

Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica

Ricardo BONFIM-SILVA^{1, 2*}

Domingos Lázaro Souza RIOS³

RESUMO: A Hipertensão Arterial Sistêmica é considerada um fator de risco para a doença arterial coronariana (DAC). A hipertensão e a aterosclerose são as duas maiores doenças do sistema arterial e estão intimamente associadas. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem sido identificado como uma via crítica para o controle da pressão sanguínea e funções renais. Este sistema possui um papel importante na regulação da pressão sanguínea, influenciando a homeostase sal/água e consequentemente possuindo uma relação íntima com o processo da hipertensão. Já que a hipertensão surge como um fator de risco para a DAC, o SRAA também está relacionado com esta doença. A maioria das doenças humanas são poligênicas e multifatoriais, ou seja, são governadas por muitos genes e causadas por um conjunto de fatores que agem conjunta e simultaneamente. Devido à grande relação já citada do SRAA com a hipertensão e DAC, polimorfismos em genes candidatos deste sistema, bem como, polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA) e do gene do Angiotensinogênio (AGT) têm sido extensivamente analisados como determinantes genéticos destas doenças. Os estudos de polimorfismos genéticos possuem várias funções, dentre elas, a determinação de marcadores moleculares relacionados ao desenvolvimento de doenças. Isto se torna importante, pois o desenvolvimento de marcadores moleculares pode dar origem a um novo prognóstico. No caso da DAC e hipertensão, alterações no SRAA estão intimamente relacionados à ocorrência dessas doenças, e como consequência polimorfismos em genes que controlam este sistema pode nos direcionar a entender como a genética influencia o desenvolvimento destas doenças.

Palavras-chave: hipertensão. doença arterial coronariana. enzima conversora da angiotensina. angiotensinogênio. polimorfismos.

Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone on coronary arterial disease and systemic arterial hypertension

ABSTRACT: Hypertension is considered a risk factor for coronary artery disease (CAD). Hypertension and atherosclerosis are the two major diseases of the arterial system and are closely associated. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been identified as a critical path for the control of blood pressure and kidney function. This system has an important role in regulating blood pressure by influencing homeostasis salt / water and therefore having an intimate relationship with the process of hypertension. Since hypertension emerges as a risk factor for CAD, the RAAS is also related to this disease. Most human diseases are polygenic and multifactorial, they are governed by many genes and caused by a combination of factors acting together and simultaneously. Due to the strong relationship already mentioned between RAAS and hypertension and CAD, polymorphisms in candidate genes of this system, as well as polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene (ACE) and angiotensinogen gene (AGT) have been analyzed extensible as genetics determinants of these diseases. Studies of genetic polymorphisms have several functions, among them the determination of molecular markers linked to disease development. This becomes important because the development of molecular markers may lead to a new prognosis. In the case of CAD and hypertension, changes in the RAAS are closely related to the occurrence of these diseases, and consequently polymorphisms in genes that control this system can direct us to understand how the genetic influences the development of these diseases.

Keywords: hypertension. coronary artery disease. angiotensin converting enzyme. angiotensinogen. polymorphisms.

¹ Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

² Mestre em Genética/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

³ Universidade do Estado da Bahia – UNEB

* bonfim.ricardo@yahoo.com.br

Esta revisão irá sumarizar os aspectos genéticos e gerais da Hipertensão Arterial Sistêmica e da Doença Aterosclerótica Coronariana (DAC) focando em dois dos principais polimorfismos estudados no sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o polimorfismo de inserção/deleção no gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA) e o M235T no gene do angiotensinogênio (AGT).

1. Aspectos Gerais da Hipertensão Arterial Sistêmica e da Doença Aterosclerótica Coronariana

A hipertensão arterial sistêmica é um dos maiores problemas de saúde no Brasil, estando associada a sérios riscos de morbimortalidade cardiovascular, contribuindo diretamente para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência arterial periférica e morte prematura (Silveira, 2001).

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial e poligênica, em que o substrato genético alterado predispõe o indivíduo à ação de fatores ambientais, que desencadeiam o desequilíbrio dos complexos sistemas (hipertensores e hipotensores) que regulam a pressão arterial (Krieger *et al.*, 1996).

Há evidências sugerindo que genes podem contribuir para 30% da variação da pressão

sanguínea. Entretanto, o número de genes envolvidos ou o modelo de interação com outros genes são desconhecidos (Caulfield *et al.*, 1995).

Há dois tipos de hipertensão, a primária, que é a mais frequente, na maioria das vezes não tem uma causa geralmente estabelecida, mas vem sendo atribuída em parte, a alterações intrínsecas no manuseio renal de sódio. Na hipertensão secundária, a causa é conhecida, podendo ser desencadeada através de, por exemplo, problemas na artéria aorta, tumores, algumas doenças endocrinológicas e mais comumente causada por doenças renais. (Pascoal e Mion Junior, 1998).

Até recentemente, a hipertensão era diagnosticada e categorizada principalmente com base na pressão diastólica. No entanto, hoje se sabe que a morbimortalidade aumenta quando se eleva tanto a pressão diastólica quanto a sistólica (Massie, 1997). Dessa forma, considera-se hipertenso, um indivíduo com uma Pressão Arterial (PA) persistentemente alta, definida como uma pressão sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão sanguínea diastólica ≥ 90 mmHg, em três medidas independentes (Jnc-Vi, 1997).

A Hipertensão Arterial Sistêmica é considerada um fator de risco para as doenças cardiovasculares (Ogihara *et al.*, 2005), como a doença arterial coronariana (DAC). A hipertensão e a aterosclerose são as duas

maiores doenças do sistema arterial. Elas estão intimamente associadas; hipertensão gera aterosclerose, e menos frequentemente, aterosclerose gera hipertensão (Dustan, 1974). De fato, fortes evidências relacionam níveis de pressão sistólica, diastólica ou ambas, com maior probabilidade de ocorrência de doença isquêmica do coração, doenças cerebrovasculares, aterosclerose e mortalidade geral (Chor, 1998).

A importância desta associação foi bem definida nos achados do Estudo Framingham e no *Multiple Risk Factor Intervention Trial - MRFIT*. Embora, há alguns ensaios clínicos no controle da hipertensão arterial sistêmica, demonstrando associação com acidente vascular cerebral e com a insuficiência cardíaca congestiva, mas que não demonstram claramente alguma associação em eventos ateroscleróticos, principalmente quando no controle da hipertensão arterial sistêmica moderada (Gus *et al.*, 2002).

2. Aterogênese – processo de surgimento da aterosclerose

A aterosclerose é uma desordem comum, complexa, multifatorial e sistêmica, caracterizada por uma condição inflamatória crônica na parede arterial. Nos estágios iniciais se manifesta como uma disfunção endotelial causada pelos principais fatores de risco coronarianos, entre estes a hipercolesterolemia, o tabagismo, a hipertensão e o diabetes (Brull *et al.*, 2002;

Rundek *et al.*, 2002; Fruchart *et al.*, 2004). O estresse oxidativo possui um papel proeminente, visto que o acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas na matriz subendotelial é considerado o principal fator que leva ao processo inflamatório arterial, a proliferação das células do músculo liso local e a progressão da lesão aterosclerótica (Martinelli *et al.*, 2005).

O endotélio arterial normal tem contato direto com leucócitos circulantes, incluindo monócitos sanguíneos. Quando células endoteliais são submetidas à ativação inflamatória, elas aumentam a expressão de várias moléculas de adesão. Uma vez aderida à camada endotelial ativada, os monócitos por diapedese (passagem de células do sangue para o tecido), penetram na túnica íntima da artéria. Esta migração requer um gradiente quimioatrativo, na qual há a participação de várias quimiocinas. Residindo na íntima, os monócitos se transformam em macrófagos teciduais. Estes expressam “receptores scavenger”, que tem a função de englobar as moléculas de LDL oxidadas ou modificadas.

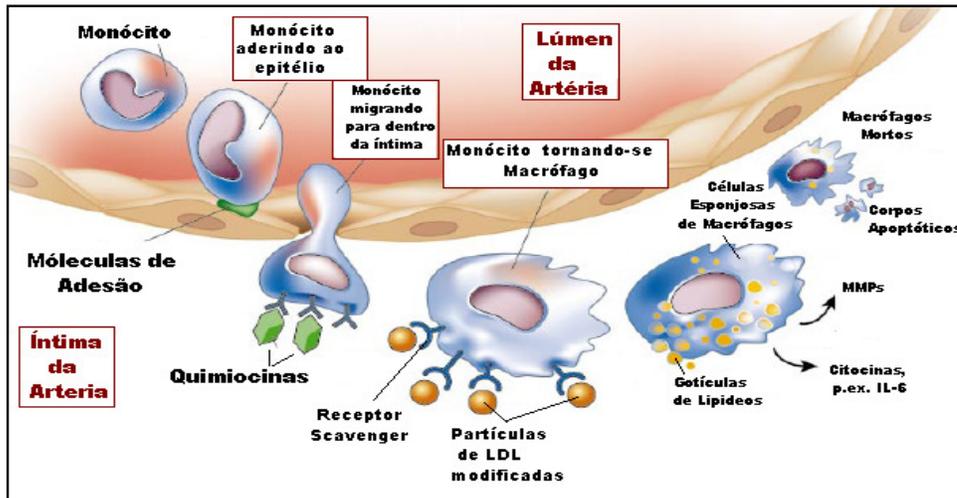


Figura 1 – Processo de formação das células esponjosas (princípio da aterogênese)
 FONTE: Adaptado de Libby (2002).

Como não podem metabolizar o colesterol, os macrófagos acumulam este lipídeo em vacúolos no citoplasma, dando origem a células com aspecto de esponja, as chamadas células esponjosas. Estas células secretam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (p. ex. Interleucina 6) que ampliam a resposta inflamatória. Macrófagos transformados em células esponjosas podem morrer no local, alguns por apoptose (Figura 1), liberando o seu conteúdo rico em colesterol que se acumula na artéria produzindo o tão chamado “núcleo necrótico” da lesão aterosclerótica que é envolto por uma capa fibrosa (Libby, 2002). A ativação de células mononucleares tem um papel chave nas complicações trombóticas da aterosclerose, por também produzir uma metaloproteinase (MMPs) (Figura 1) que pode degradar a matriz extracelular que confere resistência à capa fibrosa da placa aterosclerótica, esses trombos quando pequenos podem se organizar e contribuir para o crescimento da placa aterosclerótica (Libby, 2002).

3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

O SRAA tem sido identificado como uma via crítica para o controle da pressão sanguínea e funções renais (Danilczyk e Penninger, 2006). Este sistema possui um papel importante na regulação da pressão sanguínea, influenciando a homeostase sal/água (Paillard *et al.*, 1999) e consequentemente possuindo uma relação íntima com o processo da hipertensão. Já que a hipertensão surge como um fator de risco para as doenças cardiovasculares, o SRAA também está relacionado com estas doenças.

Os rins são os órgãos responsáveis por este mecanismo enzimático/hormonal do SRAA, estando assim, relacionado diretamente com a regulação da pressão-arterial. Quando a pressão cai até valores abaixo do normal, os rins secretam a substância renina para o sangue.

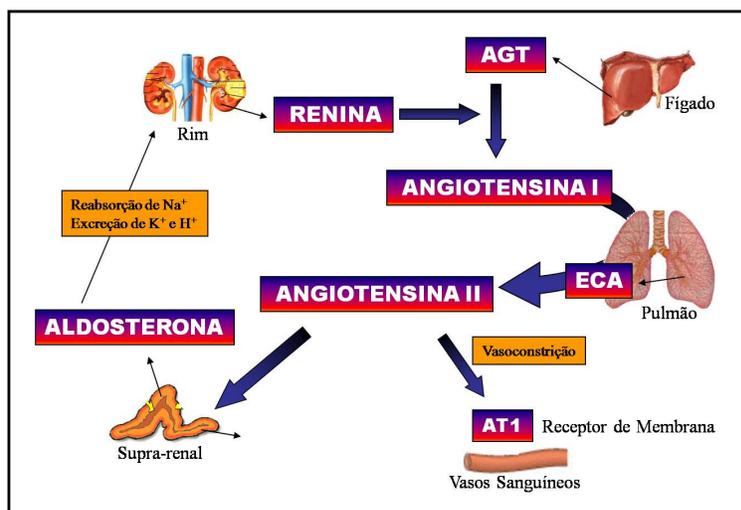


Figura 2 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
 AGT: Angiotensinogênio; ECA: Enzima Conversora da Angiotensina

Essa renina, por sua vez, atua como enzima, convertendo uma das proteínas plasmáticas, o substrato da renina ou angiotensinogênio, no hormônio angiotensina I. Esse hormônio tem efeito relativamente pouco intenso sobre a circulação.

A angiotensina I quando passa pelos vasos pulmonares, é rapidamente convertida em um segundo hormônio, a angiotensina II, por meio da enzima conversora da angiotensina I (ECA). Por sua vez, a angiotensina II produz vasoconstrição nas arteríolas, através da ligação aos receptores de membrana (p.ex. AT1), o que faz com que a pressão arterial aumente até os níveis normais. Este hormônio também estimula as glândulas supra-renais a secretarem aldosterona, que exerce um efeito direto sobre o rim, reduzindo a excreção tanto de água como de Na^+ na urina. Como consequência, tanto a água como o Na^+ ficam retidos no sangue, o que aumenta o volume sanguíneo, fazendo com que a pressão arterial retorne ao normal (Guyton, 1988) (Figura 2).

Portanto, qualquer disfunção neste sistema, ocasiona uma desregulação, no caso, um aumento na síntese dos componentes desta cascata, fazendo com que a pressão aumente além do normal, causando o estado patológico de hipertensão. De fato, de acordo com os estudos de Walker *et al.* (1979) níveis plasmáticos elevados de angiotensinogênio estão associados ao aumento nos níveis de pressão arterial.

A despeito do fato de o sistema renina-angiotensina estar sendo investigado há quase 100 anos, à medida que novas técnicas são incorporadas ao nosso arsenal, novas interações e propriedades do sistema são apreciadas. Neste contexto, existem inúmeras possibilidades para ocorrência de alterações na regulação do sistema ou nas propriedades de um de seus componentes que podem estar associados ao desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial (Krieger *et al.*, 1996)

4. Hipertensão em Afro-Descendentes

A grande prevalência da hipertensão em populações migrantes de ancestralidade africana e observações das altas taxas de complicações nos órgãos, em termos de derrame cerebral e doenças renais, têm gerado especulações em relação à possibilidade de haver diferenças nas bases genéticas para a hipertensão entre os grupos étnicos (Caulfield *et al.*, 1995).

De acordo Saunders (1995) a hipertensão é aproximadamente 33% a 50% mais frequente em Afro-descendentes que em Caucásios. Assim, danos no coração, rins, e estrutura cerebral podem ocorrer 3 a 7 vezes mais frequentemente em Afro-descendentes do que na população geral, associando-se a uma maior mortalidade de indivíduos deste grupo étnico.

Este aumento pode ser explicado por diferenças na fisiologia renal e regulação da pressão sanguínea entre as etnias. Por exemplo, indivíduos Afro-descendentes com hipertensão relacionada à sensibilidade ao sal são caracterizados por baixos níveis de renina. Fatores socioeconômicos também têm sido sugeridos como possíveis causas desta diferença (Ergul, 2000).

Algumas hipóteses buscam explicar esta fisiologia renal propensa a hipertensão em Afro-descendentes. Uma destas hipóteses é a chamada de hipótese dos sobreviventes ou dos escravos. Segundo ela, os antepassados

dos atuais Afro-descendentes foram trazidos como escravos da África em navios negreiros no período do Brasil colonial. Durante a travessia do Atlântico, esses escravos estavam sujeitos à diarreia e/ou desidratação, devido à privação de água. Portanto, aqueles que sobreviveram a estas condições durante a travessia e chegaram ao Brasil apresentavam uma maior capacidade de retenção de sódio e água. No novo continente, uma dieta de baixa qualidade e rica em sal teria um efeito negativo, tornando-os mais sensíveis a retenção de sal e água no organismo e consequentemente mais susceptíveis à hipertensão (Laguardia, 2005).

5. Aspectos Genéticos da Hipertensão Arterial Sistêmica e da Doença Arterial Coronariana

A característica mais importante do gene é a sua capacidade de ser reproduzido de modo idêntico de geração a geração. Entretanto, a evolução nunca teria sido possível se não tivesse havido alterações no material genético. Tais alterações são chamadas de mutações (Vogel e Motulsky, 2000).

Uma hipótese frequentemente proposta é que mutações individuais ocorreram em algum lugar no mundo em um indivíduo ou indivíduos em algum ponto da história da humanidade, e que estas mutações, juntamente com os *loci* vizinhos nos cromossomos “afetados”, foram mantidas como um fragmento ancestral através de

muitas gerações (Kato, 2002). As mutações que ocorrem numa frequência maior que 1% na população são chamadas de polimorfismos (Lewis, 2004).

A maioria das doenças humanas são poligênicas e multifatoriais, ou seja, são governadas por muitos genes e são causadas por um conjunto de fatores que agem conjunta e simultaneamente. Genes individuais têm um papel sutil na expressão de qualquer patologia poligênica. Além disso, existem variáveis não genéticas, tanto individuais (gênero, origem étnica, etc.) quanto ambientais (tabagismo, consumo de álcool, etc.), que são de grande importância nos estudos de associação entre fatores genéticos e o risco destas patologias (Kato, 2002).

Devido à grande relação já citada do SRAA com a hipertensão e DAC, polimorfismos em genes candidatos deste sistema, bem como, polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA) e do gene do Angiotensinogênio (AGT) têm sido extensivamente analisados como determinantes genéticos destas doenças.

5.1. Enzima Conversora Da Angiotensina I (ECA) e o Polimorfismo de Inserção/Deleção

A enzima conversora da angiotensina I (ECA) é uma metaloprotease produzida pelas células endoteliais principalmente dos pulmões que faz parte do SRAA. A ECA possuindo a função de clivar o decapeptídeo angiotensina

I, excluindo dois aminoácidos da porção carboxi-terminal, e liberando o octapeptídeo angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulador da aldosterona. Na maioria das espécies de mamíferos a forma predominante parece ter um peso molecular de 140-160 kDa. (Ehlers e Riordan, 1989; Harrap *et al.*, 1993).

A ECA está envolvida em muitas condições patológicas incluindo vasoconstrição, trombose coronariana e parada cardíaca (Acarturk *et al.*, 2005). Ela estimula a proliferação das células musculares lisas e, portanto pode ter um papel direto no processo de aterogênese (Guner *et al.*, 2005). O fato de que a ECA tecidual está localizada na região onde se encontram células inflamatórias e macrófagos e a associação da ECA com a instabilidade plaquetária, reforça a idéia de que a deleção neste gene tem um papel efetivo no desenvolvimento da DAC (Diet *et al.*, 1996).

Tabela 1 – Estudos de associação entre a variante I/D do gene da ECA e a hipertensão essencial e a doença arterial coronariana

| Autor/Ano | N | Sexo | População | Desfecho | Resultado |
|----------------------------------|-------------|------|-----------|----------|------------------------------|
| Casos/Controles | | | | | |
| (Acarturk <i>et al.</i> , 2005) | 176/131 | M F | Turquia | DAC | D [↑] |
| (Agachan <i>et al.</i> , 2003) | 109/86 | M F | Turquia | HE | D [↑] |
| (Arbustini <i>et al.</i> , 1995) | 255/133 | M F | Itália | IM | DD [↑] |
| (Bohn <i>et al.</i> , 1993) | 187/366 | M F | Noruega | IM | DD [↑] |
| (Glavnik e Petrovic, 2007) | 413/404 | M F | Eslovênia | HE | NS ^a |
| (Guner <i>et al.</i> , 2005) | 94/47 | M F | Turquia | DAC | NS ^b |
| (Harrap <i>et al.</i> , 1993) | 170 | M F | Escócia | PSA | NS |
| (Higaki <i>et al.</i> , 2000) | 1200/3814 | M F | Japão | HE | DD [↑] ^c |
| (Mondorf <i>et al.</i> , 1998) | 121/125 | M F | Alemanha | HE | NS |
| (Nakai <i>et al.</i> , 1994) | 178/100 | N I | Japão | DAC | D [↑] |
| (Ned <i>et al.</i> , 2011) | 248/1385 | M F | México | HE | DD [↓] ^d |
| (O'donnell <i>et al.</i> , 1998) | 3045 | M F | FHS* | HE e PSA | DD [↑] ^c |
| (Yanyan, 2011) | 10984/10074 | M F | China | HE | D [↑] |

DAC: doença arterial coronariana. HE: hipertensão essencial. PSA: pressão sanguínea alta. ↑ : aumento M F: masculino e feminino. NS: não significante. NI: Não informado. D: frequência ou portadores do respectivo alelo. DD: frequência de homocigoto para o respectivo alelo. * Framingham Heart Study.^a Em Caucásios. ^b Houve uma relação significativa entre pacientes com reestenose usando inibidores da ECA e o alelo D. ^c Apenas nos homens. ^d Apenas nas mulheres

O gene da ECA está localizado no cromossomo 17q23, possuindo 17kb, incluindo 26 éxons e 25 íntrons (Crisan e Carr, 2000). A clonagem e sequenciamento do gene da ECA revelaram um polimorfismo de Inserção/Deleção de 287pb no íntron 16 (Nakai *et al.*, 1994), que parece afetar as atividades séricas da Enzima (Schunkert *et al.*, 1994). Alguns estudos já publicados indicam uma associação deste polimorfismo com a hipertensão essencial, alguns estudos também revelam uma associação deste polimorfismo com a DAC, por outro lado, há vários estudos que não demonstram associação alguma com estas doenças (Tabela 1).

Sendo o mais importante gene do SRAA associado com hipertensão essencial na maioria da população (Procopciuc *et al.*, 2002), a indústria farmacêutica estuda a fundo a enzima que é codificada por este gene, tanto que, drogas que inibem a ECA são usadas para reduzir a pressão sanguínea em pacientes com hipertensão essencial (Harrap *et al.*, 1993).

5.2. Angiotensinogênio (AGT) e o Polimorfismo M235T

O angiotensinogênio, também conhecido como substrato da renina, é uma glicoproteína globular com massa molecular entre 55 e 65kDa, dependendo do seu estado de

glicosilação. Em sua forma madura consiste de 452 resíduos de aminoácidos. O cérebro, grandes artérias, coração, rins, e tecidos adiposos são sítios de síntese do AGT, entretanto, ele é principalmente sintetizado

pelo fígado sob o controle positivo de estrógenos, glicocorticóides, hormônios da tireóide e angiotensina II (Procopciuc *et al.*, 2002).

Tabela 2 – Estudos de associação entre a variante M235T do gene do AGT e a hipertensão essencial e a doença arterial coronariana

| Autor/Ano | N | Sexo | População | Desfecho | Resultado |
|----------------------------------------|---------|------|-----------|------------------|------------------|
| Casos/Controles | | | | | |
| (Agachan <i>et al.</i> , 2003) | 109/86 | M F | Turquia | HE | TT↑ |
| (Araujo <i>et al.</i> , 2005) | 201/104 | M F | Brasil | DAC e IM | NS |
| (Fardella <i>et al.</i> , 1998) | 64/62 | M F | Chile | PS | TT↑ |
| (Fatini <i>et al.</i> , 2000) | 205/209 | M F | Itália | DAC | NS |
| (Glavnik e Petrovic, 2007) | 413/404 | M F | Eslovênia | HE | NS ^a |
| (Lanz <i>et al.</i> , 2005) | 871 | M F | Brasil | DAC ^b | TT e T↑ |
| (Mondorf <i>et al.</i> , 1998) | 121/125 | M F | Alemanha | HE | NS |
| (Mondry <i>et al.</i> , 2005) | 638/720 | M F | Alemanha | HE | TT↑ ^c |
| (Procopciuc <i>et al.</i> , 2002) | 38/21 | M F | Romênia | HE | TT e T↑ |
| (Ragia <i>et al.</i> , 2010) | 154/155 | M F | Grécia | DAC | NS |
| (Ragia <i>et al.</i> , 2010) | 154/155 | M F | Grécia | HE | TT↑ |
| (Rodriguez-Perez <i>et al.</i> , 2001) | 304/315 | M F | Espanha | DAC | TT↑ |
| (Say <i>et al.</i> , 2005) | 101/87 | M F | Malásia | HE | TT e T↑ |

HE: hipertensão essencial. DAC: doença arterial coronariana. IM: infarto do miocárdio. PS: Pressão Sanguínea : aumento MF: masculino e feminino. NS: não significativo. T: frequência ou portadores do respectivo alelo. TT: frequência de homocigoto para o respectivo alelo. ^a Em caucasianos. ^b Severidade da doença. ^c Nos controles, apenas nas mulheres.

O AGT é uma dos metabólitos do SRAA, sua função é servir de substrato para a enzima renina, uma aspartil protease produzida pelo rim, levando a produção de um decapeptídeo, conhecido como angiotensina I (Corvol e Jeunemaitre, 1997).

O AGT tem como produto final a Angiotensina II, que além de ter suas típicas funções já citadas anteriormente, também é um dos responsáveis pela contração e proliferação de células do músculo liso vascular por fosforilação de tirosina quinase,

contribuindo diretamente para aterogênese. Portanto, o AGT é um dos componentes que pode estar atuando na patogênese da doença arterial coronariana e suas diversas síndromes (Araujo *et al.*, 2005).

O gene do angiotensinogênio humano foi localizado no cromossomo 1q42-3 e é composto por cinco éxons e quatro íntrons distribuídos em 13kb de sequências genômicas. Um polimorfismo dentro do éxon 2 leva a troca de metionina por treonina na

posição 235 (M235T) e foi significativamente associado com o risco de hipertensão (Niu *et al.*, 1999), estando também associado em alguns estudos com a DAC, entretanto, alguns estudos não encontraram associação com estas doenças (tabela 2).

Em suma, os estudos de polimorfismos genéticos possuem várias funções, dentre elas, a determinação de marcadores moleculares relacionados ao desenvolvimento de doenças. Isto se torna importante, pois o desenvolvimento de marcadores moleculares pode dar origem a um novo prognóstico. No caso da doença arterial coronariana e hipertensão, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona estão intimamente relacionados à ocorrência dessas doenças, e como consequência polimorfismos em genes que controlam este sistema pode nos direcionar a entender como a genética influencia o desenvolvimento destas doenças.

Referências Bibliográficas

ACARTURK, E., *et al.* Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in coronary artery disease in southern Turkey. **J Biochem Mol Biol**, v.38, n.4, Jul 31, p.486-90. 2005.

AGACHAN, B., *et al.* Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. **Exp Mol Med**, v.35, n.6, Dec 31, p.545-9. 2003.

ARAUJO, M. A., *et al.* [The angiotensinogen gene (M235T) and the acute myocardial

infarction]. **Rev Assoc Med Bras**, v.51, n.3, May-Jun, p.164-9. 2005.

ARBUSTINI, E., *et al.* Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. **Br Heart J**, v.74, n.6, Dec, p.584-91. 1995.

BOHN, M., *et al.* Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infarction. **Clin Genet**, v.44, n.6, Dec, p.292-7. 1993.

BRULL, D. J., *et al.* The effect of the Interleukin-6-174G > C promoter gene polymorphism on endothelial function in healthy volunteers. **Eur J Clin Invest**, v.32, n.3, Mar, p.153-7. 2002.

CAULFIELD, M., *et al.* Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. **J Clin Invest**, v.96, n.2, Aug, p.687-92. 1995.

CHOR, D. Hipertensão arterial entre funcionários de banco estatal no Rio de Janeiro: Hábitos de vida e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.71, n.5, p.653-660. 1998.

CORVOL, P. e X. JEUNEMAITRE. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. **Endocr Rev**, v.18, n.5, Oct, p.662-77. 1997.

CRISAN, D. e J. CARR. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. **J Mol Diagn**, v.2, n.3, Aug, p.105-15. 2000.

DANILCZYK, U. e J. M. PENNINGER. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. **Circ Res**, v.98, n.4, Mar 3, p.463-71. 2006.

DIET, F., *et al.* Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. **Circulation**, v.94, n.11, Dec 1, p.2756-67. 1996.

- DUSTAN, H. P. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis complicating chronic hypertension. **Circulation**, v.50, n.5, Nov, p.871-9. 1974.
- EHLERS, M. R. e J. F. RIORDAN. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. **Biochemistry**, v.28, n.13, Jun 27, p.5311-8. 1989.
- ERGUL, A. Hypertension in black patients: an emerging role of the endothelin system in salt-sensitive hypertension. **Hypertension**, v.36, n.1, Jul, p.62-7. 2000.
- FARDELLA, C. E., *et al.* T235 variant of the angiotensinogen gene and blood pressure in the Chilean population. **J Hypertens**, v.16, n.6, Jun, p.829-33. 1998.
- FATINI, C., *et al.* Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. **Eur Heart J**, v.21, n.8, Apr, p.633-8. 2000.
- FRUCHART, J. C., *et al.* New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. **Circulation**, v.109, n.23 Suppl 1, Jun 15, p.III15-9. 2004.
- GLAVNIK, N. e D. PETROVIC. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. **Folia Biol (Praha)**, v.53, n.2, p.69-70. 2007.
- GUNERI, S., *et al.* The relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease, and stent restenosis: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors in stent restenosis in patients with diabetes mellitus. **Int Heart J**, v.46, n.5, Sep, p.889-97. 2005.
- GUS, I., *et al.* Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no estado do Rio Grande do Sul. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.75, n.5, p.478-483. 2002.
- GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1988
- HARRAP, S. B., *et al.* The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. **Hypertension**, v.21, n.4, Apr, p.455-60. 1993.
- HIGAKI, J., *et al.* Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men : the Suita Study. **Circulation**, v.101, n.17, May 2, p.2060-5. 2000.
- JNC-VI. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Arch Intern Med**, v.157, n.21, Nov 24, p.2413-46. 1997.
- KATO, N. Genetic analysis in human hypertension. **Hypertens Res**, v.25, n.3, May, p.319-27. 2002.
- KRIEGER, E. M., *et al.* Fisiopatogenia da hipertensão arterial. **Medicina**, v.29, p.181-192. 1996.
- LAGUARDIA, J. Raça, genética e hipertensão: nova genética ou velha Eugenia? **História, Ciências, Saúde**, v.12, n.2, p.371-393. 2005.
- LANZ, J. R., *et al.* Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity. **Clin Chim Acta**, v.362, n.1-2, Dec, p.176-81. 2005.
- LEWIS, R. **Genética Humana - Conceitos e Aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v.420, n.6917, Dec 19-26, p.868-74. 2002.
- MARTINELLI, N., *et al.* Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of

- coronary artery disease. **Clin Exp Med**, v.5, n.1, May, p.20-30. 2005.
- MASSIE, B. M. Systemic Hypertension. In: (Ed.). **Medical Diagnosis & Treatment**. Stamford: Appleton & Lange, 1997.
- MONDORF, U. F., *et al.* Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. **Am J Hypertens**, v.11, n.2, Feb, p.174-83. 1998.
- MONDRY, A., *et al.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC Nephrol**, v.6, p.1. 2005.
- NAKAI, K., *et al.* Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. **Circulation**, v.90, n.5, Nov, p.2199-202. 1994.
- NED, R. M., *et al.* The ACE I/D Polymorphism in US Adults: Limited Evidence of Association With Hypertension-Related Traits and Sex-Specific Effects by Race/Ethnicity. **Am J Hypertens**, Oct 13. 2011.
- NIU, T., *et al.* Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. **Hypertension**, v.33, n.2, Feb, p.698-702. 1999.
- O'DONNELL, C. J., *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**, v.97, n.18, May 12, p.1766-72. 1998.
- OGIHARA, T., *et al.* The combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events (COPE) trial: rationale and design. **Hypertens Res**, v.28, n.4, Apr, p.331-8. 2005.
- PAILLARD, F., *et al.* Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. **Hypertension**, v.34, n.3, Sep, p.423-9. 1999.
- PASCOAL, I. F. e D. MION JUNIOR. **Rim e Hipertensão**. Medicina On line - Revista Virtual de Medicina p. 1998. 2007
- PROCOPCIUC, L., *et al.* Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. **J Cell Mol Med**, v.6, n.2, Apr-Jun, p.245-50. 2002.
- RAGIA, G., *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in coronary artery bypass graft surgery patients. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v.11, n.2, Jun, p.136-45. 2010.
- RODRIGUEZ-PEREZ, J. C., *et al.* Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene. **J Am Coll Cardiol**, v.37, n.6, May, p.1536-42. 2001.
- RUNDEK, T., *et al.* Carotid intima-media thickness is associated with allelic variants of stromelysin-1, interleukin-6, and hepatic lipase genes: the Northern Manhattan Prospective Cohort Study. **Stroke**, v.33, n.5, May, p.1420-3. 2002.
- SAUNDERS, E. Hypertension in minorities: blacks. **Am J Hypertens**, v.8, n.12 Pt 2, Dec, p.115s-119s. 1995.
- SAY, Y. H., *et al.* Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study. **BMC Cardiovasc Disord**, v.5, n.1, p.7. 2005.
- SCHUNKERT, H., *et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular

hypertrophy. **N Engl J Med**, v.330, n.23, Jun 9, p.1634-8. 1994.

SILVEIRA, C. A. M. *Conduitas em Clínica Médica*. Rio de Janeiro: Medsi. 2001

VOGEL, F. e A. G. MOTULSKY. **Genética Humana - Problemas e Abordagens**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000

WALKER, W. G., *et al.* Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. **Hypertension**, v.1, n.3, May-Jun, p.287-91. 1979.

YANYAN, L. The angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion (I/D) polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21058 participants. **Intern Med J**, Sep 1. 2011.