
GENÉTICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL: CONHECIMENTO APLICADO À PRÁTICA CLÍNICA?

JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO-FILHO, JOSÉ EDUARDO KRIEGER

Serviço de Genética e Cardiologia Molecular — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

A hipertensão é um dos fatores de risco cardiovascular mais importantes. Sua patogênese não está completamente elucidada, mas é sabido que depende da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Com o desenvolvimento avassalador das técnicas de biologia molecular, a medicina molecular é agora uma realidade. Tal abordagem para as doenças complexas tem nos permitido melhor conhecimento do papel da variabilidade genética no processo patológico da hipertensão.

Nesta revisão foram apresentadas evidências para o papel potencial de marcadores genéticos na prática clínica. Nesse contexto, salientamos: melhor conhecimento da fisiopatologia, suscetibilidade para desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, e variabilidade da resposta à droga. A expectativa é de que, no futuro próximo, seremos capazes de prever o risco individual de maneira objetiva e de identificar pacientes hipertensos com risco de desenvolver lesão de órgão-alvo específica, e, com isso, desenvolver novas estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: hipertensão, genética, polimorfismo, farmacogenética.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003;1:46-55)

RSCESP (72594)-1291

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial continua sendo um dos mais importantes fatores de risco para doença cardiovascular e pode ser entendida como uma síndrome multifatorial, de patogênese pouco elucidada, na qual interações complexas entre fatores genéticos e ambientais causam elevação sustentada da pressão arterial. Em aproximadamente 90% a 95% dos casos não existe etiologia conhecida ou cura, sendo o controle da pressão arterial obtido por meio de mudanças do estilo de vida e tratamento farmacológico.⁽¹⁻³⁾

Do ponto de vista fisiopatológico, hipertensão arterial primária é um fenótipo final extremamente complexo, influenciado pelo meio ambiente e por múltiplos sistemas regulatórios redundantes (fenótipos intermediários), que participam do controle do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Esse fato sugere ha-

ver diferentes mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo seu espectro sindrômico. Portanto, potencialmente, múltiplos genes devem influenciar a equação DC vs. RVS e o equilíbrio entre os fatores vasodilatadores e vasoconstritores.⁽¹⁻³⁾ Sendo assim, indivíduos com o mesmo nível de hipertensão não necessariamente apresentam as mesmas alterações genéticas.⁽⁴⁾

Dos fatores envolvidos na fisiopatogênese da hipertensão arterial, um terço deles pode ser atribuído a fatores genéticos.⁽¹⁾ Pela ausência de metodologia de investigação genética individualizada de fácil aplicação na investigação clínica, o conhecimento da fisiopatologia da hipertensão arterial foi sendo sedimentado principalmente por meio do estudo exaustivo da contribuição ambiental na ativação dos fenótipos intermediários (por exemplo, sistema regulador de pressão arterial vs. sensibilidade ao sal), permanecendo os fatores genéticos individuais ava-

**BARRETO-FILHO
JAS e col.**
Genética e
hipertensão
arterial:
conhecimento
aplicado à prática
clínica?

liados de forma bastante indireta (por exemplo, história familiar positiva para hipertensão arterial sistêmica ou fator racial).⁽³⁾

Com a perspectiva da medicina molecular, cujo marco histórico pode ser representado pela publicação do Genoma Humano, em fevereiro de 2001, gradativamente desenvolve-se uma compreensão mais aprofundada do paciente hipertenso sob a ótica da complexa relação gene/meio ambiente e os diversos mecanismos fisiopatológicos atuantes.⁽⁶⁾

O importante conhecimento na fisiologia e na fisiopatologia desse processo acumulado durante décadas vem permitindo a identificação e a caracterização de diversos fenótipos intermediários envolvidos na fisiopatogênese da hipertensão arterial e de suas complicações, e compõe a base para os estudos genéticos direcionados aos denominados genes candidatos. Assim, acredita-se que a identificação de marcadores moleculares (polimorfismos funcionais) em genes que sinalizam para uma maior ou menor atividade de um determinado sistema regulatório poderia estar associada ao maior risco do desenvolvimento de hipertensão arterial, ao desenvolvimento de diferentes lesões de órgãos-alvo e, também, à predição da resposta a um determinado anti-hipertensivo.⁽⁴⁾

A esperança é que, em futuro próximo, esse novo conhecimento possa auxiliar sobremaneira a prática clínica.

Nesta revisão será abordado o potencial de aplicação do conhecimento da herança genética na prática clínica, ou seja, como a identificação de marcadores moleculares (variantes genéticas) pode auxiliar a prática clínica.

POTENCIAL DE APLICAÇÃO DO CONHECIMENTO DA HERANÇA GENÉTICA NA PRÁTICA CLÍNICA

Fisiopatologia da hipertensão arterial (aspectos genéticos na gênese da hipertensão arterial)

O envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona na fisiopatogênese da hipertensão arterial e das lesões de órgão-alvo associadas à hipertensão arterial é fato estabelecido.⁽⁶⁾ Portanto, tão logo as ferramentas de análise mais detalhada do genótipo humano tornaram-se disponíveis, foram iniciados estudos tentando associar polimorfismos em genes que codificam peptídeos participantes desse sistema regulador (gene da enzima conversora da angiotensina, do angiotensinogênio e do recep-

tor da angiotensina-II tipo 1) com sua atividade, com o nível da pressão arterial, com a probabilidade de desenvolvimento de lesões de órgão-alvo e com a resposta da pressão arterial às drogas específicas que inibem o sistema em questão.^(4, 6)

Nesse contexto, são ilustrativos os vários estudos que procuraram associar variantes funcionais do sistema renina-angiotensina-aldosterona com a gênese da hipertensão arterial e com o risco cardiovascular⁽⁶⁻⁹⁾

Rigat e colaboradores⁽¹⁰⁾ foram os primeiros a demonstrar que o polimorfismo no gene da enzima conversora da angiotensina tipo inserção/deleção era responsável por metade da variabilidade dos níveis séricos e teciduais da enzima conversora da angiotensina⁽¹⁰⁾. Entretanto, Agerholm-Larsen e colaboradores⁽⁸⁾ não encontraram associação entre o polimorfismo no gene da enzima conversora da angiotensina tipo inserção/deleção com fenótipos relacionados a risco cardiovascular, dentre eles hipertensão arterial.⁽⁸⁾

Em 1992, Jeunemaitre e colaboradores⁽¹¹⁾ demonstraram, pela primeira vez, a associação de uma variante genética funcional e a hipertensão primária. Nesse estudo, foi demonstrado que uma variante específica no gene do angiotensinogênio (substituição de metionina por treonina no códon 235) era associada a hipertensão arterial e a níveis mais elevados de angiotensinogênio.⁽¹¹⁾

Em nosso meio, Pereira e colaboradores⁽¹²⁾ analisaram o papel das variantes funcionais da enzima conversora da angiotensina e do angiotensinogênio em uma grande população (n = 1.421) urbana de Vitória, que apresentava diversidade étnica, e observaram correlação linear entre o número de alelos AGT235T e o nível de pressão arterial. Nesse estudo também foi replicada a observação de que o alelo T, em sua forma homocigótica, confere risco aumentado de hipertensão arterial (Fig. 1).

Ainda que os resultados desses estudos sejam muitas vezes conflitantes em virtude do delineamento experimental e das variações genéticas e ambientais diversas em diferentes partes do mundo, os dados acumulados até o momento sugerem que o polimorfismo AGT235T tem apresentado resultados mais consistentes que os do gene da enzima conversora da angiotensina (deleção/inserção) no tocante à associação com hipertensão arterial.⁽⁹⁾

Outro aspecto relacionado à fisiopatologia e de interesse prático é a observação de que em

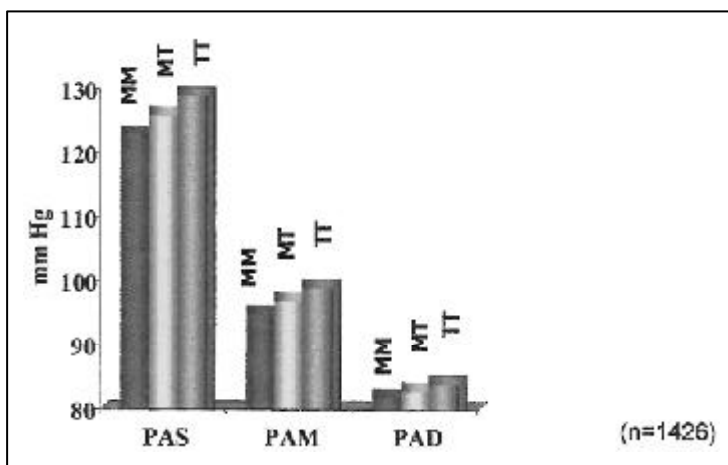


Figura 1. Associação entre o polimorfismo do gene do angiotensinogênio (M235T) e a pressão arterial na população urbana de Vitória, Espírito Santo. (Adaptado de Pereira e cols.⁽¹²⁾)

~30% dos pacientes a hipertensão arterial está associada a obesidade, dislipidemia e alterações do metabolismo da glicose, ou seja, síndrome metabólica.⁽¹³⁾ O fato de que tanto os fenótipos intermediários (resistência à insulina) como as doenças clínicas associadas à síndrome metabólica (diabete, hipertensão e obesidade) se agregam de maneira mais freqüente e intensa em gêmeos e em famílias sugere, além dos fatores ambientais, componente genético explicando a síndrome.⁽¹⁴⁾

Numa tentativa de identificar regiões cromossômicas responsáveis por variações na pressão arterial em indivíduos que apresentam risco aumentado de resistência à insulina, Wu e colaboradores⁽¹⁵⁾ estudaram a distribuição da pressão arterial em 48 famílias portadoras de diabete melito não-dependente de insulina. A análise de ligação de traço quantitativo em locus candidato para resistência à insulina, metabolismo lipídico e controle da pressão arterial foi realizada em todos os membros das famílias. Não foi encontrada ligação entre a pressão arterial sistólica e/ou a pressão arterial diastólica e o locus da enzima conversora da angiotensina (cromossoma 17), do angiotensinogênio (cromossoma 1) ou da renina (cromossoma 1). Entretanto, foi encontrada evidência de ligação significativa da pressão arterial sistólica com uma região próxima ao gene da lipoproteína lipase no braço curto do cromossoma 8 ($p = 0,0002$). Com a intenção de refinar o mapeamento, marcadores específicos do locus da lipoproteína lipase (D8S261 — 9cM telomérico do locus da lipoproteína lipase — e D8S282 — 3cM centromérico do locus da lipoproteína lipase) também foram utilizados. Após esse refinamento do mapea-

mento, foi demonstrada ligação da variação da pressão arterial sistólica com dois marcadores na região cromossômica da lipoproteína lipase ($p = 0,02$ e $0,0002$ para D8S261 e D8S282, respectivamente). Adicionalmente, mais dois marcadores centroméricos da lipoproteína lipase foram investigados (D8S133 — 5cM do locus lipoproteína lipase — e NEFL — 11 cM do locus da lipoproteína lipase), confirmando a associação entre esses marcadores genéticos e as variações da pressão arterial sistólica ($p = 0,01$ e $0,001$).⁽¹⁵⁾ Em conclusão, a variação alélica de região próxima ao locus do gene da lipoproteína lipase pode explicar a variação interindividual da pressão arterial sistólica em 52% a 73% dos casos. Portanto, pode-se sugerir que região próxima ao gene da lipoproteína lipase influencia as variações da pressão arterial sistólica em membros de famílias não-diabéticas que apresentam risco substancialmente elevado para desenvolver resistência à insulina e diabete melito não-dependente de insulina (síndrome metabólica). Esse achado sugere que tanto a hipertensão arterial como a dislipidemia podem ser transmitidas, em associação.⁽¹⁵⁾

Também na mesma linha, Cheng e colaboradores⁽¹⁴⁾, por meio de estudo de ligação (“linkage”) utilizando o método de genoma scan, analisaram 390 membros de família hispânica, sendo 77 desses indivíduos hipertensos. Os autores detectaram região no braço longo do cromossoma 7 influenciando a pressão arterial e os índices de resistência à insulina (insulina de jejum e HOMA — “homeostasis assessment model”). A maior evidência de ligação dos fenótipos investigados e a região cromossômica estudada foi para insulina de jejum (“lod score” =

BARRETO-FILHO JAS e col.
Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica?

3,36 cM a 128 cM), seguida pela pressão arterial sistólica ("lod score" = 2,06 cM a 120 cM). Com o refinamento do método de mapeamento (aumento da densidade de marcadores), pode-se obter "lod score" máximo de 3,94 cM a 125 cM ($p = 0,00002$) para insulina de jejum e de 2,51 cM a 112 cM para pressão arterial sistólica. Mapeamento coincidente nesse locus também incluiu a sensibilidade à insulina avaliada pelo índice HOMA e a concentração sérica de leptina. O curioso é que a sensibilidade à insulina avaliada pelo método do clampeamento euglicêmico não foi mapeada nesse mesmo locus. Os resultados da investigação demonstram que há um determinismo genético importante para componentes da síndrome metabólica localizado no braço longo do cromossoma 7. A ligação dos fenótipos pressão arterial, HOMA e leptina na mesma região cromossômica sugere que essa região pode influenciar os traços fenotípicos associados à síndrome metabólica, confirmando a idéia de uma possível base genética para síndrome.⁽¹⁴⁾

Por último, e ainda reforçando a tese de herança genética comum para síndrome metabólica, a pesquisa de polimorfismos do gene SA realizada por Iwai e colaboradores⁽¹⁶⁾, estudando 4 mil indivíduos representantes da população geral do Japão, resultou no achado de dois polimorfismos na região promotora e polimorfismos nos íntron 5, 7 e 12 e éxon 8. Uma das variantes, polimorfismo A/G (íntron 12), parece influenciar de maneira significativa os níveis plasmáticos de triglicérides e colesterol, o índice de massa corpórea, o índice cintura-quadril e o nível de pressão arterial. O efeito desse genótipo na pressão arterial coincide com seu efeito relativo ao índice de massa corpórea e índice cintura-quadril. O alelo G do gene SA foi associado a múltiplos fatores de risco, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidade e hipertensão⁽¹⁶⁾. Esses dados também reforçam a hipótese de base genética comum para a síndrome metabólica.

Além dos exemplos citados (variantes funcionais e genes do SRAA e aspectos genéticos da síndrome metabólica), a literatura apresenta grande número de estudos que investigaram a associação de variantes em outros genes que participam como sistema regulatório da pressão arterial. As investigações acerca das bases genéticas da gênese da hipertensão arterial permitem subsídios para o melhor entendimento dos mecanismos moleculares causadores de hipertensão arterial e estabelecem um novo

paradigma de prática médica, em que medidas preventivas mais precoces e individualizadas podem ser adotadas.⁽⁴⁾

Por último, vale ressaltar que o conhecimento prévio da fisiologia dos sistemas regulatórios da homeostase de sal e água aliado aos avanços da biologia molecular também possibilitaram a identificação de algumas formas raras de hipertensão arterial, em que um único gene causa elevação da pressão arterial (causas de hipertensão arterial monogênica).⁽¹⁷⁾

Suscetibilidade genética das lesões de órgão-alvo

Embora a sobrecarga hemodinâmica seja o principal fator, também é reconhecido que a herança genética pode conferir suscetibilidade para o desenvolvimento de lesão de órgão-alvo⁽⁴⁾. A hipertrofia ventricular esquerda será utilizada como protótipo para a exemplificação desse conceito, bem como do potencial de aplicação desse conhecimento na identificação de pacientes com maior risco de complicações relacionadas à hipertensão arterial.

O papel da herança genética como determinante da massa ventricular foi bem demonstrado em estudos de populações em filhos de hipertensos com ecocardiograma, em gêmeos e indivíduos de raças diferentes. Avaliando a massa ventricular esquerda em 7 grupos de gêmeos monozigóticos e em 15 de gêmeos dizigóticos, Harshfield e colaboradores⁽¹⁸⁾ evidenciaram que os gêmeos monozigóticos exibiam menores variações da massa ventricular esquerda ($7 \text{ g/m}^2 \pm 5 \text{ g/m}^2$) que os gêmeos dizigóticos ($17 \text{ g/m}^2 \pm 11 \text{ g/m}^2$), sugerindo que a magnitude da hipertrofia ventricular esquerda é, ao menos em parte, determinada geneticamente⁽¹⁸⁾. Estudos recentes de coorte, como o HyperGEN, estão confirmando que a variabilidade da massa ventricular é, de fato, determinada geneticamente. O interessante desse estudo é que a massa ventricular esquerda correlacionou-se melhor em irmãos negros que em brancos, sugerindo que o controle genético da massa ventricular esquerda pode diferenciar, dependendo do grupo étnico estudado.⁽¹⁹⁾

De maneira conceitual, como hipótese de trabalho, o componente genético pode atuar no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda por três formas principais: por meio de genes que participam de maneira direta da fisiopatologia da hipertensão arterial e, conseqüentemente, co-participam da gênese da hipertrofia ventricular esquerda; por meio de genes que

**BARRETO-FILHO
JAS e col.**
Genética e
hipertensão
arterial:
conhecimento
aplicado à prática
clínica?

podem atuar na fisiopatogênese da hipertensão arterial e também no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda por mecanismos independentes da hipertensão arterial “per se”; e por meio de genes que participam da gênese da hipertrofia ventricular esquerda mas não influenciam o controle da pressão arterial (Fig. 2).⁽⁴⁾

hipertrofia ventricular esquerda.⁽⁴⁾

Nesse contexto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de ser um importante sistema de regulação da pressão arterial, é também uma importante via de estimulação do crescimento celular e de fibrose, que caracteriza o processo patológico de hipertrofia cardíaca.

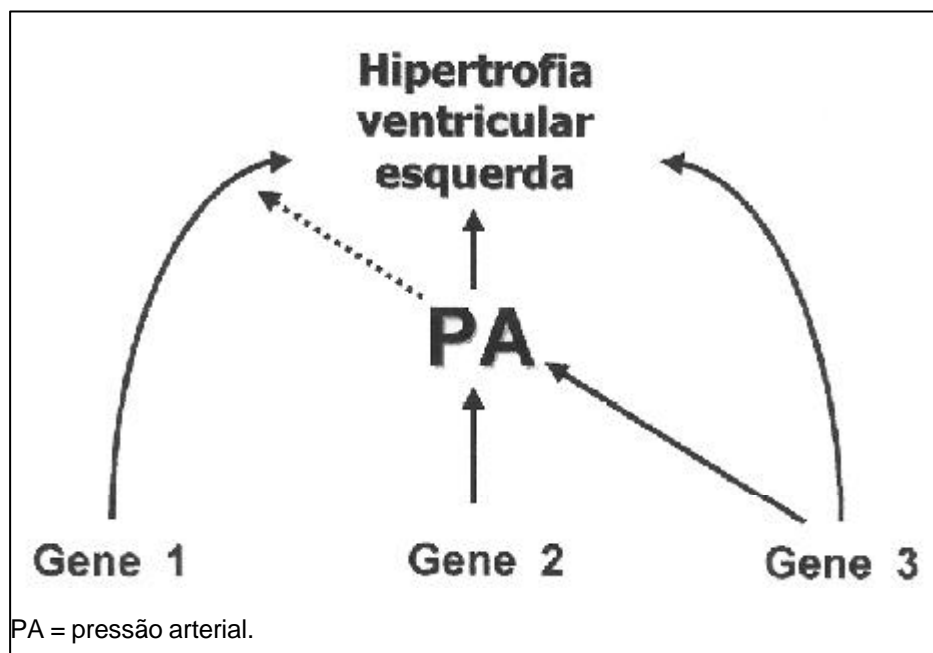


Figura 2. Modelo teórico da participação genética na gênese da lesão de órgão-alvo à hipertensão arterial (hipertrofia ventricular esquerda). (Adaptado de Turner e Boerwinkle⁽⁴⁾.)

Evidências experimentais dão suporte a esse conceito. Em ratos geneticamente hipertensos, a hereditariedade da massa ventricular esquerda foi estimada em 76%. Estudos em ratos espontaneamente hipertensos, utilizando o método de análise de ligação entre o fenótipo massa ventricular esquerda e diversos marcadores cromossômicos (genoma scan), foram encontrados dois loci mapeados no cromossoma 1 com traços quantitativos influenciando massa cardíaca. Digno de nota é o fato de que um locus só influenciou a massa cardíaca, mas não a variabilidade da pressão arterial, confirmando experimentalmente a hipótese de trabalho apresentada anteriormente. Outros investigadores também chegaram a conclusões semelhantes, porém identificaram diferentes loci. É plausível supor que, em diferentes cepas de animais ou em populações diversas, mecanismos genéticos distintos participem da expressão do fenótipo final

Esse, portanto, é um sistema candidato para se buscar correlação de variantes funcionais genéticas com a expressão do fenótipo massa ventricular.⁽¹⁹⁾

Schunkert e colaboradores⁽²⁰⁾ analisaram a presença de hipertrofia ventricular esquerda por meio do eletrocardiograma e demonstraram que o polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (haplótipo DD) correlacionava-se com critérios de SVE em homens e, sobretudo, nos indivíduos com pressão arterial normal. Mais uma vez, a hipótese de que a carga genética pode atuar por mecanismos independentes da carga hemodinâmica é sugerida. Resultados semelhantes foram obtidos por Jeng⁽²¹⁾, estudando variantes funcionais do gene do angiotensinogênio (M235T). Pacientes com o genótipo TT apresentaram índice de massa ventricular maior que o grupo de pacientes com haplótipo MM e MT ($129 \text{ g/m}^2 \pm 34 \text{ g/m}^2$ vs. $112 \text{ g/m}^2 \pm 38 \text{ g/m}^2$

BARRETO-FILHO e $107 \text{ g/m}^2 \pm 30 \text{ g/m}^2$; $p = 0,002$).

JAS e col.

Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica?

Entretanto, Shlyakhto e colaboradores⁽²²⁾ avaliaram a hipótese de associação entre variantes genéticas (polimorfismos funcionais) em genes do SRAA e massa ventricular esquerda (hipertrofia ventricular esquerda) em hipertensos, por meio da ecocardiografia. Os indivíduos foram agrupados quanto ao polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (I/D), polimorfismo do gene do receptor AT1 (A1166C) e polimorfismo do gene do angiotensinogênio (M235T e -6G/A). Diferentemente dos achados apresentados anteriormente, nessa população não foi encontrada correlação entre os marcadores moleculares relacionados a variantes funcionais do SRAA e a massa ventricular esquerda.

Há de se considerar, em futuro próximo, que a identificação de novos marcadores moleculares, a possibilidade de estudos de associação de marcadores em populações mais numerosas e a utilização de critérios mais rigorosos na seleção da amostragem podem minorar as atuais discrepâncias. É também fundamental entender que, em populações distintas, o peso de determinado fator genético pode variar, bem como a resultante da complexa interação gene e meio ambiente.

Aspectos genéticos que influenciam a resposta terapêutica (farmacogenética)

Apesar da disponibilidade de numerosas classes de agentes anti-hipertensivos que atuam em diferentes sistemas reguladores da pressão arterial, menos de 40% dos pacientes hipertensos tratados têm a pressão arterial adequadamente controlada. Ao lado de fatores gerais (por exemplo, adesão, estágio da doença, interação medicamentosa, "status" nutricional, renal e hepático, presença de doenças, etc.), situam-se, com impacto não menos importante, os fatores genéticos moduladores da heterogeneidade da resposta biológica aos anti-hipertensivos.^(4, 23-25)

Durante muito tempo, os clínicos têm baseado a escolha da droga anti-hipertensiva em fatores como idade, sexo, raça e co-morbidades associadas, embora seja reconhecido que esses marcadores apresentam baixo índice de sucesso em prever a resposta ao fármaco escolhido. Mesmo em investigações controladas, nas quais existe a certeza quanto à observação das orientações terapêuticas, existe uma grande variabilidade na resposta individual e no aparecimento de efeitos colaterais a um determinado

fármaco. Na prática médica, portanto, há ampla necessidade de novos marcadores que permitam a melhor estratificação da droga a ser utilizada.^(4, 23-27)

Nesse cenário, a correlação de marcadores genéticos obtidos pela análise de polimorfismos pontuais pode sinalizar para a resposta anti-hipertensiva individual, abrindo a possibilidade de proporcionarmos ao paciente um tratamento individualizado mais racional.^(28, 29) Esse é o campo da investigação farmacogenética, ou seja, a identificação de genes que contribuem para a variabilidade da resposta a um determinado fármaco.^(4, 23-29)

De maneira didática, podemos dividir os fatores genéticos determinantes da resposta medicamentosa em: polimorfismo genético e variações nos mecanismos fisiopatológicos; polimorfismo genético e variações farmacocinéticas, ou seja, variantes genéticas funcionais que resultem em diferenças na biodisponibilidade da droga; e polimorfismo genético e variações farmacodinâmicas, ou seja, variantes genéticas funcionais nos alvos dos fármacos responsáveis por diferenças de resposta a uma determinada droga.^(4, 23-27)

Além dos aspectos relacionados à fisiopatologia da hipertensão arterial, os avanços recentes da biologia molecular têm desvendado diferenças genéticas correlacionadas a mecanismos que regulam tanto o metabolismo e a eliminação de fármacos no organismo (farmacocinética) como a resposta esperada a determinada droga (farmacodinâmica). Em síntese, ao lado dos fatores genéticos fisiopatológicos, os fatores genéticos que influenciam a interação do paciente com a droga utilizada podem determinar a variabilidade da resposta aos agentes anti-hipertensivos e prever o aparecimento de efeitos colaterais.^(4, 23-27)

Diferenças genéticas correlacionadas a mecanismos pressores atuantes em um determinado indivíduo podem sinalizar para uma determinada desregulação de um sistema patogênico e, conseqüentemente, apontar a melhor droga para um determinado paciente. A avaliação de polimorfismos associados à fisiopatologia da hipertensão arterial pode prever a resposta anti-hipertensiva aos diferentes agentes.^(4, 23-29) Apesar de alguns resultados conflitantes, estudos de variantes moleculares de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sugerido que os genes da enzima conversora da angiotensina, do angiotensinogênio e do receptor da angiotensina-II tipo 1 influenciam a

**BARRETO-FILHO
JAS e col.**
Genética e
hipertensão
arterial:
conhecimento
aplicado à prática
clínica?

resposta anti-hipertensiva às drogas que atuam bloqueando o sistema renina-angiotensina-aldosterona.^(4, 23-27, 30)

Nesse contexto, Ohmichi e colaboradores⁽³⁰⁾ avaliaram a influência do genótipo da enzima conversora da angiotensina como determinante da resposta anti-hipertensiva ao imidapril e observaram que a redução da pressão arterial diastólica foi, ao menos parcialmente, determinada pelo genótipo. Pacientes que apresentavam o genótipo II revelaram tendência a melhor resposta da pressão arterial ao inibidor da enzima conversora da angiotensina utilizado.⁽³⁰⁾

Ainda sobre a sinalização do genótipo para uma determinada fisiopatologia, Turner e colaboradores⁽²⁵⁾ avaliaram a influência do polimorfismo do genótipo C825T da proteína G subunidade beta(3) e a resposta ao tiazídico. O alelo T sinaliza para uma hipertensão arterial cuja base fisiopatológica é caracterizada por expansão de volume (aumento da reabsorção de sódio) e supressão da renina. Na análise dos fatores preditores da resposta anti-hipertensiva, foi observado que o genótipo TT era um preditor significativo da resposta anti-hipertensiva ao tiazídico e que o genótipo CT apresentava resposta intermediária, quando se comparava a resposta entre os pacientes portadores do genótipo CC vs. TT⁽²⁵⁾ (Fig. 3).

hipertensiva às drogas utilizadas atualmente é mais facilmente explicada por diferenças farmacodinâmicas.⁽⁴⁾

Nesse espectro, a pesquisa de variantes genéticas que influenciam a fisiologia do receptor-alvo da droga utilizada tem sido objeto de investigações intensas e com resultados animadores. Em relação ao receptor AT1, pelo menos 14 polimorfismos já foram descritos e, em particular, o +1166 A/C parece se correlacionar com a resposta humoral e hemodinâmica renal ao losartan.⁽³¹⁾ Mais ainda, estudo recente publicado por Kurland e colaboradores⁽³²⁾ avaliou a influência de polimorfismos funcionais nos genes do angiotensinogênio (T174M) e no receptor AT1 (A1166C) e documentaram a correlação destes com as modificações da massa ventricular esquerda que ocorriam no curso do tratamento anti-hipertensivo. Esse tipo de achado ilustra o papel dos marcadores moleculares (polimorfismos funcionais) como instrumento potencial para guiar a terapêutica anti-hipertensiva.⁽²⁵⁾

A importância do potencial desse novo campo de conhecimento será testada em subestudo do recentemente publicado estudo ALLHAT ("The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial"), que comparou esquemas terapêuticos anti-hipertensivos diferentes em 42.418 pacientes.⁽³³⁾ O GenHAT

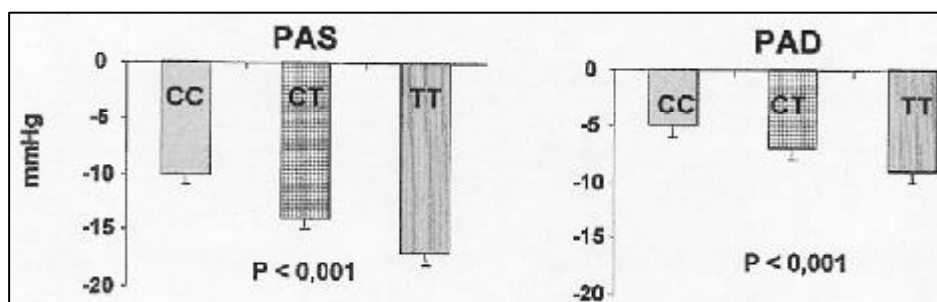


Figura 3. Associação entre o polimorfismo C825T da proteína G subunidade beta(3) e resposta ao tiazídico. (Adaptado de Turner e cols.⁽²⁵⁾)

No que tange aos aspectos genéticos que influenciam o metabolismo das drogas, a possibilidade é de que variantes funcionais de enzimas metabolizadoras podem influenciar a biodisponibilidade da droga e, conseqüentemente, seu efeito no organismo. Entretanto, diferente das drogas mais antigas tipo hidralazina e metildopa, metabolizadas por enzimas polimórficas e apresentando grandes diferenças na resposta interindividual, a variabilidade da resposta anti-

("Genetics of Hypertension Associated Treatment") avaliará a interação de variantes genótípicas e as drogas utilizadas na prevenção da doença coronariana. Esse será o maior estudo farmacogenético conduzido até o presente momento.⁽¹⁹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, foram apresentadas evidências indicando o potencial da Medicina Molecular em

BARRETO-FILHO JAS e col.
Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica?

causar impacto significativo no nosso entendimento acerca do papel da herança genética na gênese da hipertensão arterial, na gênese das lesões de órgãos e na variabilidade da resposta

terapêutica. A expectativa é de que essa nova abordagem metodológica para as doenças complexas gradativamente possa contribuir para a sonhada medicina individualizada.

GENETICS AND ARTERIAL HYPERTENSION: KNOWLEDGE APPLIED TO CLINICAL PRACTICE?

JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO-FILHO, JOSÉ EDUARDO KRIEGER

Hypertension is a major cardiovascular risk factor to heart disease. Its pathogenesis remains elusive but it is known that depends on the complex interplay between genetic and environmental factors. With the impressive development of molecular biology, molecular medicine is now a reality. Such approach to complex diseases is allowing us to better understand the role of genetic variability in the hypertension disease process.

This review was focused on the potential role of genetic markers in clinical practice. We have provided evidence for the role of genetic polymorphisms in the understanding of: pathophysiology, susceptibility to target-organ damage and variability to drug response. It is expected that in a near future we will be able to predict in a better way the risk of an individual to become a hypertensive patient, the risk of a hypertensive patient to develop specific target-organ complications and also develop better therapeutic strategies.

Key words: hypertension, genetic, polymorphism, pharmacogenomics.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003;1:46-55)

RSCEP (72594)-1291

REFERÊNCIAS

1. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Wu LL, Lalouel JM. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. *Kidney Int* 1994;44(suppl):S57-S64.
 2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension — part II: treatment. *Circulation* 2000;101:446-53.
 3. Harrap SB, Clark SA, Fraser R, Towrie A, Brown AJ, Lever AF. Effects of sodium intake and aldosterone on the renal pressure natriuresis. *Am J Physiol* 1988;254:F697-F703.
 4. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102:IV40-IV45.
 5. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
 6. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn* 2000;2:105-15.
 7. Danser AH, Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2000;410:303-16.
 8. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Sorensen TI, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 1997;95:2358-67.
-

9. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-92.
10. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-6.
11. Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992;1:72-5.
12. 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.
13. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106: 286-8.
14. Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, et al. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive Hispanic families. *Circulation* 2001; 104:1255-60.
15. Wu DA, Bu X, Warden CH, et al. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. *J Clin Invest* 1996;97:2111-8.
16. Iwai N, Katsuya T, Mannami T, et al. Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation* 2002;105:41-7.
17. Krieger JE. New contributions to clinical hypertension from molecular biology. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:312-6.
18. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990;3:538-43.
19. Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, Eckfeldt J, Ford CE, Black H. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J* 2002;2:309-17.
20. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
21. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:443-50.
22. Shlyakhto EV, Shwartz EI, Nefedova YB, Sukova AV, Vinnic TA, Conrady AO. Lack of association of the rennin-angiotensin system genes polymorphisms and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Blood Press* 2001;10:135-41.
23. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
24. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:9-39.
25. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001;37:739-43.
26. Mulatero P, Rabbia F, di Cella SM, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms are non-randomly distributed in oral contraceptive-induced hypertension. *J Hypertens* 2001;19:713-9.
27. McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:101-21.
28. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. Use of gene markers to guide antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:410-5.
29. Humma LM, Terra SG. Pharmacogenetics and cardiovascular disease: impact on drug response and applications to disease management. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59: 1241-52.
30. Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. *Am J Hypertens* 1997;10:951-5.
31. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic considerations. *Pharmacogenomics* 2002;3: 65-73.
32. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and an-

**BARRETO-FILHO
JAS e col.**
Genética e
hipertensão
arterial:
conhecimento
aplicado à prática
clínica?

giotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002;20:657-63.

33. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.