

Fatores genéticos e variabilidade na pressão arterial. Uma breve revisão da literatura.

*Genetic factors and variability in blood pressure.
A brief literature review.*

Rogério César Fermino^{1,2}
André Seabra³
Rui Garganta³
José António Ribeiro Maia³

1 Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Curitiba, PR. Brasil.

2 Pontifícia Universidade Católica de Curitiba. Grupo de Pesquisa em Atividade Física e Qualidade de Vida. Curitiba, PR. Brasil.

3 Universidade do Porto. Faculdade de Desporto. Laboratório de Cineantropometria e Gabinete de Estatística Aplicada. Porto. Portugal.

Recebido em 03/01/07
Aprovado em 12/05/08

Resumo – O objetivo desta revisão foi abordar aspectos relacionados a importância dos fatores genéticos na variabilidade dos valores da pressão arterial. Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed e selecionados (1) estudos de agregação familiar com estimativas de heritabilidade, (2) estudos de linkage apenas com resultados significativos e (3) estudos de associação entre hipertensão arterial, genes candidatos e seus variantes alélicos, com base em delineamento de caso-controle. As estimativas de heritabilidade para a pressão arterial sistólica e diastólica variaram entre 14-68% e 6-62%, respectivamente. Foi verificado a presença de linkage para a pressão arterial sistólica nos cromossomas 2, 5, 6, 15 e 17. Os principais genes candidatos apresentaram resultados díspares na associação com a hipertensão. Conclui-se que a pressão arterial é um fenótipo poligênico, onde os fatores genéticos governam uma parte moderada a substancial da magnitude de sua variabilidade nas populações. Os genes candidatos identificados não explicam de modo suficientemente satisfatório a hipertensão arterial.

Palavras-chave: Epidemiologia Genética; Agregação Familiar; Heritabilidade; Linkage; Associação.

Abstract – The main purpose of this review was to gather relevant information regarding the importance of genetic factors for the variability of blood pressure levels. A search was performed in the Pubmed database, and the following studies were selected: (1) studies reporting familial aggregation with heritability estimates, (2) linkage studies reporting only significant results, and (3) association studies between blood pressure, candidate genes and their allelic variants using a case-control design. Heritability estimates for systolic and diastolic blood pressure ranged from 14 to 68% and from 6 to 62%, respectively. We found significant linkage results for systolic blood pressure on chromosomes 2, 5, 6, 15 and 17. Relevant candidate genes presented disparate results in terms of their association with arterial hypertension. Blood pressure is a polygenic phenotype whose variation is partially mediated by genetic factors. The candidate genes identified do not sufficiently explain arterial hypertension.

Key words: Genetic epidemiology; Familial aggregation; Heritability; Linkage; Association.

INTRODUÇÃO

A pressão arterial (PA) é um parâmetro fisiológico determinado pela razão entre o débito cardíaco e a resistência periférica, que pode ser aumentada por elevações em uma ou em ambas as variáveis¹. Devido ao fato do risco de mortalidade aumentar progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg, seu incremento apresenta um importante fator de risco independente, linear e contínuo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares^{1,2}. De acordo com a *American Heart Association*², a hipertensão arterial (HA) é um dos principais problemas de saúde pública e a doença mais comum em países industrializados. Estima-se que um a cada três norte-americanos seja hipertenso².

Existe um conjunto de causas potencialmente determinantes para a ocorrência da HA, no qual se destacam a idade, a obesidade, os hábitos alimentares inadequados, o tabagismo, a inatividade física e os fatores genéticos, entre outros^{1,2}. Na etiologia dessa doença, sabe-se que a influência familiar possui uma forte contribuição na manifestação final dos valores da PA. Assim, a HA é classificada como uma doença genética complexa e que na maioria dos casos é o resultado final da interação entre fatores genéticos, ambientais e demográficos³. Alguns estudos realizados em famílias evidenciaram que os fatores genéticos podem ser responsáveis por até 68%⁴ dos valores da PA sistólica (PAS) e 62%⁵ da PA diastólica (PAD).

Devido ao alto grau de complexidade da HA e partindo do pressuposto que a variação interindividual dos valores da PA são, em parte, determinados geneticamente, algumas abordagens vêm sendo utilizadas para identificar os genes que participam da origem da hipertensão. De acordo com Gonçalves³, uma das estratégias mais utilizadas para tentar identificar o *locus* genético com a predisposição para o desenvolvimento dessa doença é a investigação com genes candidatos. Essa estratégia baseia-se no princípio de que um ou mais genes, envolvidos em funções fisiológicas específicas, contribuem para a variação da PA. Alguns genes que têm sido estudados com o auxílio desta técnica são os do sistema renina-angiotensina (ACE, AGT e ATR1)³.

Com base nessas informações, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura acerca da importância dos fatores genéticos na variabilidade dos valores da PA.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed* por meio de estratégia de busca com os termos *Familial Aggregation, Heritability, Genetic Study, Linkage Analysis, Association, Blood Pressure, Hypertension* e suas possíveis combinações. O critério de inclusão para as referências ocorreu da seguinte maneira: (1) para as pesquisas de agregação familiar foram selecionados os estudos com estimativas de heritabilidade (h^2) a partir de 1996, provenientes de diferentes países e com base no delineamento de famílias nucleares e/ou *pedigrees* extensos; (2) para as pesquisas de *linkage*, foram selecionados apenas os estudos com resultados significativos em um ou mais cromossomas e (3) para os estudos de associação genética entre HA, genes candidatos e seus variantes alélicos, foram selecionadas as evidências mais recentes com base em delineamento de caso-controle.

RESULTADOS

Estudos de Agregação Familiar

Diversas pesquisas realizadas com famílias em diferentes países salientaram a presença de agregação familiar nos valores da PA (Quadro 1). Dos 21 estudos que atenderam os critérios de inclusão, quatro foram realizados em populações europeias⁶⁻⁹, 11 na população norte-americana^{4,10-19}, quatro em populações asiáticas^{5,20-22}, um na população africana²³ e um na população da Oceania²⁴.

Na população europeia as estimativas de h^2 para a PAS e a PAD variaram entre 0,14⁷ a 0,51⁸ e 0,06⁹ a 0,30⁶, respectivamente. A população norte-americana apresentou valores de contribuição genética para a PAS que variaram entre 0,16¹⁴ a 0,68⁴ e para a PAD entre 0,21¹⁵ a 0,56^{4,18}. Estudos realizados em populações asiáticas apresentaram contribuições genéticas entre 0,19²² a 0,55⁵ e 0,09²² a 0,62⁵ para a PAS e PAD, respectivamente. Na população africana as estimativas de h^2 encontradas foram de 0,45 e 0,43 para a PAS e PAD, respectivamente²³. Uma pesquisa realizada com a população da Oceania com 1319 famílias nucleares australianas encontrou $h^2=0,27$ para a PAS e a PAD²⁴.

Estudos de Linkage

Os resultados obtidos através das estimativas de h^2 indicam que os fatores genéticos governam, em parte, a variabilidade dos valores da PA no seio das famílias. Essas informações tornam-se imprescindíveis para dar sequência às etapas da pesquisa em epidemiologia genética.

Quadro 1. Metodologia e resultados dos estudos com base na estimativa de heritabilidade ($h^2 \pm$ erro padrão) na variabilidade nos níveis da pressão arterial agrupados de acordo com a população estudada.

População	Autor ^{ref} , País	Propósito	Amostra	Delineamento	Principais resultados (h^2)	
					Fenótipos	
					PAS	PAD
Européia	Saunders et al ⁹ Inglaterra	Estimar a h^2 dos FatR das DCV (PAS, PAD, IMC, RCQ C-HDL, C-total)	17690 indivíduos pertencentes a 6183 famílias	Famílias nucleares	0,18 \pm 0,06	0,06 \pm 0,05
	Mills et al ⁶ Inglaterra	Estimar a h^2 dos componentes da SM (PAS, PAD, IMC, TG, C-HDL, GL, RCQ)	811 indivíduos adultos pertencentes a 278 famílias	Famílias nucleares	0,29	0,30
	Freeman et al ⁷ Inglaterra	Estimar a h^2 dos componentes da SM (PAS, IMC, TG, C-HDL, GL, RCQ)	537 indivíduos pertencentes a 89 famílias 217 σ^7 (41,9 \pm 16,1 anos) e 320 ϕ^7 (44,1 \pm 16,8 anos)	Pedigrees extensos	0,14	–
	Livshits e Gerber ⁸ Rússia	Estimar a h^2 da PAS e PAD	514 indivíduos pertencentes a 135 famílias Pais: 115 σ^7 (63,6 \pm 6,1 anos) e 122 ϕ^7 (62,9 \pm 5,9 anos) Filhos: 178 σ^7 (34,4 \pm 9,9 anos) e 122 ϕ^7 (36,6 \pm 10,4 anos)	Famílias nucleares	0,51 \pm 0,13	0,20 \pm 0,09
Norte Americana	Butte et al ¹⁰ EUA	Estimar a h^2 dos componentes da SM (PAS, PerCint, TG, C-HDL, GL)	600 pais e 1030 crianças (4-19 anos) pertencentes a 319 famílias de origem mexicana do Viva La Família Study	Pedigrees extensos	0,32 \pm 0,07	–
	North et al ¹¹ EUA	Estimar a h^2 dos FatR das DCV (PAS, PAD, PerCint, TG, C-HDL, C-LDL, IMC)	950 indivíduos adultos pertencentes a 32 famílias participantes do The Strong Heart Family Study	Pedigrees extensos	0,23 \pm 0,06	0,34 \pm 0,07
	Liu et al ¹² EUA	Estimar a h^2 dos FatR das DCV (PAS, IMC, C-HDL, TG, GL)	2117 indivíduos adultos pertencentes a 330 famílias caucasianas participantes do The Framingham Heart Study	Pedigrees extensos	0,24 \pm 0,04	–
	McQueen et al ¹³ EUA	Estimar a h^2 dos componentes da SM (PAS, IMC, TG, C-HDL, GL)	1617 indivíduos adultos (30-69 anos) de origem caucasiana participantes do The Framingham Heart Study	Pedigrees extensos	0,48	–
	Martin et al ¹⁴ EUA	Estimar a h^2 dos componentes da SM (PAS, IMC, TG, C-HDL, C-total)	1648 indivíduos adultos pertencentes a 330 famílias participantes do The Framingham Heart Study	Pedigrees extensos	0,16 \pm 0,35	–
	Camp et al ¹⁵ EUA	Estimar h^2 da PAS, PAD e pressão de pulso	2444 indivíduos adultos pertencentes a 98 famílias 1304 σ^7 (26,5 \pm 18,1 anos) e 1140 ϕ^7 (29,3 \pm 18,2 anos)	Pedigrees extensos	0,19	0,21
	Cheng et al ¹⁶ EUA	Estimar h^2 da PAS, PAD e IMC	390 indivíduos adultos (55,7 \pm 8,6 anos) pertencentes a 77 famílias de origem hispânica	Famílias nucleares	0,64 \pm 0,14	0,34 \pm 0,14
	Hsueh et al ¹⁷ EUA	Estimar a h^2 dos FatR (PAS, PAD, IMC, PerCint, TG, C-HDL, C-total, GL)	953 indivíduos adultos pertencentes a 45 famílias participantes do The Amish Family Diabetes Study Pais: 35-65 anos Filhos: \geq 18 anos	Pedigrees extensos	0,18 \pm 0,06	0,24 \pm 0,07
	Levy et al ¹⁸ EUA	Estimar a h^2 da PAS e PAD	1593 famílias participantes do The Framingham Heart Study	Pedigrees extensos	0,57	0,56
	An et al ¹⁹ EUA	Estimar a h^2 da PA e FC	552 indivíduos pertencentes a 98 famílias participantes do The HERITAGE Family Study 257 σ^7 e 265 ϕ^7 (17-65 anos)	Famílias nucleares	0,51	0,42

continua \downarrow

População	Autor ^{ref} , País	Propósito	Amostra	Delimitação	Principais resultados (h ²)	
					Fenótipos	
					PAS	PAD
Norte Americana	Gu et al ⁴ EUA	Estimar a h ² da PAS e PAD	434 indivíduos pertencentes a 86 famílias brancas e 193 indivíduos pertencentes a 74 famílias negras participantes do <i>The HERITAGE Family Study</i>	Famílias nucleares	0,43*	0,24*
			Brancos Pais: 85♂ (52,8±5,2 anos) e 85 ♀ (51,5±5 anos) Filhos: 127♂ (24,7±5,9 anos) e 137♀ (24,2±5,8 anos) Negros Pais: 22♂ (50,4±7,5 anos) e 37 ♀ (47,6±7,1 anos) Filhos: 50♂ (26,8±6,8 anos) e 84♀ (26,5±7,4 anos)		0,68 [§]	0,56 [§]
Asiática	Chien et al ²⁰ China	Estimar a h ² dos componentes da SM (PAS, PAD, IMC, PerCint, TG, C-HDL, GL)	1356 indivíduos participantes do <i>The Chin-Shan Community Family Study</i> Adultos: 300♂ e 353♀ Adolescentes: 342♂ e 361♀	Pedigrees extensos	0,32± 0,06	0,23± 0,08
	Li et al ⁵ China	Estimar a h ² dos componentes da SM (PAS, PAD, IMC, PerCint, TG, C-HDL, GL)	913 indivíduos (25-54 anos) pertencentes a 179 famílias participantes do <i>The Hong Kong Family Diabetes Study</i>	Pedigrees extensos	0,55± 0,08	0,62± 0,08
	Ng et al ²¹ China	Estimar a h ² dos componentes da SM (PAS, PAD, PerCint, TG, C-HDL)	137 indivíduos pertencentes a 55 famílias do <i>The Hong Kong Family Diabetes Study</i> 58♂ e 79♀ (43±9 anos)	Pedigrees extensos	0,45 – 0,63 [¶]	
	Jee et al ²² Coreia do Sul	Estimar a h ² dos FatR das DCV (PAS, PAD, IMC, C-total)	7589 indivíduos pertencentes a 1891 famílias do <i>The Korea Medical Insurance Corporation Study</i> ♂34,01±21,23 anos ♀35,41±21,93 anos	Famílias nucleares	0,19± 0,014	0,09± 0,008
Oceania	Knuiman et al ²⁴ Austrália	Estimar a h ² dos FatR das DCV (PAS, PAD, IMC, C-total)	4178 indivíduos adultos pertencentes a 1319 famílias Pais: 881♂ (55±11 anos) e 1068 ♀ (54±11 anos) Filhos: 1108♂ (34±13 anos) e 1121♀ (35±14 anos)	Famílias nucleares	0,27	0,27
Africana	Rotimi et al ²³ Nigéria	Estimar a h ² da PAS e PAD	1552 indivíduos pertencentes a 510 famílias Pais: 320♂ (56±9,2 anos) e 370 ♀ (50,3±10 anos) Filhos: 475♂ (26,2±13 anos) e 387♀ (25,9±12,3 anos)	Famílias nucleares	0,45	0,43

FatR: fatores de risco, **DCV:** doenças cardiovasculares, **PAS:** pressão arterial sistólica, **PAD:** pressão arterial diastólica, **IMC:** índice de massa corporal, **RCQ:** relação cintura-quadril, **C-HDL:** colesterol - *high density lipoproteins*, **C-total:** colesterol total, **SM:** síndrome metabólica, **TG:** triglicerídios, **GL:** glicemia, **HA:** hipertensão arterial, **PerCint:** perímetro da cintura, **C-LDL:** colesterol - *low density lipoproteins*, **FC:** frequência cardíaca, *: brancos, §: negros, ¶: brancos e negros, ¶: h² dos fenótipos PAS, PAD, PerCint, TG e C-HDL.

Tabela 1. Metodologia e resultados de dois estudos que apresentaram *linkage* significativo em cromossomas, para a pressão arterial sistólica, com os respectivos marcadores e posições.

Autor, País	Propósito	Amostra	Delineamento	Software utilizado	Principais resultados fenótipo / marcador / cromossoma / posição (cM)
Levy et al ¹⁸ EUA	Verificar <i>linkage</i> na PA	1702 indivíduos adultos (47,5±8,8 anos) pertencentes a 332 famílias participantes do <i>The Framingham Heart Study</i>	<i>Pedigrees</i> extensos	SOLAR	PAS GATA25A04 (D17S1299) / 17 / 62* ATC6A06 / 17 / 67*
Krushkal et al ²⁵ EUA	Verificar <i>linkage</i> na PAS	427 indivíduos pertencentes a 55 famílias	<i>Pedigrees</i> extensos	CHLC	PAS D2S1788 / 2p22.1-2p21 / 57 - 59 [§] D5S1471 / 5q33.3-5q34 / 188 - 192 [§] D6S1009-D6S1003 / 6q23.1-6q24.1 / 134 - 155 [§] D15S652 / 15q25.1-15q26.1 / 84 e 101 [§]

PA: pressão arterial, *****: presença de *linkage* (*lod score* >3), **PAS:** pressão arterial sistólica, **§**: presença de *linkage* com base no valor de *p*.

Foram encontrados 14 estudos com base em *genome wide scan* que procuraram verificar a presença de *linkage* em diversos cromossomas, afim de identificar regiões responsáveis (e seus genes candidatos) pela variabilidade dos valores da PA. Contudo, somente duas pesquisas referenciaram a presença de *linkage* significativo (*lod score* >3) para a PAS nos cromossomas 2 (2p22.1-2p21), 5 (5q33.3-5q34), 6 (6q23.1-6q24.1), 15 (15q25.1-15q26.1)²⁵ e 17 (17q12-21)¹⁸ onde possivelmente poderão se situar os genes responsáveis pelo controle desta componente da PA (Tabela 1).

Estudos de Associação

As pesquisas na área da genética molecular procuram associar determinadas variações na sequência de DNA (aqui referenciados por alelos) em genes candidatos que se especula regularem a PA (Quadro 2).

DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da importância dos fatores genéticos na variabilidade dos valores da PA. A detecção e a avaliação da agregação familiar são os primeiros passos na análise genética de qualquer característica externa apresentada por um indivíduo. De um modo geral, os resultados são consistentes ao referirem que uma parte moderada a elevada da variabilidade populacional da PA, subdividida em suas duas componentes (PAS e PAD), é condicionada por fatores genéticos. Em nove^{4,5,8,13,16,18,19,21,23} dos 21 estudos selecionados, os valores de h^2 foram superiores a 0,45. Contudo, observa-se uma ampla variabilidade nas estimativas de h^2 entre os estudos. É importante salientar que além do fato da PA ser um fenótipo poligênico, influenciado por um gran-

de número de fatores que pode possuir mecanismos genéticos diferenciados em populações distintas, a discrepância observada pode ser devida, também, às diferenças na dimensão amostral, aspectos étnicos e culturais inerentes a cada população e o *design* de pesquisa.

Apesar de ter sido encontrada a presença de *linkage* para a PAS em alguns cromossomas (2, 5, 6, 15²⁵ e 17¹⁸), onde possivelmente poderão se situar os genes responsáveis pelo controle dessa componente da PA, Martin et al¹⁴ e Ng et al²¹ não a verificaram em nenhum dos 22 pares de cromossomas. Da mesma maneira, tanto para a PAD quanto para a HA, nenhum dos estudos consultados verificaram a presença de *linkage*.

Acredita-se que a identificação de marcadores (polimorfismos funcionais) em genes que sinalizam para uma maior ou menor atividade de um determinado sistema regulatório poderia estar associado ao maior risco do desenvolvimento de HA²⁶. O gene receptor do sistema β_2 adrenérgico (ADRB2) é um dos genes candidatos que mais atenção tem solicitado dos pesquisadores. É sabido que, dentre outras funções, o sistema nervoso simpático controla a homeostase da PA exercendo forte influência sobre o débito cardíaco e o tônus vascular²⁷. Assim, tendo em consideração a importância fisiológica reguladora do gene ADRB2, algumas variantes funcionais poderiam estar associadas a origem da HA²⁷. Alguns estudos procuraram verificar associação entre os polimorfismos do gene ADRB2 e a HA²⁷⁻³⁰, contudo, os resultados são controversos. Villares et al³⁰ encontraram associação significativa entre o polimorfismo Gln27Glu e a HA em obesos mórbidos e Ge et al²⁸ obtiveram os mesmos resultados entre os polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu e a HA estágio II. Porém, Kato et al²⁷ e Tomaszewski et al²⁹ não obtiveram os mesmos resultados nesses e em outros polimorfismos

Quadro 2. Metodologia e principais resultados dos estudos de associação entre genes candidatos e hipertensão arterial.

Autor ^{ref} , País	Propósito	Amostra	Genes candidatos	Principais resultados	Conclusões
Mettimano et al ³⁵ Itália	Verificar associação entre os alelos CCR2 e CCR5 com os níveis de PA em indivíduos hipertensos	118 indivíduos com HA estágio I e II 90♂ e 28♀ (27-54 anos)	CCR2 (OMIM 601267) CCR5 (OMIM 601373)	Não foi observada associação significativa entre CCR2 e a PA Associação significativa entre CCR5 e a PAS	Os resultados evidenciam a influência do gene CCR5 no estabelecimento dos níveis da PA
Barbalic et al ³⁴ Escócia	Verificar associação entre os polimorfismos de três genes do sistema renina angiotensina e o desenvolvimento da HA	244 indivíduos 119 hipertensos (61♂ e 58♀ - 35,4±5,3 anos) 125 normotensos (66♂ e 59♀ - 34,8±5,3 anos)	ACE (OMIM 106180) AGT (OMIM 106150) AT1R (OMIM 106165)	Somente os polimorfismos do gene ACE apresentaram associação significativa com a HA	Os resultados evidenciam a influência do gene ACE na susceptibilidade da HA
Wang et al ³⁶ China	Verificar associação entre os polimorfismos no gene GRK4 e a HAP	993 indivíduos 503 hipertensos (262♂ e 241♀ - 53,5±9,3 anos) 490 normotensos (257♂ e 233♀ - 53,5±9,2 anos)	GRK4 (OMIM 137026) polimorfismos R65L, A142V e A486V	Associação significativa entre a variante do alelo A486V e a HAP	Os resultados encontrados na população chinesa vão de encontro aos encontrados na população italiana e austríaca, indicando a influência do gene GRK4 na HAP
Danoviz et al ³⁷ Brasil	Verificar associação entre o polimorfismo GNB3 e a HA	1568 indivíduos 715♂ e 853♀ (44,8±0,3 anos)	C825T (OMIM 139130)	Associação significativa de C825T com a PAS somente em indivíduos obesos	Os resultados encontrados fornecem evidências importantes sobre o papel do alelo C825T na susceptibilidade da HA
Zhao et al ³² China	Verificar associação entre os três polimorfismos do gene eNOS e a HAP	993 indivíduos 503 hipertensos (262♂ e 241♀ - 53,5±9,3 anos) 490 normotensos (257♂ e 233♀ - 53,5±9,2 anos)	eNOS (OMIM 163729) polimorfismos T-786C, intron4b/a e G894T	Não foi observada associação entre os polimorfismos e a HA	Os resultados sugerem que esses polimorfismos não são responsáveis pelo controle e susceptibilidade da HAP
Ge et al ²⁸ China	Verificar associação entre os polimorfismos do gene ADRB2 e a HA estágio II	1007 indivíduos 503 hipertensos (262♂ e 241♀ - 53,5±9,3 anos) 504 normotensos (263♂ e 241♀ - 53,6±9,2 anos)	ADRB2 (OMIM 109690) polimorfismos -47CT, Arg16Gly e Gln27Glu	Associação significativa entre os polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu com a HA	Os resultados sugerem que os polimorfismos Gly16 e Gln27 do gene ADRB2 evidenciam um aumento no risco para a HA estágio II
Gu et al ³⁸ China	Verificar associação entre os polimorfismos do gene CYP11B2 e a HA estágio II	1006 indivíduos 503 hipertensos (262♂ e 241♀ - 53,5±9,3 anos) 503 normotensos (262♂ e 241♀ - 53,6±9,1 anos)	CYP11B2 (OMIM 124080) polimorfismos -344T, Lys173 e IC-conversora do gene CYP11B2	Associação significativa entre os polimorfismos Lys173, IC e a HA nas mulheres	Os resultados sugerem que os polimorfismos Lys173 e IC-conversora do gene CYP11B2 evidenciam um aumento no risco para a HA estágio II somente nas mulheres
Tomaszewski et al ²⁹ Escócia	Verificar associação entre os polimorfismos do gene ADRB2 e a HAP	629 indivíduos pertencentes a 207 famílias 313♂ e 316♀ (45,8±15,7 anos)	ADRB2 (OMIM 109690) polimorfismos Arg16Gly, Gln27Glu e Thr164Ile-3	Não foi observada associação significativa em nenhum dos três polimorfismos com a HAP	Os resultados sugerem que esses três polimorfismos do gene ADRB2 não são os responsáveis pelo controle e susceptibilidade para a HAP

continua →

Autor ^{ref} , País	Propósito	Amostra	Genes candidatos	Principais resultados	Conclusões
Kato et al ²⁷ Japão	Verificar associação entre os polimorfismos do gene ADRB2 e a HA	1475 indivíduos 842 hipertensos (440♂ e 402♀ - 65,9±11,0 anos) 633 normotensos (366♂ e 267♀ - 58,9±13,2 anos)	ADRB2 (OMIM 109690) polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu	Não foi observada associação significativa em nenhum de ambos os polimorfismos com a HA	Os resultados sugerem que ambos os polimorfismos do gene ADRB2 não são responsáveis pelo controle e susceptibilidade da HA
Hengstenberg et al ³⁹ Alemanha	Verificar associação entre o gene GNB3 e a HA	2052 indivíduos 1020♂ e 1032♀ (53-55 anos)	GNB3 (OMIM 139130)	Associação significativa entre GNB3 e a PAD nos indivíduos masculinos que não faziam uso de medicamentos antihipertensivos	Os resultados sugerem que o gene GNB3 seja responsável pelo controle dos níveis de PAD
Benjafeld et al ³³ Austrália	Verificar associação entre o gene eNOS e a HAP	299 indivíduos 110 hipertensos (50♂ e 60♀ - 52±12 anos) 189 normotensos (109♂ e 80♀ - 48±10 anos)	eNOS (OMIM 163729)	Não foi observada associação significativa entre o gene eNOS e a HAP	Os resultados sugerem que o gene eNOS não é o responsável pelo controle e susceptibilidade da HAP
Shoji et al ³¹ Japão	Verificar associação entre dois polimorfismos do gene eNOS e a HA	376 indivíduos 183 hipertensos (83♂ e 100♀ - 56,9±9,6 anos) 193 normotensos (67♂ e 126♀ - 54,4±11,9 anos)	eNOS (OMIM 163729) polimorfismos 27-bp e Glu-298Asp	Associação significativa entre o polimorfismo Glu298Asp e a HA	Os resultados sugerem que o polimorfismo Glu298Asp do gene eNOS pode representar um marcador genético susceptível para o controle da HA
Villares et al ³⁰ Brasil	Verificar associação entre o polimorfismo do gene ADRB2 e a HA em obesos mórbidos	136 indivíduos (15-68 anos)	ADRB2 (OMIM 109690) polimorfismo Gln27Glu	Associação significativa entre o polimorfismo Gln27Glu e a HA	Os resultados sugerem que o polimorfismo Gln27Glu do gene ADRB2 evidencia um aumento de 4,7 vezes no risco para a HA em obesos mórbidos

PA: pressão arterial, **HA:** hipertensão arterial, **OMIM:** *Online Mendelian Inheritance in Man*, **PAS:** pressão arterial sistólica, **HAP:** hipertensão arterial primária, **PAD:** pressão arterial diastólica.

do gene ADRB2. Outros genes candidatos estudados são os das enzimas conversoras de óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS), responsáveis pela síntese do óxido nítrico, um importante regulador da PA. A anulação do gene eNOS propicia variabilidade da PA e a HA. Shoji et al³¹ verificaram que o polimorfismo Glu298Asp apresentou associação significativa com a hipertensão. Zhao et al³² e Benjafeld et al³³ não conseguiram encontrar tal associação em polimorfismos distintos. Igualmente importante na regulação dos valores da PA, o sistema renina-angiotensina caracteriza-se por um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental está relacionado com a PA e a homeostasia hidroeletrólítica no organismo. Barbali et al³⁴ verificaram que dos três genes envolvidos nesse sistema (ACE, AGT, AT1R), somente os polimorfismos do gene ACE apresentaram associação significativa com a HA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a PA é um fenótipo complexo, de

natureza altamente poligênica, independentemente da relevância dos fatores ambientais. A utilização de amostras de diferentes países e continentes evidencia que na variação fenotípica total, os fatores genéticos explicam entre 14-68% da PAS e 6-62% da PAD. Os resultados de *linkage* salientam sobretudo a presença de regiões candidatas pela regulação nos valores da PAS nos cromossomas 2, 5, 6, 15 e 17. Os principais genes candidatos na regulação da PA (ADRB2, eNOS) têm mostrado resultados díspares na associação com a hipertensão.

Os resultados da pesquisa já efetuada não são ainda suficientes para identificação precisa dos genes e seus variantes responsáveis pela HA. Ainda está distante de ser esclarecida a sua base genética e interações com diversos fatores ambientais originadores da variação populacional e individual. Contudo, novas tecnologias de *microarrays* e estratégias de *association mapping* sugerem novos desafios à pesquisa sobre essa doença complexa, cuja importância, em termos de saúde pública e qualidade de vida, é muito relevante para se continuar no

seu rastro. Há também que adicionar pesquisa de epidemiologia analítica com ensaios clínicos randomizados para se verificar a resposta de variantes genéticas relevantes ao efeito de agentes ambientais como o exercício físico e a alimentação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- JNC-7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.
- AHA. Heart Disease and Stroke Statistics - 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:25-146.
- Gonçalves LM. Genetic markers of hypertension: what will the future bring? *Rev Port Cardiol* 2002;21(1):39-43.
- Gu C, Borecki I, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, et al. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study. *Hum Biol* 1998;70(1):77-90.
- Li JK, Ng MC, So WY, Chiu CK, Ozaki R, Tong PC, et al. Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(1):46-52.
- Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(4):732-738.
- Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med* 2002;19(12):994-999.
- Livshits G, Gerber LM. Familial factors of blood pressure and adiposity covariation. *Hypertension* 2001;37(3):928-935.
- Saunders CL, Gulliford MC. Heritabilities and shared environmental effects were estimated from household clustering in national health survey data. *J Clin Epidemiol* 2006;59(11):1191-1198.
- Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, et al. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res* 2005;58(6):1243-1248.
- North KE, Howard BV, Welty TK, Best LG, Lee ET, Yeh JL, et al. Genetic and environmental contributions to cardiovascular disease risk in American Indians: the strong heart family study. *Am J Epidemiol* 2003;157(4):303-314.
- Liu XQ, Hanley AJ, Paterson AD. Genetic analysis of common factors underlying cardiovascular disease-related traits. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S56.
- McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangelo SL. A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S96.
- Martin LJ, North KE, Dyer T, Blangero J, Comuzzie AG, Williams J. Phenotypic, genetic, and genome-wide structure in the metabolic syndrome. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S95.
- Camp NJ, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Coon H, Malhotra A, Cawthon RM, et al. Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended Utah pedigrees. *Hypertension* 2003;42(3):322-328.
- Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, Xiang AH, Wang N, Quinones M, et al. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation* 2001;104(11):1255-1260.
- Hsueh WC, Mitchell BD, Aburomia R, Pollin T, Sakul H, Gelder Ehm M, et al. Diabetes in the Old Order Amish: characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23(5):595-601.
- Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000;36(4):477-483.
- An P, Rice T, Gagnon J, Borecki IB, Perusse L, Leon AS, et al. Familial aggregation of resting blood pressure and heart rate in a sedentary population: the HERITAGE Family Study. *Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics. Am J Hypertens* 1999;12(3):264-270.
- Chien KL, Hsu HC, Chen WJ, Chen MF, Su TC, Lee YT. Familial aggregation of metabolic syndrome among the Chinese: Report from the Chin-Shan community family study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(3):418-424.
- Ng MC, So WY, Lam VK, Cockram CS, Bell GI, Cox NJ, et al. Genome-wide scan for metabolic syndrome and related quantitative traits in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21-q25. *Diabetes* 2004;53(10):2676-2683.
- Jee SH, Suh I, Won SY, Kim MY. Familial correlation and heritability for cardiovascular risk factors. *Yonsei Med J* 2002;43(2):160-164.
- Rotimi CN, Cooper RS, Cao G, Ogunbiyi O, Ladipo M, Owoaje E, et al. Maximum-likelihood generalized heritability estimate for blood pressure in Nigerian families. *Hypertension* 1999;33(3):874-878.
- Knuiman MW, Divitini ML, Welborn TA, Bartholomew HC. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. *Ann Epidemiol* 1996;6(3):188-194.
- Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E. Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 1999;99(11):1407-1410.
- Barreto-Filho JA, Krieger JE. Genética e hipertensão arterial: Conhecimento aplicado à prática clínica? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;13(1):46-55.

27. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Sato T, Yamori Y, et al. Association analysis of beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms with hypertension in Japanese. *Hypertension* 2001;37(2):286-292.
28. Ge D, Huang J, He J, Li B, Duan X, Chen R, et al. Beta2-Adrenergic receptor gene variations associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Ann Hum Genet* 2005;69(Pt 1):36-44.
29. Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ, Wang WY, Lacka B, Padmanabahn S, et al. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. *Hypertension* 2002;40(3):286-291.
30. Villares SM, Mancini MC, Gomez S, Charf AM, Franzanatto E, Halpern A. Associação entre polimorfismo Gln27Glu do receptor beta-2 adrenérgico e hipertensão arterial sistêmica em obesos mórbidos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(1):72-80.
31. Shoji M, Tsutaya S, Saito R, Takamatu H, Yasujima M. Positive association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with hypertension in northern Japan. *Life Sci* 2000;66(26):2557-2562.
32. Zhao Q, Su SY, Chen SF, Li B, Gu DF. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese. *Chin Med J* 2006;119(13):1065-1071.
33. Benjafeld AV, Morris BJ. Association analyses of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13(9):994-998.
34. Barbalic M, Skaric-Juric T, Cambien F, Barbaux S, Poirier O, Turek S, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19(8):837-842.
35. Mettimano M, Specchia ML, La Torre G, Bruno A, Ricciardi G, Savi L, et al. Blood pressure regulation by CCR genes. *Clin Exp Hypertens* 2006;28(7):611-618.
36. Wang Y, Li B, Zhao W, Liu P, Zhao Q, Chen S, et al. Association study of G protein-coupled receptor kinase 4 gene variants with essential hypertension in northern Han Chinese. *Ann Hum Genet* 2006;70:778-783.
37. Danoviz ME, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Hypertension, obesity and GNB 3 gene variants. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(3):248-252.
38. Gu D, Ge D, He J, Li B, Chen J, Liu D, et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. *Clin Genet* 2004;66(5):409-416.
39. Hengstenberg C, Schunkert H, Mayer B, Doring A, Lowel H, Hense HW, et al. Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene (GNB3) with arterial hypertension but not with myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2001;49(4):820-827.

Endereço para correspondência

José António Ribeiro Maia
Universidade do Porto –
Faculdade de Desporto.
Laboratório de Cineantropometria e Gabinete de
Estatística Aplicada.
Rua Dr. Plácido Costa, 91 – 4200-450
Porto – Portugal.
E-mail: jmaia@fade.up.pt