kato EH, Minakami H, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet.* 2004; 49 (4): 182-6.
46. Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J Hypertens.* 2003; 21 (10): 1853-60.
47. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24 (1):63-9.
48. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R, Zanda B, Evangelista A, Pirisi A, et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens.* 2004; 22 (11): 2129-43.
49. Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. Multilocus effects of the rennin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4 (1): 17-23.
50. Jones A, Dhamrait SS, Payne JR, Hawe E, Li P, Toor IS, Luong L, et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 2003; 42 (4): 500-6.
51. Ardaillov R, Soubrier F. AT (1)-R gene polymorphism. *Kidney Int.* 2000; 57 (5): 2173-4.
52. Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, Ogihara T, Iwai N. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2003; 26 (2): 131-4.
53. Basset el EA, Berthoux P, Cecillon S, Deprle C, Thibaudin D, De Filippis JP, et al. Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1 R and ecNOS. *Clin Nephrol.* 2002; 57 (3): 192-200.
54. Kykuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Suzuki M, Sato T, Funahashi J, et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertens Res.* 2003 26 (2): 141-5.
55. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet.* 2003; 33: 177-82.
56. Montgomery H, Brull D, Humphries SE. Analysis of gene-environment interactions by "stressing-the-genotype" studies: the angiotensin converting enzyme and exercise-induced left ventricular hypertrophy as an example. *Ital Heart J.* 2002; 3:10-4.
57. Wu SJ, Chiang FT, Chen WJ, Liu PH, Hsu KL, Hwang JJ, et al. Three single-nucleotide polymorphisms of the angiotensinogen gene and susceptibility to hypertension: single locus genotype vs haplotype analysis. *Physiol Genomics.* 2004; 17: 79-86.
58. Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czekalski S, et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999; 34: 423-429.
59. Freitas SRS, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Lima AB, Barros M, Bittencourt I, Cordovil IL. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (3): 309-16.
60. Freitas SRS, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Bóia MN. Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em município da Região Amazônica. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (4): 447-51.
61. Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto K, Matsuo A, et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens Res.* 2004; 27: 551-6.