

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

SANDRO GONÇALVES DE LIMA

HIPERTENSÃO REATIVA NO TESTE
ERGOMÉTRICO: FATORES DE RISCO E
IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS PARA A
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

RECIFE
2010

SANDRO GONÇALVES DE LIMA

HIPERTENSÃO REATIVA NO TESTE ERGOMÉTRICO: FATORES DE RISCO E
IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Tese apresentada ao Curso de Doutorado
em Saúde Pública do Centro de Pesquisas
Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz
para a obtenção do grau de doutor em
Ciências.

ORIENTADORES: CONSTÂNCIA FLÁVIA JUNQUEIRA AYRES
JOÃO RICARDO MENDES DE OLIVEIRA
MARIA DE FÁTIMA P. M. DE ALBUQUERQUE

RECIFE

2010

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

L732h Lima, Sandro Gonçalves de.
Hipertensão reativa no teste ergométrico: fatores de risco e implicações prognósticas para a hipertensão arterial sistêmica/
Sandro Gonçalves de Lima. — Recife: S. G. de Lima, 2010.
96 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2010.

Orientadores: Constância Flávia Junqueira Ayres, João Ricardo Mendes de Oliveira, Maria de Fátima P. M. de Albuquerque.

1. Hipertensão. 2. Fatores de Risco. 3. Polimorfismo Genético. 4. Sistema Renina-Angiotensina. I. Ayres, Constância Flávia Junqueira. II. Oliveira, João Ricardo Mendes de Oliveira. III. Albuquerque, Maria de Fátima P. M. de. IV. Título.

CDU 616.12-008.331.1

SANDRO GONÇALVES DE LIMA

HIPERTENSÃO REATIVA NO TESTE ERGOMÉTRICO: FATORES DE RISCO E
IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Tese apresentada ao Curso de Doutorado
em Saúde Pública do Centro de Pesquisas
Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz
para a obtenção do grau de doutor em
Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Brivaldo Markman Filho
UFPE

Dra. Eduarda Ângela Pessoa Cesse
CPqAM/FIOCRUZ

Dr. Wayner Vieira de Souza
CPqAM/FIOCRUZ

Dr. Wilson Nadruz Junior
UNICAMP

Ao meus pais, Aline e Domingos, para quem a realização pessoal e profissional dos filhos se constitui em conquistas próprias e para este fim nunca mediram esforços.

Por demonstrarem, através do amor e da dedicação, que o conhecimento acadêmico, *per se*, não é suficiente para entender a dimensão dos passos que os filhos queriam dar.

À minha esposa Tatiana, que junto comigo se entristeceu nas dificuldades e se alegrou com as minhas conquistas. Que buscou formas de me incentivar a superar obstáculos e muitas vezes apontou direções para me ver feliz. Principalmente pelo sentimento de amor, que todos os dias renova nossas almas e me faz sentir o que é felicidade.

Aos meus filhos, Caio e Sandro, sem dúvida, as minhas maiores conquistas durante o doutorado e que deram o maior dos títulos que eu poderia receber: PAI. Ao amor nesta e em outras existências; ligações muito mais fortes que aquelas mais poderosas identificadas pela química ou pela física. Que o tempo que tive de dividir, tirando um pouco deles, para estudar e concluir esta pesquisa, contribua para o desenvolvimento científico e a saúde das pessoas. Por terem me ensinado a valorizar mais a vida e os momentos mais simples como o de vê-los dormindo num carrinho de bebê perto de mim enquanto eu estudava.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas oportunidades diárias de nos melhorarmos através do reconhecimento dos erros e do trabalho para mudança e aperfeiçoamento. Pelo amor expresso em nos conceder novas existências e através delas evoluirmos. Por ter tanta gente a quem agradecer.

Aos meus familiares, uma rede de interrelações, ao mesmo tempo, alavancas e obstáculos e que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa. À minha sogra Cleide e ao amigo Marcos pela torcida, estímulo e por terem cedido, em alguns momentos, parte de sua casa como refúgio para os meus estudos.

Aos amigos do GENA (minha família espiritual), aonde cheguei não por acaso, mas por orientação de Eugênia que, conhecendo-me como ninguém, sabia o quanto a minha vida poderia se transformar para melhor. Ao GENA onde aprendi o que de mais valioso carrego para ser um homem de bem, preparando-me para a vida verdadeira. À Verinha, um exemplo de valorização da vida e de simplicidade. Ao querido amigo Pierre que nunca desistiu de acreditar em mim e sempre me ajuda a vencer as dificuldades diárias. A Ivo, que pelo seu exemplo de conduta, é como um pai para mim e que acreditou na minha capacidade de conciliar esforços para a minha evolução espiritual e intelectual.

A Dr. Marco e Wilton pela valorização e credibilidade no meu trabalho, incentivo sob a forma de intuição e principalmente por ter, através das palavras, mantido acesa em mim a esperança de concretização de um sonho.

À Fátima Militão, a quem muito admiro por seu conhecimento técnico, por me incentivar e acreditar em mim, fortalecendo o meu desejo de ser pesquisador e contribuindo para o meu desenvolvimento científico. À Constância Ayres pela orientação e credibilidade no meu trabalho. A João Ricardo pelos conhecimentos transmitidos, por ter trabalhado para que nosso projeto se tornasse realidade através de busca de financiamento e execução da parte laboratorial desta pesquisa.

A Ricardo Albuquerque, criador de um programa de computador que facilitou meu trabalho na confecção de planilhas, quando da fase de análise do banco de dados.

Aos amigos Manoel Ferreira, Micheli Godoy, Elióbas Nunes e Josué Ferreira que me ajudaram a transportar amostras de sangue até o Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães nos dias em que me encontrava impossibilitado de fazê-lo.

A Audes e Rosário por terem possibilitado, sem ressalvas ou solicitações e sem custo, a realização das MAPAS em suas clínicas privadas, uma vez que não dispúnhamos de financiamento para custear tal exame.

A Odwaldo por ter disponibilizado o banco de dados de testes ergométricos de sua clínica particular e que me permitiu realizar esta pesquisa.

A Jelza, Paula, Gleyci e Virgínia pelo trabalho na instalação das MAPAs.

Ao Dr. Luiz Otávio pela gentileza de disponibilizar toda a estrutura física e de materiais do RealLab para a coleta de sangue dos pacientes. Por acreditar e incentivar-me nesta pesquisa.

Aos funcionários do RealLab pela coleta e armazenamento do sangue.

Aos Médicos Assistentes e suas secretárias pelo fornecimento dos telefones dos pacientes, permitindo contatá-los e convidá-los a participarem desta pesquisa.

A Isly, Vanildo e Vânia pela busca dos contatos telefônicos dos pacientes desta pesquisa nas emergências privadas desta cidade.

A Vera, Márcia e Wilma pela recepção, orientação e encaminhamento dos pacientes quando da coleta dos dados.

A Wayner pelo aprendizado nas discussões conjuntas com Fátima Militão acerca do planejamento da análise estatística.

A Eriton, Danilo, Roberta e Manuela pela colaboração na realização das PCR e sequenciamento do DNA no LIKA.

Ao Dr. Figueiredo pela compreensão e valorização desta pesquisa, permitindo, por alguns meses, que eu continuasse o meu trabalho de assistência aos pacientes, não no ambulatório, mas nos locais de realização desta pesquisa.

A Paulo Santana por facilitar o acesso a uma parte significativa da bibliografia necessária ao embasamento teórico desta pesquisa e por espalhar alegria no nosso ambiente de trabalho.

A Fred Abath pela ajuda e orientação na minha chegada ao CPqAM.

Ao professor Natal, pela disponibilidade, paciência, ensinamentos e espírito de colaboração.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa, pelo estímulo, pelas histórias de vida e ensinamentos e pelo desprendimento em me ajudar. A certeza de estarem contribuindo para o desenvolvimento científico reforçou em mim a necessidade de concluir este trabalho.

À FACEPE pelo suporte financeiro.

LIMA, Sandro Gonçalves de. Hipertensão reativa no teste ergométrico: fatores de risco e implicações prognósticas para a hipertensão arterial sistêmica. 2010. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alguns fatores de risco (FR) clássicos para hipertensão arterial sistêmica (HAS) podem ser modulados por genes, o que subestima o impacto destes na etiopatogenia da HAS. Indivíduos que apresentam hipertensão reativa (HR) no teste ergométrico (TE) têm um risco maior de HAS que os normorretores (NRs). A associação de polimorfismos nos genes do angiotensinogênio (AGT) e da enzima conversora da angiotensina (ECA) com HAS é controversa. O papel de tais polimorfismos na HR ainda não foi estudado. **OBJETIVO:** Avaliar a associação entre polimorfismos nos genes do AGT e da ECA com HR no TE e com HAS e analisar o papel da HR como marcador clínico para a HAS. **MÉTODO:** Trata-se de uma coorte histórica. Aninhada a essa, foi descrita uma série de casos de HR com um grupo de comparação interno. Hiperreatores (HRs) e NRs foram acompanhados por um tempo médio de 3,5 anos e a incidência de HAS foi avaliada entre os grupos. **RESULTADOS:** Os polimorfismos pesquisados não se constituíram FR para a HR nem para HAS. A incidência cumulativa de HAS nos HRs (21,6%) foi significativamente maior que aquela dos NRs (8,7%). Os hipertensos não diferiram dos normotensos em relação ao sexo, cor da pele, história familiar de HAS, DM e hipertrigliceridemia. Hipercolesterolemia foi significativamente mais freqüente nos hipertensos que nos normotensos. O risco de HAS foi crescente com o aumento da idade e do IMC. A prevalência de HR foi 12,6%. HRs não diferiram dos NRs em relação ao sexo, cor da pele, DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Apenas a idade, antecedentes familiares de HAS e o IMC apresentaram-se estatisticamente distintos. Na análise multivariada, apenas a idade e o IMC permaneceram associados com HR e com HAS. **CONCLUSÕES:** Entre os FR clássicos, apenas a idade e o IMC se associaram independentemente com HR e HAS. Os polimorfismos I/D do gene da ECA e M235T do gene AGT não apresentaram associação com HR ou HAS. Não foi observada associação independente da HR com HAS.

Palavras Chaves: Hipertensão. Fatores de Risco. Polimorfismos Genéticos. Sistema Renina Angiotensina.

LIMA, Sandro Gonçalves de. Reactive hypertension during exercise testing: risk factors and prognostic implications for hypertension. 2010. Thesis (Doctorate in Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

ABSTRACT

BACKGROUND: Some classic risk factors (RF) for hypertension (HBP) can be modulated by genes, which underestimate the impact of them in the pathogenesis of hypertension. Subjects with exaggerated blood pressure response (ExBP) to exercise testing (ET) have an increased risk of hypertension when compared to normoreactive subjects (NRs). The association between angiotensinogen (AGT) gene and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and hypertension is controversial. The role that such polymorphisms play in ExBP has not been evaluated yet. **OBJECTIVE:** To investigate the association between AGT/ACE polymorphisms with ExBP to ET and hypertension and in addition, to analyze the role of ExBP as a clinical marker for hypertension. **METHOD:** This study was a historical cohort study. Nested at this, was described a cases series of ExBP with an internal comparison group. Subjects with ExBP and NRs were followed for a period of 3.5 years and the incidence of hypertension was assessed between the groups. **RESULTS:** The polymorphisms studied were not significantly FR to ExBP or to HBP. The cumulative incidence of hypertension in ExBP group (21.6%) was significantly higher than that of NRs (8.7%). The hypertensive patients did not differ from normotensives regarding gender, race, hypertension family history, diabetes and hypertriglyceridemia. Hypercholesterolemia was significantly more frequent in hypertensives than in normotensives. The risk of hypertension increased with increasing age and BMI. The prevalence of ExBP was 12.6%. Subjects with ExBP did not differ from NRs with respect to gender, race, DM, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Only age, hypertension family history and BMI were statistically different. In multivariate analysis, only age and BMI remained associated with ExBP and HBP. **CONCLUSIONS:** Among classics RF, only age and BMI are independently associated with ExBP and HBP. I / D ACE gene and M235T AGT gene polymorphisms were not associated with ExBP or HBP. No independent association was found between ExBP and hypertension.

Keywords: Hypertension. Risk Factors. Genetic polymorphisms. Renin Angiotensin System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Delineamento do estudo	30
Figura 2 -	Análise Epidemiológica	33
Figura 3 -	Fluxograma da coleta dos dados	37
Figura 4 -	Gene do angiotensinogênio sequenciado	42
Figura 5 -	Eletroforese em gel de agarose a 1,5% do gene da Enzima Conversora da Angiotensina	43
Figura 6 -	Hipertensão Reativa como um estágio evolutivo da HAS	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos genótipos dos genes do angiotensinogênio e da enzima conversora da angiotensina segundo o desenho do estudo. Recife, 2010	41
Tabela 2- Variáveis sistólicas da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial entre normotensos e hipertensos. Recife, 2010	44
Tabela 3: Variáveis diastólicas da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial entre normotensos e hipertensos. Recife, 2010	44
Tabela 4: Associação entre o polimorfismo I/D do gene da Enzima Conversora da Angiotensina e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010	45
Tabela 5: Associação entre o polimorfismo M235T do gene do Angiotensinogênio e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010	45
Tabela 6: Associação entre os polimorfismos I/D do gene da Enzima Conversora da Angiotensina e M235T do gene do Angiotensinogênio e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010	46
Tabela 7: Análise multivariada das associações entre os fatores de risco (com p-valor < 0,020 na análise univariada) e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010	48
Tabela 8: Análise multivariada das associações entre os fatores de risco (que permaneceram no modelo com p-valor < 0,05) e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010	49
Tabela 9: Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Variação da Pressão Arterial do repouso para o esforço máximo entre Normorreatores e Hiperreatores. Recife, 2010	50

Tabela 10: Variáveis do Teste Ergométrico entre Normorretores e Hiperretores. Recife, 2010	51
Tabela 11: Análise univariada da associação entre os fatores de risco clássicos para HAS entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010	52
Tabela 12: Distribuição dos genótipos do gene da Enzima Conversora da Angiotensina entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010	52
Tabela 13: Distribuição dos genótipos do gene do angiotensinogênio entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010	53
Tabela 14: Associação entre os polimorfismos I/D da Enzima Conversora da Angiotensina e M235T do gene do angiotensinogênio com HR. Recife, 2010 ..	53
Tabela 15: Associação entre idade e IMC e os componentes sistólico e diastólico da PA no esforço. Recife, 2010	54
Tabela 16: Prevalência dos fatores de risco para HAS entre Normorretores e Hiperretores. Recife, 2010	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGT	Angiotensinogênio
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
bpm	Batimentos por minuto
CP	Carga Pressórica
CPqAM	Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães
DAC	Doenças do Aparelho Circulatório
DC	Débito Cardíaco
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Duplo Produto
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EEPA	Elevação Exagerada da Pressão Arterial
EEPAD	Elevação Exagerada da Pressão Arterial Diastólica
EEPAS	Elevação Exagerada da Pressão Arterial Sistólica
FACEPE	Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco
FC	Frequência Cardíaca
FR	Fatores de Risco
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Hipertensão Reativa
HRD	Hipertensão Reativa pelo componente diastólico
HRs	Hiperreatores
HRS	Hipertensão Reativa pelo componente sistólico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MET	Equivalentes metabólicos

mmHg	Milímetros de Mercúrio
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NRs	Normorreatores
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RR	Risco Relativo
RVP	Resistência Vascular Periférica
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Teste Ergométrico
VE	Ventrículo Esquerdo
VO2	Consumo Máximo de Oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFENCIAL TEÓRICO-CONCEITUAL	20
3	JUSTIFICATIVA	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	Geral	29
4.2	Específicos	29
5	METODOLOGIA	30
5.1	Desenho do Estudo	30
5.2	Coorte Histórica	31
5.2.1	Local do Estudo	31
5.2.2	População do Estudo	31
5.2.3	Crêterios de Inclusão	31
5.2.4	Crêterios de Exclusão	32
5.2.5	C�culo da Amostra	32
5.2.6	Análise Epidemiológica	33
5.2.7	Desfechos (Variáveis dependentes)	34
5.2.8	Variáveis Independentes	34
5.2.9	Coleta dos dados	35
5.2.10	Análise Estatística	38
5.2.11	Limita�es metodológicas	39
5.2.12	Aspectos �ticos	39
5.3	Série de casos de hipertensão reativa no teste ergométrico	40
5.3.1	Análise estatística	40
6	RESULTADOS	41
6.1	Caracteriza�o dos polimorfismos M235T do gene do angiotensionog�nio e inser�o / dele�o da enzima conversora da angiotensina	41
6.2	Coorte Histórica	43
6.3	Série de Casos de hipertensão reativa no teste ergométrico	49
7	DISCUSSÃO	56
8	CONCLUSÃO	75

REFERÊNCIAS	76
Apêndice A: Ficha de coleta de dados	92
Apêndice B: Termo de consentimento livre e esclarecido	94
Anexo A: Parecer do comitê de ética	96

1 INTRODUÇÃO

A tendência atual de mortalidade por Doenças do Aparelho Circulatório (DAC) nas capitais brasileiras é de redução, embora ainda representem, proporcionalmente, as primeiras causas de óbito na população (CESSE, 2006). A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) representa expressivo impacto nessa mortalidade, uma vez que a ela se tem atribuído 40% das mortes por Acidente Vascular Cerebral e 25% das mortes por Doença Arterial Coronariana. A HAS representa, ainda, a primeira causa de internação por doença cardiovascular (V DIRETRIZES..., 2006). Face ao aumento da prevalência da obesidade e ao envelhecimento da população nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o impacto global da HAS está aumentando e projeta-se que no ano 2025 haja 1,5 bilhão de hipertensos em todo o mundo, ou seja, 1/3 da população mundial (CAMPANINI, 2002).

Os dados de prevalência da HAS no Brasil são caracterizados por marcada heterogeneidade, tendo sido descritas proporções que variam de 24,8 a 44,4% (CASTRO; MONCAU; MARCOPITO, 2007; FREITAS et al., 2001; GUS et al., 2004; SOUZA et al., 2007). Tal amplitude de variação aponta para a necessidade de estudos epidemiológicos de base populacional que tenham representatividade nacional (DÓREA; LOTUFO, 2006).

Dada a importância da HAS como um problema de saúde pública, as estratégias de tratamento devem incluir o combate aos fatores de risco que influenciam o seu aparecimento, o que torna o conhecimento dos mesmos fundamental. Esse conhecimento não deve se limitar a estabelecer o risco atribuível a esses fatores sobre a HAS, mas o que, por sua vez, os influencia. O que pode parecer um movimento infundável de busca de causas (ambientais, sociais, comportamentais, moleculares e fisiológicas) possibilitará o desenvolvimento de múltiplas estratégias de tratamento cientificamente embasadas que possam ter um impacto direto na prevalência da HAS e, por conseguinte, das DAC.

A influência de algumas variáveis na cadeia causal da HAS já foi estabelecida, entre elas: obesidade, resistência à insulina, consumo aumentado de sal e álcool, idade, sedentarismo, estresse e dislipidemia. Nos estudos que avaliaram a prevalência de cada um dos fatores de risco relacionados ao

desenvolvimento da HAS, também foi verificada significativa variação na prevalência e mesmo na influência desses fatores no desenvolvimento da HAS. Assim, têm sido relatadas prevalências tão altas quanto 80,7% de sedentarismo, 51,6% de excesso de peso e 45,4% de alcoolismo / ingestão de álcool (BLOCH; RODRIGUES; FIZMAN, 2006). Um dos obstáculos ao estudo da HAS é a validade externa desses estudos de prevalência uma vez que hipertensos de uma determinada população podem não possuir o mesmo conjunto de alterações dos hipertensos de outra população (PEREIRA; KRIEGER, 2001).

Entretanto, o conceito de fator de risco não se restringe à apresentação de variáveis envolvidas na cadeia causal de uma doença, mas abrange a idéia de indicador de risco, ou seja, a capacidade em prever eventos futuros. Assim, as condições clínicas que estão associadas com um desfecho são denominadas fatores prognósticos, que são, portanto, semelhantes aos fatores de risco, porém representam o espectro da história natural da doença que vai da doença ao desfecho. Quando do estabelecimento dessas relações e conceitos, é importante avaliar o efeito independente do fator de risco ou do fator prognóstico, ou seja, se o mesmo influencia de maneira independente o desfecho ou por meio de outras variáveis. Fatores de risco que não são, *per se*, causas de doença, são chamados marcadores de doença. Estes, assim como os fatores de risco, predizem a probabilidade de doença, mas a eliminação dos mesmos pode não remover o excesso de risco a eles associado (FLETCHER et al., 2006; HENNEKENS; BURING, 1987; SACKETT et al., 2000).

Neste contexto, a elevação exagerada da PA (EEPA) durante o teste ergométrico (TE) tem sido considerada uma condição de risco elevado para o desenvolvimento de HAS futura, independente de outros fatores de risco (MATTHEWS, 1998; MIYAI, 2000; MIYAI, 2002; MONOLIO, 1994;). Estima-se que a probabilidade de indivíduos normotensos com hipertensão reativa (HR) se tornarem hipertensos seria quatro a cinco vezes maior que a dos normotensos com comportamento normal da pressão arterial (PA) no TE (II DIRETRIZES..., 2002).

Muitos dos fatores de risco co-existem em determinados indivíduos normotensos e, por vezes, verificamos hipertensos com perfil de risco pobre, o que nos faz questionar a respeito do risco atribuível de um determinado fator de risco. É importante considerarmos que muitos desses fatores de risco interagem entre si e em conjunto aumentam o risco de forma geométrica e que na maioria dos pacientes

hipertensos não se consegue identificar um único mecanismo causador da doença (VICTOR; KAPLAN, 2010). Neste sentido, convém lembrar o conceito de HAS à luz da biologia molecular, definida como uma doença complexa, poligênica, multifatorial, na qual cada paciente pode apresentar diferentes fatores causais (KRIEGER; PEREIRA, 2006).

Dos fatores envolvidos na etiopatogenia da HAS, um terço pode ser atribuído a fatores genéticos (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003; FAVA et al., 2004; POCH et al., 2001; RUPPERT; MAISCH, 2003), entretanto não se conhece o número de genes envolvidos, seus modos de transmissão, seus efeitos quantitativos na pressão arterial (PA), suas interações com outros genes e com fatores ambientais (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003). Muitos estudos podem subestimar o impacto desses genes, uma vez que padrões comportamentais como a obesidade, o uso excessivo de álcool, exercício, entre outros, também podem ser modulados por fatores genéticos (KRIEGER; PEREIRA, 2006; OLIVEIRA; ALVES; BARAUNA, 2003).

Segundo Childs (1999), os genes influenciam a etiologia e a patogenia de qualquer que seja a anormalidade da fisiologia ou do comportamento humano e exemplifica que até mesmo a mais “ambiental” das causas como o trauma, a desnutrição ou o uso de drogas, dependem, de certo modo, da resposta do organismo que, por sua vez, depende do genótipo.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a PA é resultado do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP). A descoberta de novos sistemas e mecanismos que influenciam o DC e RVP e, por conseguinte, a PA contribuiu para a construção de uma complexa rede de inter-relações na fisiopatologia da HAS (RIGATTO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2004). Alterações nos mecanismos de retenção renal de sódio, no sistema nervoso simpático (SNS), no sistema renina-angiotensina (SRA), na membrana celular, a hiperinsulinemia, entre outros, são parte dessa rede fisiopatológica complexa (IRIGOYEN et al., 2003). Entendendo cada um desses componentes como fenótipos intermediários e determinados por múltiplos genes, fortalece-se o conceito de HAS como uma doença complexa. Denominam-se doenças complexas aquelas que têm sua gênese e desenvolvimento dependente de uma série de fatores genéticos e ambientais (PEREIRA; KRIEGER, 2001).

A complexidade do estudo dos determinantes moleculares da HAS não se deve apenas ao fato da interação gene-ambiente, mas à própria influência de

múltiplos alelos, que individualmente podem ter pouca influência no fenótipo final, porém em associação podem ter efeito aditivo significativo (CASTELLANO, 2004; DORIS, 2002; LUFT, 2004). Há relatos de efeitos combinados de genótipos relacionados ao SRA e à elevada prevalência de HAS, embora nenhum efeito individual de cada genótipo isolado tenha sido detectado (SIANI, 2004). Alterações em mais de um local do mesmo gene podem também aumentar a complexidade do entendimento do impacto deste gene na determinação da HAS. Estudos em animais têm mostrado que genes da HAS podem ser ativados apenas em alguns períodos durante a história de vida de um organismo. Portanto, alguns indivíduos desenvolvem HAS em idade mais avançada como resultado da ativação de genes da HAS. Estudos longitudinais são necessários para examinar a relação entre HAS e genes em diferentes idades (MONDRY, 2005).

Vários genes que codificam as proteínas integrantes do SRA têm sido implicados na etiopatogenia da HAS, entretanto os resultados de estudos que avaliaram a relação de polimorfismos nesses genes com HAS são conflitantes. Algumas pesquisas mostraram que o alelo D do polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) confere risco elevado para o desenvolvimento de HAS. Contrariamente, outros pesquisadores descreveram aumento do risco para o alelo I ou, ainda, ausência de associação entre este polimorfismo e HAS. Achados contraditórios também são descritos para a associação entre o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) e HAS (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

Face a ausência de estudos conclusivos acerca do papel desses polimorfismos como fatores de risco para a HAS, da associação entre tais polimorfismos e hipertensão reativa (HR) não ter sido ainda avaliada e da necessidade de melhor entendimento sobre a influência da HR no determinismo da HAS, a pergunta formulada para conduzir esta pesquisa foi: os polimorfismos I/D do gene da ECA e o M235T do gene AGT são fatores de risco para HAS e para hipertensão reativa no teste ergométrico e esse comportamento da PA no esforço é marcador clínico de HAS?

2 REFERENCIAL TEÓRICO-CONCEITUAL

O sistema renina angiotensina (SRA) exerce um importante papel na regulação da pressão arterial (PA), influenciando a homeostase do sal e da água e o tônus vascular (RIGATO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2004). Ele é constituído por quatro proteínas principais: renina, angiotensinogênio (AGT), enzima conversora da angiotensina (ECA) e os receptores para a angiotensina II (AII). Todos os componentes do SRA já foram encontrados em tecidos como o coração, cérebro, rins, glândulas adrenais, vasos sanguíneos e órgãos reprodutores, permitindo distinguir um SRA local e um circulante. Tem-se sugerido a existência de um SRA intracelular, onde seus componentes não seriam secretados e exerceriam suas ações no interior da célula (RIGATO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2004; SANTOS; FERREIRA; PINHEIRO, 2006).

Sumariamente, temos que a renina, de origem renal, atua no AGT, formado no fígado, originando a angiotensina I (AI), que através da ação da ECA, transforma-se na AII, potente vasoconstrictor direto e que de forma indireta interage com a secreção de aldosterona, com o sistema nervoso central e com o sistema nervoso simpático (SNS). Além da AII, outras angiotensinas produzidas têm ações específicas e entre as melhores caracterizadas estão as angiotensina III, angiotensina IV e angiotensina 1-7 (RIGATO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2004).

As ações reguladoras da AII são mediadas por receptores de superfície celular que estão acoplados, através da proteína G, a efetores, incluindo a fosforilase C e a adenilciclase (BERGSMA et al., 1992). Existem quatro classes farmacologicamente distintas de receptores para as angiotensinas: AT₁, AT₂, AT₄ e AT₁₋₇. O tipo 1 tem sido responsabilizado como mediador das principais ações fisiopatológicas da AII. É através dele que o SRA exerce influência no controle da pressão arterial (PA) (RIGATO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2004; SANTOS; FERREIRA; PINHEIRO, 2006). Os receptores AT₁ estão localizados na membrana plasmática das células alvo para a AII: células da musculatura lisa vascular, adrenais, miocárdicas e cerebrais (CORVOL; JEUNEMAITRE, 1998).

A interação da AII com os receptores AT₁ ativa numerosos processos celulares que contribuem para a hipertensão e aceleram as lesões em órgãos-alvo. Esses processos incluem vasoconstrição, geração de espécies reativas de

oxigênio, inflamação vascular, remodelamento vascular e cardíaco e produção de aldosterona. Existem evidências crescentes de que a aldosterona, a angiotensina II (All) e até mesmo a renina e a pró-renina ativam múltiplas vias de sinalização que podem afetar a integridade vascular e causar hipertensão (VICTOR; KAPLAN, 2010).

O angiotensinogênio (AGT) é codificado por um único gene localizado no cromossomo 1q42-43 e pode ser clivado por diferentes enzimas, além da enzima conversora da angiotensina (ECA), gerando a AI ou All diretamente. A síntese da ECA também é codificada por um único gene situado no cromossomo 17q23. Além de aumentar a produção da All, a ECA é também responsável pela degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora e natriurética (SANTOS; FERREIRA; PINHEIRO, 2006).

A substituição de uma timina por uma citosina na posição 704, no éxon 2 do gene do AGT, leva a uma modificação da seqüência de aminoácidos na estrutura da proteína, caracterizada por uma substituição de uma metionina por treonina no códon 235. Indivíduos homocigotos T/T possuem níveis plasmáticos de AGT 10 a 20% maiores que os homocigotos M/M (ARAÚJO et al., 2005; MONDRY et al., 2005; WINKELMANN et al., 1999).

O polimorfismo I/D do gene da ECA foi caracterizado em 1990 (ESPINEL et al., 2005) e corresponde a inserção (I) ou deleção (D) de 287 pares de base no íntron 16 do gene da ECA (OLIVEIRA; ALVES; BARAUNA, 2003). Existem evidências que a concentração sérica da ECA dependeria do genótipo individual, assim, os indivíduos com genótipo D/D teriam as maiores concentrações séricas da ECA e aqueles com genótipo I/I teriam as menores (DIMOPOULOS-XICKI; HASS, 2005; MONDRY et al., 2005; SAYED-TABATABAEI et al., 2004). Estima-se que o alelo D contribuiria com aproximadamente metade da variação dos níveis plasmáticos da ECA (O'DONNELL et al., 1998).

Vários genes que codificam as proteínas integrantes do SRA têm sido implicados na etiopatogenia da HAS, doença arterial coronária, síndrome do prolapso da valva mitral, hipertrofia cardíaca, apnéia obstrutiva do sono, demência de Alzheimer, entre outras (LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007).

A relação dos polimorfismos do sistema renina angiotensina (SRA) com HAS não é conclusiva. Alguns estudos mostram uma associação positiva, enquanto outros revelam uma associação negativa, mesmo aqueles que utilizaram amostras

maiores. Entretanto, em amostras tão reduzidas quanto 184 indivíduos, a distribuição dos genótipos foi semelhante a daqueles que utilizaram amostras de até 5321 sujeitos (SAKUMA; HIRATA; HIRATA, 2004; SAYED-TABATABAEI et al., 2004).

A relação do gene do angiotensinogênio (AGT) com HAS foi descrita por Jeunemaitre et al. (1992). O gene do AGT parece estar envolvido no determinismo da hipertensão familiar e de algumas formas de hipertensão induzidas pela gravidez (CORVOL; JEUNEMAITRE, 1998; KAPLAN, 2007). Pereira et al. (2003), em estudo realizado em uma população etnicamente diversa, observaram que o alelo T do polimorfismo M235T, em sua forma homozigota, conferia risco aumentado de HAS. Na Alemanha, Mondry et al. (2005) demonstraram redução do risco de HAS entre mulheres portadoras do genótipo T/T.

O polimorfismo I/D da enzima conversora da angiotensina (ECA) tem sido associado com HAS (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003; SAKUMA; HIRATA; HIRATA, 2004) e elevada morbidade em hipertensos e diabéticos, embora estudos em populações caucasianas não conseguiram detectar um efeito maior do gene da ECA nos hipertensos (CZARNECKA et al., 2004; FABRIS et al., 2005; MONDRY et al., 2005; MILLER; SCHOLEY, 2004; PALL et al., 2004; YU; ZHANG; LIN, 2003). Em estudo utilizando-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), a pressão arterial (PA) e a carga pressórica (CP) estiveram positivamente relacionados com o polimorfismo I/D da ECA (SPIERIN et al., 2005). Em pacientes que utilizam inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), observou-se atividade residual desta enzima, possivelmente modificada pelo polimorfismo I/D da ECA (BLEUMINK et al., 2005). Espinel et al. (2005) detectaram uma maior prevalência do genótipo D/D em pacientes portadores de hipertensão maligna. O'Donnell et al. (1998) demonstraram um aumento estatisticamente significativo na pressão arterial diastólica (PAD) ajustada pela idade com o aumento do número de alelos D em humanos. Esses mesmos autores mostraram que a associação do genótipo D/D com HAS foi observada apenas no sexo masculino.

Os resultados muitas vezes conflitantes entre alguns estudos podem, em parte, ser explicados pelo tamanho relativamente pequeno das amostras, principalmente nos estudos de associação (SAYED-TABATABAEI et al., 2004), ou seja, um poder inadequado para detectar modestas contribuições de um fator genético individual para traços complexos como a HAS (O'DONNELL et al., 1998). O

desenho do tipo caso-controle, usado em muitos estudos de associação de genes candidatos, é eficiente em avaliar a hipótese de associação com a doença, mas a sua metodologia está sujeita a vieses se a seleção de casos e controles não for aleatorizada (O'DONNELL et al., 1998). Os controles de base populacional são mais adequados que aqueles de base hospitalar (SHARMA; JEUNEMAITRE, 2000). Uma recente metanálise envolvendo estudos em genes candidatos demonstrou que grandes amostras são necessárias para mostrar os efeitos dos genes envolvidos em traços complexos (LOHMUELLER et al., 2003).

Vários estudos têm sido publicados relacionando genes a fenótipos, os mais variados, tais como: níveis de renina, níveis de catecolaminas, níveis de pressão arterial (PA), pressão de pulso, variabilidade da PA, dentre outros, o que denota uma certa falta de clareza e estabelecimento, *a priori*, do aspecto específico do fenótipo que se deseja estudar. Essa conduta aumenta a chance de se encontrar associações espúrias (SHARMA; JEUNEMAITRE, 2000). Outro aspecto, ainda relacionado à metodologia do estudo e enfatizado pelos mesmos autores, diz respeito ao controle de outras variáveis sobre o fenótipo que está sendo estudado. Uma forma de determinar o efeito independente do genótipo sobre o fenótipo é através da regressão logística multivariada. Segundo Sharma et al. (2000), a maioria dos estudos tem falhado neste aspecto.

Outro aspecto que merece ser considerado é o fato de muitos estudos terem incluído pacientes que estão ou estiveram em tratamento medicamentoso, influenciando diretamente a quantificação do fenótipo, não apenas nos estudos que avaliaram o efeito dos genótipos sobre os níveis de PA, mas até mesmo aqueles que utilizaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para classificar os sujeitos em normotensos ou hipertensos (SHARMA; JEUNEMAITRE, 2000).

Como o fenótipo na natureza é poligênico, estudos de associação considerando apenas um ou uma pequena fração de variantes genéticas podem falhar em demonstrar diferenças na frequência alélica que teriam efeito relevante na regulação da PA (SHARMA; JEUNEMAITRE, 2000). Essas observações embasam a recomendação de estudar o efeito de vários genótipos combinados sobre fenótipos específicos.

Outro fator que pode contribuir para os resultados divergentes está relacionado aos grupos étnicos estudados. As frequências dos diferentes marcadores podem variar de acordo com a estrutura da população e a etnia.

(KOBASHI, 2006; KRIEGER; PEREIRA, 2006). Assim, devido a características genéticas individuais ou ao estilo de vida, um fator que é identificado como de risco aumentado para HAS em uma população pode não mostrar associação significativa em outro grupo populacional (KOBASHI, 2006; MONDRY et al., 2005; O'DONNELL, 1998; RUPPERT; MAISCH, 2003;). É importante frisar que os termos raça e etnia não se equivalem. A diferença reside no fato de que etnia também compreende os fatores culturais, como a nacionalidade, a afiliação tribal, a religião, a língua e as tradições, enquanto raça compreende apenas os fatores morfológicos como cor da pele, constituição física, estatura, traço facial, dentre outras (HOUAISS, 2009a, 2009b).

A interação gene-ambiente também pode ser responsável por uma parcela das contradições entre os estudos. Fatores ambientais ou comportamentais como o exercício e o cigarro podem influenciar a expressão de um determinado gene e assim influenciar o fenótipo final. Existem evidências que a nicotina aumenta a expressão de vários genes no endotélio incluindo o gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) (SAYED-TABATABAEI et al., 2004). Montgomery et al. (2002) demonstraram que indivíduos homocigotos D/D somente apresentavam hipertrofia ventricular esquerda, em relação aos indivíduos homocigotos I/I, se estes fossem submetidos à influência de algum fator hipertrófico como o exercício. Sayed-Tabatabaei et al. (2004) demonstraram através de modelos de regressão múltipla que o polimorfismo I/D da ECA e o cigarro foram os únicos determinantes dos níveis de atividade plasmática da ECA, explicando, juntos, 28% dos níveis de variação enzimática.

Freitas et al. (2007) analisaram a influência de fatores genéticos e ambientais, em combinação, sobre a HAS em uma comunidade isolada da região amazônica e demonstraram que o polimorfismo I/D da ECA e a idade avançada contribuíram para a variação da pressão arterial sistólica (PAS), o que corrobora a teoria de que o efeito desfavorável de um determinado genótipo sobre o surgimento de HAS é pequeno e que a co-ocorrência de diferentes genótipos desfavoráveis e fatores de risco clínicos podem aumentar o risco de HAS.

A interação gene-gene também pode ser imputada para explicar alguns desses resultados divergentes. O'Donnell et al. (1998) demonstraram que o gene do hormônio do crescimento está relacionado com a pressão arterial diastólica (PAD) e

cogitaram, a partir desse achado, que outros genes, além daquele, poderiam estar em desequilíbrio de ligação com o gene da ECA.

Paralelo às pesquisas que buscam estabelecer o papel dos polimorfismos genéticos como fatores de risco para HAS, outros fatores de risco, não genéticos, também têm sido pesquisados. A elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) em resposta ao estresse tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento de HAS futura (II DIRETRIZ..., 2002).

Brod et al. (1959), ainda na década de 50, demonstraram que a resposta hemodinâmica ao estresse ocorria por mecanismos diferenciados entre normotensos e hipertensos. Naqueles, a elevação da pressão arterial (PA) era uma consequência do incremento do débito sistólico, enquanto nesses, a elevação da resistência vascular periférica (RVP) era o principal mecanismo responsável pelo aumento da PA.

Sannersted (1966) e Lund-Johansen (1966) demonstraram que nas fases iniciais da HAS frequentemente ocorre um estado hemodinâmico ativado caracterizado por elevação do débito cardíaco (DC) e da frequência cardíaca (FC) com RVP normal. Para Julius (1988), a origem da HAS está associada à exacerbação do sistema nervoso simpático e/ou retração do parassimpático.

Obrist et al. (1972) demonstraram que as elevações episódicas da PA e do DC seriam capazes de desencadear respostas adaptativas de auto-regulação, caracterizadas por elevação da RVP em regiões onde não havia necessidade de elevação do fluxo sanguíneo. Em condições crônicas, este comportamento promoveria alterações estruturais no sistema cardiovascular, semelhantes àsquelas observadas nas fases estabelecidas da HAS. Vários estudos transversais mostraram que a resposta hipertensiva ao teste ergométrico (TE) associa-se com maior incidência de lesões em órgão-alvo (GOTTDIENER, 1990; LIMA, 1995; MIYAI, 2005; MOLINA, 1999; POLONIA, 1992; SUNG, 2003; ZANETTINI, 2004). Zanettini et al. (2004) dividiram a resposta da PA ao esforço em tercís e encontraram maior aumento do diâmetro atrial esquerdo e da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) em indivíduos classificados no tercil superior de resposta pressórica, o que sugere que a hipertensão reativa (HR) confere risco adicional para desenvolvimento de anormalidades estruturais cardíacas.

A partir dessas observações, alguns autores desenvolveram testes para diagnóstico precoce da doença hipertensiva, por acreditarem que estressores

externos seriam capazes de amplificar a hiperreatividade latente e revelar antecipadamente a tendência ao desenvolvimento de HAS (JULIUS; ESLER, 1975). Entretanto, a confiabilidade, a validade diagnóstica e prognóstica desses testes têm sido questionadas (HERKENHOFF et al., 1994) e nem todos os estudos de coorte tem demonstrado que a elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) é preditora de HAS (MONOLIO et al., 1994).

Durante o teste ergométrico (TE), o comportamento da pressão arterial (PA) reflete de forma indireta a resposta inotrópica do coração. Em condições normais, a pressão arterial sistólica (PAS) aumenta com a intensidade crescente do trabalho aplicado (em geral até 220 mmHg) e a pressão arterial diastólica (PAD) mantém-se constante ou oscila cerca de 10 mmHg. Alguns indivíduos, entretanto, apresentam uma resposta exagerada da PA durante o TE (PAS maior que 220 mmHg e/ou variação da PAS ajustada pela carga de esforço alcançada maior ou igual a 7,5 mmHg/MET ou elevação da PAD em 15 mmHg ou mais, partindo-se de valores normais de PA no repouso). A este comportamento da PA durante o TE denomina-se hipertensão reativa (HR) (II DIRETRIZ..., 2002). Outros autores consideram como elevação anormal da PAD valores acima de 10 mmHg em relação aos níveis de repouso (LIMA; HERKENHOFF; VASQUEZ, 1994).

Entretanto, para definição de resposta hipertensiva ao esforço, tem-se utilizado diferentes critérios: valores absolutos de pico (DLIN, 1983; GOTTDIENER, 1990; HERKENHOFF, 1997; POLONIA, 1992; WILSON; MEYER, 1981), variação entre a PA em repouso e a PA no exercício (CRIQUI, 1983; MIYAI, 2000; SMITH, 1992) e variação pressórica conforme intensidade e tempo de exercício (QUEIROZ CARREIRA, 2000). Zanettini et al. (2004) estudaram a associação entre diferentes definições de HR com a incidência de HAS definida através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e com alterações estruturais do coração pelo ecodopplercardiograma e verificaram que os indivíduos classificados no tercil superior de resposta pressórica sistólica corrigida pelo equivalente metabólico (MET) (> 11.3 mmHg/MET) apresentaram maiores níveis de PA e espessamento do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo em relação aos indivíduos classificados nos tercís inferiores. Também foi observado que essas diferenças foram mais pronunciadas que aquelas observadas entre os indivíduos classificados como hiperreatores (HRs) e normorretores (NRs) com base no pico da PAS (> 210 mmHg).

Assim como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta da PA ao esforço, os fatores que contribuem para EEPA ao TE ainda não são completamente conhecidos. A comparação de características antropométricas e clínicas entre NRs e HRs, em sua maioria, foi realizada em pequenas amostras de indivíduos e utilizando-se critérios não uniformes, o que pode ter influenciado significativamente os resultados. Miyai et al. (2005) compararam grupos de NRs e HRs constituídos de 27 indivíduos e não verificaram diferença em relação à idade, índice de massa corpórea (IMC), níveis de colesterol, triglicerídeos, glicose, hábito de fumar e consumo de álcool. Achados semelhantes foram reportados por Oliveira et al. (2007) na comparação entre 16 NRs e 26 HRs; por Shim et al. (2008) que avaliaram 36 indivíduos em cada grupo e Chang et al. (2004) cujos grupos eram formados por 23 indivíduos. Por outro lado, Jae et al. (2006) observaram diferenças estatisticamente significativas em relação a todas as variáveis descritas acima (exceto álcool, que não foi avaliada), quando compararam 8.969 NRs com 375 HRs.

Considerando-se que indivíduos com hipertensão reativa (HR) possuem risco aumentado de se tornarem hipertensos e que estratégias de prevenção primária já estão estabelecidas como eficazes em prevenir o aparecimento de HAS, conhecer e desenvolver meios de combater os fatores que influenciam a HR são fundamentais por possibilitarem, em última análise, a prevenção da HAS e das doenças do aparelho circulatório (DAC).

3 JUSTIFICATIVA

Assim, como é importante conhecer a epidemiologia dos fatores de risco clássicos para HAS e avaliar o impacto que cada um deles tem sobre a morbimortalidade relacionada à HAS, o conhecimento de fatores de risco baseados no polimorfismo genético é, da mesma forma, fundamental. Embora esses últimos não sejam, na atualidade, modificáveis, ações em saúde voltadas para a população geneticamente mais susceptível poderão representar valioso impacto na redução da prevalência da HAS. Indivíduos normotensos portadores de polimorfismos do sistema renina angiotensina (SRA), associados com HAS, poderiam se beneficiar de medidas de tratamento farmacológicas ou não farmacológicas, com o objetivo de impedir o desenvolvimento da HAS. O bloqueio precoce do SRA com drogas atualmente disponíveis, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores AT₁, poderá representar uma alternativa. Ademais, com os avanços da farmacogenômica, medidas terapêuticas visando modificar a expressão de genes, por exemplo, poderão ser uma realidade no futuro.

A associação entre os polimorfismos do SRA com hipertensão reativa (HR) ainda não foi estudada. O achado de frequências de polimorfismos semelhantes entre hipertensos reativos e portadores de HAS reforçaria a importância da HR como marcador clínico para HAS.

Não existem políticas públicas destinadas aos hipertensos reativos com ações dirigidas à interrupção da cadeia de desenvolvimento da HAS. O estabelecimento da HR como marcador clínico para HAS permitiria a criação de medidas em saúde pública com impacto positivo na redução da morbimortalidade cardiovascular, uma vez que a HAS é fator de risco para outras doenças do coração que atualmente são a principal causa de morte no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar a associação entre os polimorfismos genéticos nos genes do angiotensinogênio (AGT) e enzima conversora da angiotensina (ECA) com hipertensão reativa (HR) no teste ergométrico (TE) e com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e analisar o papel da HR como marcador clínico para o desenvolvimento de HAS controlado pelos polimorfismos genéticos e pelos fatores de risco clássicos para HAS.

4.2 Específicos

- a) Caracterizar os polimorfismos genéticos nos genes AGT e ECA e descrever sua distribuição na população estudada.
- b) Estimar a incidência de HAS entre normorretores e hiperretores ao final do período de seguimento.
- c) Relatar a frequência dos fatores de risco clássicos para HAS na população da coorte histórica.
- d) Descrever e analisar a associação dos polimorfismos genéticos nos genes AGT e ECA e da HR com o desenvolvimento de HAS ao final do período de seguimento, controlado pelos fatores de risco clássicos para HAS.
- e) Descrever e comparar os fatores de risco para HAS (genéticos e ambientais) entre os pacientes que apresentaram HR e aqueles que apresentaram curva normal de PA no TE.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do Estudo

Delineou-se uma coorte histórica. Aninhada a essa, foi descrita uma série de casos de hipertensão reativa (HR) com um grupo de comparação interno acerca do comportamento da pressão arterial (PA) no esforço.

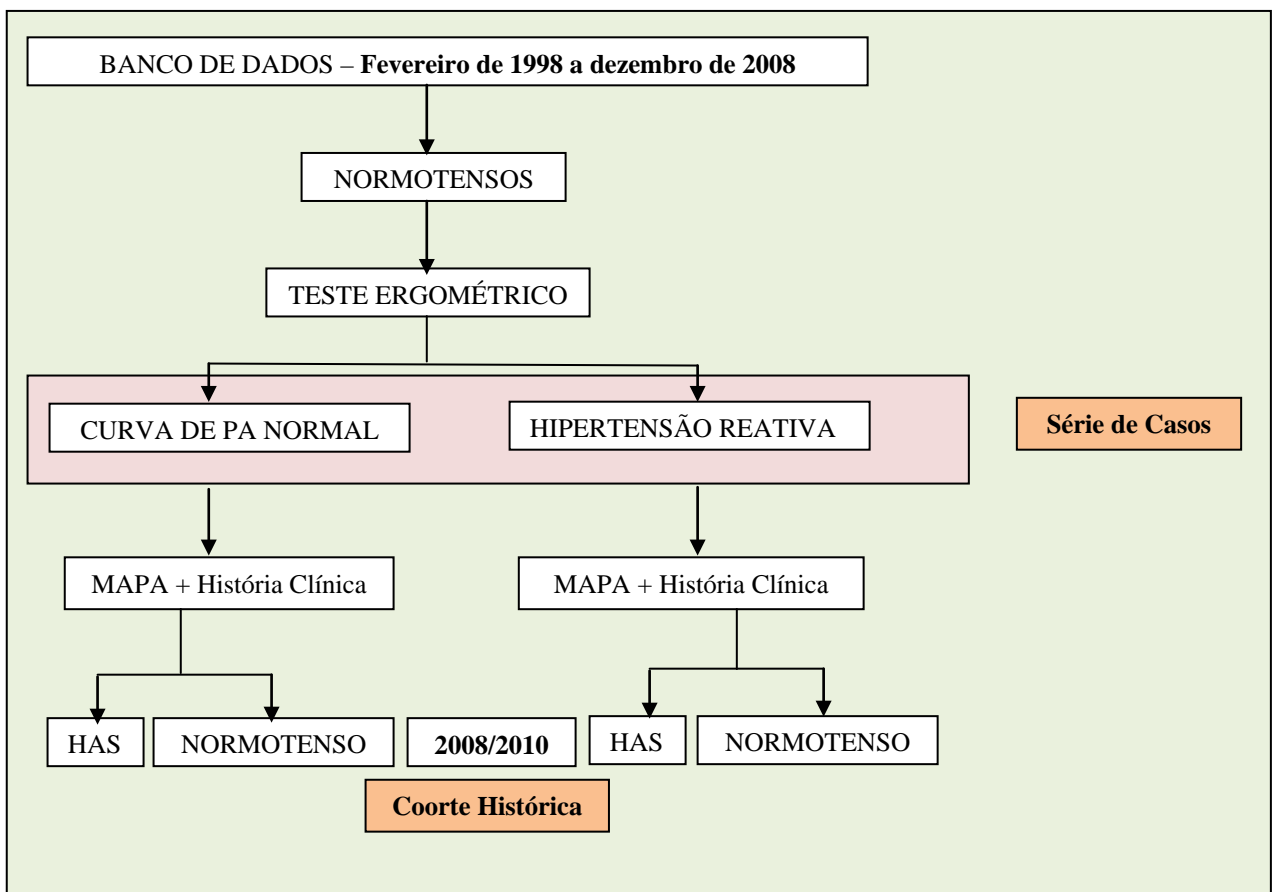


Figura 1: Delineamento do estudo.

5.2 Coorte histórica

5.2.1 Local do Estudo

Os dados dos testes ergométricos realizados numa clínica privada da cidade do Recife e armazenados em um banco de dados foram disponibilizados ao autor desta pesquisa. A identificação dos polimorfismos foi realizada através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento do DNA no Laboratório de Biologia Molecular do Departamento de Entomologia do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FIOCRUZ.

5.2.2 População do Estudo

A coorte histórica foi constituída pelos pacientes normotensos que realizaram teste ergométrico (TE) no período de fevereiro de 1998 a dezembro de 2008, numa clínica privada de cardiologia na cidade do Recife. A coorte de expostos foi formada pelos indivíduos que apresentaram comportamento anormal da pressão arterial (PA) no esforço. Dentre os pacientes que apresentaram curva de PA normal no exercício (não expostos), foi sorteada uma amostra de número semelhante àquela dos expostos. Ao final do período de seguimento, com base na história clínica e nos dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), o desfecho (desenvolvimento de HAS) foi analisado entre os grupos.

5.2.3 Critérios de Inclusão

Todos os normotensos, maiores de 18 anos, residentes no Estado de Pernambuco foram incluídos na coorte histórica. Os pacientes que apresentaram hipertensão reativa (HR) durante o TE (elevação da PAS do repouso ao esforço

máximo $\geq 7,5$ mmHg/MET e/ou PAS no pico do esforço ≥ 220 mmHg ou elevação da PAD do repouso ao esforço máximo ≥ 15 mmHg), partindo-se de níveis de PA normais no repouso e com a fase de esforço interrompida por cansaço físico ou fadiga muscular, constituíram o grupo exposto. Aqueles que apresentaram comportamento normal da PA no esforço (elevação da PAS do repouso ao esforço máximo $< 7,5$ mmHg/MET e/ou PAS no pico do esforço < 220 mmHg ou elevação da PAD do repouso ao esforço máximo < 15 mmHg) constituíram o grupo não exposto.

5.2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva ou qualquer medicação cujo princípio ativo interferia diretamente no comportamento da pressão arterial (PA) ou da frequência cardíaca (FC) no teste ergométrico (TE), tais como: amiodarona, digoxina, levotiroxina, etc; hipertensos em tratamento não farmacológico, indivíduos sob suspeita de serem hipertensos, porém com diagnóstico ainda não confirmado e aqueles cuja PA encontrava-se elevada antes da fase de esforço. Foram também excluídos os indivíduos que, embora tenham preenchido os critérios de inclusão no estudo, apresentaram dor ou desconforto torácico, dor em outra localização, distúrbio do ritmo cardíaco ou da condução, alterações do segmento ST e/ou onda T suspeitas de isquemia miocárdica, aqueles pacientes que apresentaram ausculta respiratória compatível com congestão pulmonar ou broncoespasmo durante o TE e aqueles que não alcançaram a FC sub-máxima durante o esforço.

5.2.5 Cálculo da Amostra

O tamanho da amostra necessária para a coorte foi calculado através do programa Epi Info 2000, considerando-se os seguintes parâmetros: valor do erro tipo $\alpha = 0,05\%$; erro tipo $\beta = 20\%$; poder do estudo = 80% ; RR = $3,0$; considerando-se a frequência de casos (HAS) entre os não expostos (curva de PA normal no esforço)

de 8% (ALLISON et al, 1999), resultou num total de 188 pacientes, sendo 94 no grupo de pacientes expostos e 94 naquele de não estão expostos. Entretanto, em virtude da previsão de perdas (morte, recusas em participar do estudo, impossibilidade de se obter contato telefônico, dentre outros), incluímos todos os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão como expostos (217 indivíduos) e sorteamos uma amostra de mesmo número entre os não expostos (217 indivíduos).

5.2.6 Análise Epidemiológica

Para análise dos polimorfismos genéticos como fatores de risco para HAS, a condição de normotensão ou hipertensão ao final do período de seguimento foram os desfechos (variáveis dependentes). Os polimorfismos, o comportamento da pressão arterial (PA) no teste ergométrico (TE), assim como os fatores de risco clássicos para HAS (diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, história de HAS em parentes de primeiro grau, cor da pele e IMC), foram analisados como variáveis independentes explicativas.

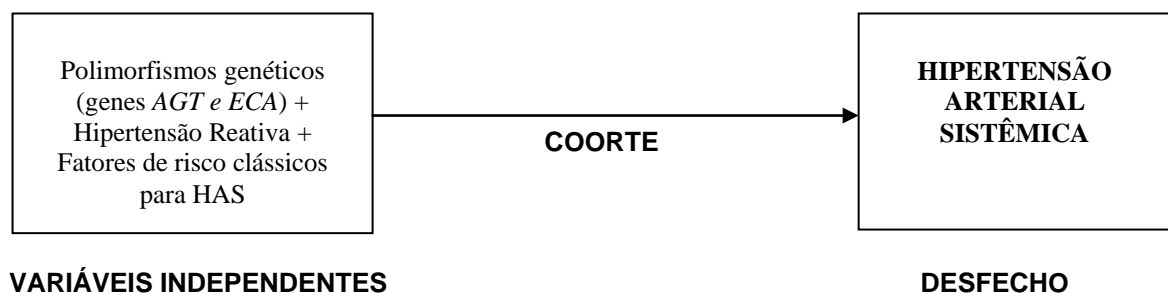


Figura 2: Análise Epidemiológica

Com o objetivo de estudar o efeito do componente sistólico e diastólico da PA no esforço sobre o desenvolvimento de HAS, subdividimos o grupo de hipertensos reativos em Hipertensos Reativos pelo componente sistólico (HRS) e Hipertensos Reativos exclusivamente pelo componente diastólico (HRD).

5.2.7 Desfechos (variáveis dependentes)

- a) HAS: definida através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como média da PAS nas 24 h > 130 mmHg e/ou média da PAD nas 24 h > 80 mmHg ou auto-relato de HAS em uso de medicação anti-hipertensiva.
- b) Normotensão: média da PAS nas 24 h pela MAPA \leq 130 mmHg e média da PAD nas 24 h \leq 80 mmHg.

5.2.8 Variáveis Independentes

Foram analisados os efeitos das seguintes variáveis: idade, cor da pele, obesidade, diabetes mellitus (DM), dislipidemia e história de HAS em parentes de primeiro grau. Elas foram categorizadas da seguinte forma:

- a) Idade: em anos.
- b) Cor da pele: Brancos e não brancos (auto-identificado)
- c) Obesidade: Baixo peso (IMC < 18,5 Kg/m²); peso normal (IMC: 18,5 a 24,9 Kg/m²); sobrepeso (IMC 25 a 29,9 Kg/m²) e obesos (IMC > 30 Kg/m²).
- d) DM: Auto-relato de diagnóstico prévio de DM em uso de hipoglicemiante oral ou insulino-terapia.
- e) Dislipidemia: Auto-relato de diagnóstico prévio de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia em uso de hipolipemiante oral.
- f) Antecedentes familiares de HAS em parentes de primeiro grau: pai, mãe ou irmãos.
- g) Polimorfismo I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA): I/I, I/D, D/D.
- h) Polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT): T/T, T/C, C/C.
- i) Comportamento da pressão arterial no teste ergométrico: Normorreator e Hiperreator

5.2.9 Coleta dos dados

Os pacientes foram selecionados a partir de um banco de dados de ergometria de uma clínica privada de cardiologia da cidade do Recife. Todos os testes ergométricos foram realizados por um único médico, utilizando-se o protocolo em rampa (MYRES; FROELISHER, 1993). Os médicos assistentes dos pacientes selecionados foram contatados pelo pesquisador com vistas a solicitar apoio para a pesquisa, contribuindo para reforçar junto aos seus pacientes a importância do estudo. As informações relativas aos fatores de risco clássicos para HAS estavam disponíveis no mesmo banco de dados. Aqueles pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo para os grupos de expostos e não expostos foram contatados por telefone e convidados a participarem do estudo. Aqueles que concordaram foram submetidos a uma avaliação médica (vide questionário, apêndice A) e coleta de 10 ml de sangue para realização da genotipagem. Na ocasião da avaliação médica, os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice B) e foi solicitada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

As MAPAs foram realizadas em clínicas privadas na cidade do Recife por técnicos com reconhecido treinamento no método, utilizando-se o mesmo protocolo para instalação do aparelho. O critério para validade dos exames foi aquele recomendado na IV Diretriz de MAPA (2005). A interpretação dos resultados, para fins desta pesquisa, foi realizada pelo autor deste trabalho.

A determinação dos polimorfismos foi feita por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (ALBERTS, 1997; BLOCH; RODRIGUES; FISZMAN, 2006; GUIMARÃES; OTTO; PESSOA, 1998). A PCR foi realizada em um volume final de 25 μ l/reação, contendo 100 ng de DNA e em uma reação contendo 1 μ l de $MgCl_2$ (50 mM), 2 μ l de dNTPs (10 mM), 0,5 μ l de Taq DNA polimerase (5 μ l/ml, Invitrogen), 2,5 μ l de tampão PCR (10x, Invitrogen) e 1 μ l de cada primer (5 pmol/ μ l) e 16 μ l de H_2O .

Para o gene do angiotensinogênio (AGT), foram utilizados os primers FW 5' - GGA AGG ACA AGA ACT GCA CCT C - 3' e RV 5' - CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGA CCC C - 3' (ARAÚJO et al., 2005), com ciclos de 94°C por 6 min, em

seguida 35 ciclos de 94°C por 30s, 62,5°C por 30s e 72°C por 1,5 min. Após esta etapa, foi realizada uma extensão final de 72°C por 10 minutos.

Os primers utilizados para identificação do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) foram: FW 5' – CYG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT - 3' e RV 5' – GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T - 3' (ALVAREZ et al., 1998). Foi utilizado o mesmo protocolo padrão da PCR, incluindo as temperaturas, com exceção da temperatura de anelamento do primer, que para o gene da ECA foi 60°C.

A verificação das variações do gene da ECA (I/I; I/D; D/D) foi realizada em gel de agarose a 1,5%. Após a amplificação da região gênica de interesse do polimorfismo do gene AGT, os produtos de PCR foram purificados através de reação enzimática utilizando Exosap (invitrogen), seguida por incubações de 30 min a 37° e de 15 min a 80°C. Os produtos, então purificados, foram sequenciados em um MegaBace 1000 (Sunnyvale, CA) no setor de biologia molecular do LIKA. Uma pequena parte das amostras (11) foram sequenciadas em um equipamento ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Lincoln, CA).

FLUXOGRAMA DE COLETA DOS DADOS:

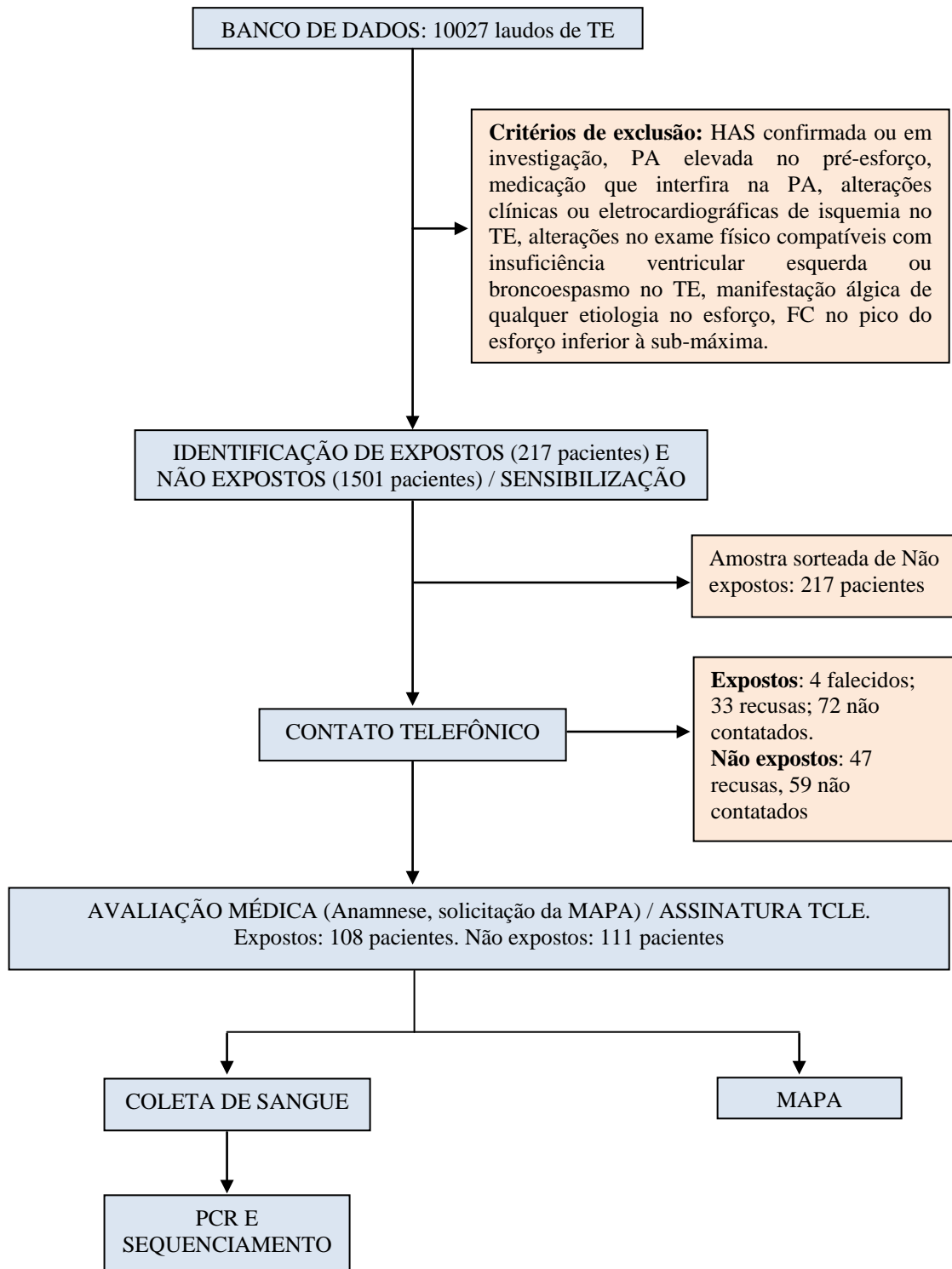


Figura 3: Fluxograma da coleta dos dados.

5.2.10 Análise Estatística

Na coorte histórica, a avaliação dos fatores de risco para HAS foi realizada através da análise univariada para verificar a existência de associação entre cada uma das variáveis estudadas e HAS. Os fatores avaliados foram: idade, índice de massa corpórea (IMC), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), cor da pele, antecedentes familiares de HAS em parentes de primeiro grau, comportamento da pressão arterial (PA) no teste ergométrico (TE) e os polimorfismos para os genes da enzima conversora da angiotensina (ECA) e angiotensinogênio (AGT). Como as variáveis idade e IMC apresentavam uma relação não-linear monotônica com a probabilidade de HAS, foi realizada a transformação da variável não-linear em linear através do ajuste de polinômios fracionais, que indicou uma relação quadrática para a idade e uma relação cúbica para o IMC. Essas transformações foram incorporadas nos modelos de regressão logística utilizados para avaliar a associação entre as variáveis explicativas e o desfecho. A medida de associação calculada foi a *odds ratio* (OR) como estimativa do risco relativo (RR) e a análise do efeito de cada variável independente sobre a variável dependente foi controlada pelo tempo transcorrido desde a realização do TE até a realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (apenas para as variáveis cujo efeito sobre a variável dependente sofre influência do tempo: idade, IMC, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e DM). O ajuste do modelo final foi realizado utilizando-se a técnica de regressão logística multivariada. Foram incluídas todas as variáveis que apresentaram associação com o desfecho com p -valor $< 0,20$ na análise bivariada (controlada pelo tempo). A seleção das variáveis para o modelo final multivariado foi feita através do método *stepwise backward*, estabelecendo-se nível de significância de 0,05 para a permanência das variáveis no modelo e de 0,10 para a saída das variáveis. Foram calculados os coeficientes de correlação e suas respectivas significâncias, a estimativa da OR e seus respectivos intervalos de confiança. (KIRKWOOD, 1988). A avaliação do equilíbrio de Hardy-Weinberg nesta população foi realizada através do teste qui-quadrado.

5.2.11 Limitações Metodológicas

A possibilidade de viés de seleção no presente estudo pôde ser minimizada, uma vez que expostos (indivíduos que desenvolveram hipertensão reativa - HR) e não expostos (indivíduos que não desenvolveram HR) foram oriundos da mesma população. O desfecho foi analisado por um único observador e utilizaram-se os mesmos métodos padronizados para a sua detecção. Os vieses de memória e de informação podem ter ocorrido quando da coleta dos dados sobre os hábitos de vida e antecedentes mórbidos, particularmente quando do auto-relato de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou diabetes mellitus que não foram mensurados através de exames bioquímicos nesta pesquisa.

5.2.12 Aspectos Éticos

Como todos os pacientes foram provenientes de clínica privada e já estavam em acompanhamento pelo seu médico particular, as possíveis alterações detectadas nos exames realizados (MAPA, PCR e sequenciamento do DNA) foram comunicadas através de carta / encaminhamento aos seus respectivos médicos. A detecção de polimorfismos ligados ao sistema renina angiotensina (SRA) não implica modificação no acompanhamento/tratamento dos pacientes, uma vez que ainda não está esclarecido o papel destes polimorfismos como determinantes de HAS. Os pacientes não foram remunerados por participarem do estudo e as possíveis despesas com deslocamento até os locais de realização dos exames não foram ressarcidas. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CPqAM – FIOCRUZ (Registro CEP/CPqAM/FIOCRUZ: 79/07 e Registro CAAE: 0079.0.095.000-07).

5.3 Série de Casos de hipertensão reativa no teste ergométrico

Os fatores de risco para HAS (genéticos e ambientais) foram descritos e comparados entre hiperreatores e normorreatores numa série de casos aninhada à coorte anteriormente descrita. Assim, o local do estudo, a coleta dos dados, os aspectos éticos e as limitações metodológicas mencionadas quando da descrição da coorte, aplicam-se também a este estudo. Os indivíduos que na coorte histórica compunham os grupos de expostos e não expostos são, nesta série de casos, os grupos de comparação e, portanto analisados como variáveis dependentes. Os critérios de exclusão e inclusão foram os mesmos aplicados à coorte. Os fatores de risco clássicos para HAS e os polimorfismos nos genes da enzima conversora da angiotensina (ECA) e do angiotensinogênio (AGT) analisados como variáveis independentes na coorte foram da mesma forma, aqui, avaliados. A mesma subdivisão da hipertensão reativa utilizada na coorte histórica foi utilizada para determinar o efeito de cada uma das variáveis independentes sobre o componente sistólico ou diastólico da pressão arterial (PA).

5.3.1 Análise Estatística

O estudo tipo Série de Casos com grupo de comparação interno teve um componente analítico. Foi realizada análise univariada para avaliar a associação de cada uma das variáveis independentes (idade, IMC, DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cor da pele, antecedentes familiares de HAS em parentes de primeiro grau e os polimorfismos dos genes da ECA e AGT) com o comportamento da PA no teste ergométrico (TE). Para avaliar o efeito das variáveis em conjunto foi utilizada a técnica de regressão logística multivariada conforme descrita na análise estatística da coorte. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05. A avaliação do equilíbrio de Hardy-Weinberg nesta população foi realizada através do teste qui-quadrado.

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização dos polimorfismos M235T do gene do angiotensinogênio e inserção / deleção do gene da enzima conversora da angiotensina (objetivo específico “a”)

Foram genotipados 201 pacientes que compunham a população da coorte histórica e 219 pacientes da série de casos. A análise da distribuição dos genótipos na população nos dois estudos (coorte e série de casos) (tabela 1) e mesmo entre subgrupos de normotensos e hipertensos, normorretores e hiperretores, tanto para o polimorfismo I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), quanto para o M235T do gene do angiotensinogênio (AGT), mostra que a população encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Tabela 1: Distribuição dos genótipos dos genes do angiotensinogênio e da enzima conversora da angiotensina segundo o desenho do estudo. Recife, 2010.

Genótipos	Coorte Histórica para o desfecho HAS	Série de Casos de HR ao TE
ECA		
I/I	30(14,9%)	35(16%)
I/D	93(46,3%)	101(46,1%)
D/D	78(38,8%)	83(37,9%)
Total	201 (100%)	219(100%)
AGT		
T/T	54(26,9%)	60(27,4%)
T/C	99(49,3%)	109(49,8%)
C/C	48(23,9%)	50(22,8%)
Total	201(100%)	219(100%)

O seqüenciamento do gene AGT revelou um segmento cuja sequência de bases é diferente daquela que se encontra no banco de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI). Em todas as nossas amostras foi observado que a sequência de bases na posição 9547 a 9548 era GGGGTCC, enquanto a sequência do NCBI é GGGAGGCC (Figura 4). O referido centro foi consultado por nós com o objetivo de verificar se tal seguimento se constituía uma variação étnica

característica da nossa população ou se teria havido um erro de anotação no banco de dados do NCBI. Um grupo de especialistas daquela instituição revisou nossas observações e concluiu que, diante da falta de evidências suficientes para dizer tratar-se de um erro na sequência depositada naquele banco, a sequência encontrada é aparentemente variante e possivelmente característica da população estudada.

A troca dessas duas bases provoca uma mudança do aminoácido alanina por serina. Usando a ferramenta de predição SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant), encontramos uma tendência patogênica para esta variação enquanto que na avaliação feita através de outra ferramenta, o PMut, não foram encontrados indícios de patogenicidade. Como todas as nossas amostras revelaram a referida alteração na sequência de bases, não foi possível fazer correlações com outros dados coletados em nossa pesquisa.

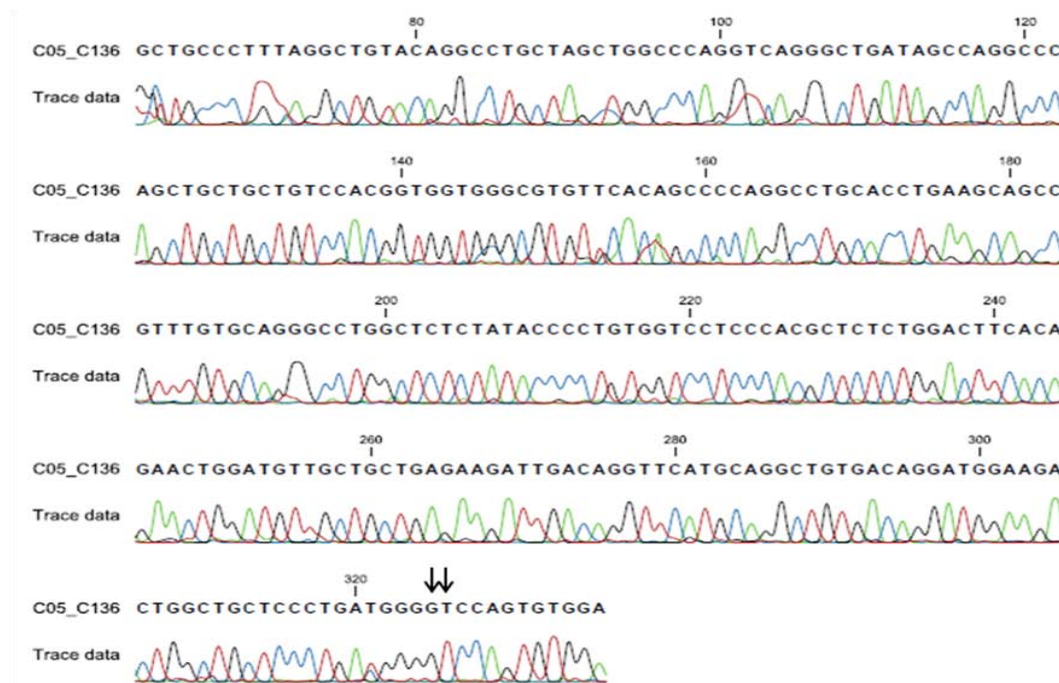


Figura 4: Gene do angiotensinogênio seqüenciado. As setas indicam a sequência de bases diferente daquela depositada no banco de dados do NCBI.

Não foi encontrada nenhuma alteração no processo de identificação do polimorfismo I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) em relação

ao que é descrito na literatura. Assim como relatado por outros autores, o fragmento inserido ou deletado continha 287 pares de base (Figura 5).

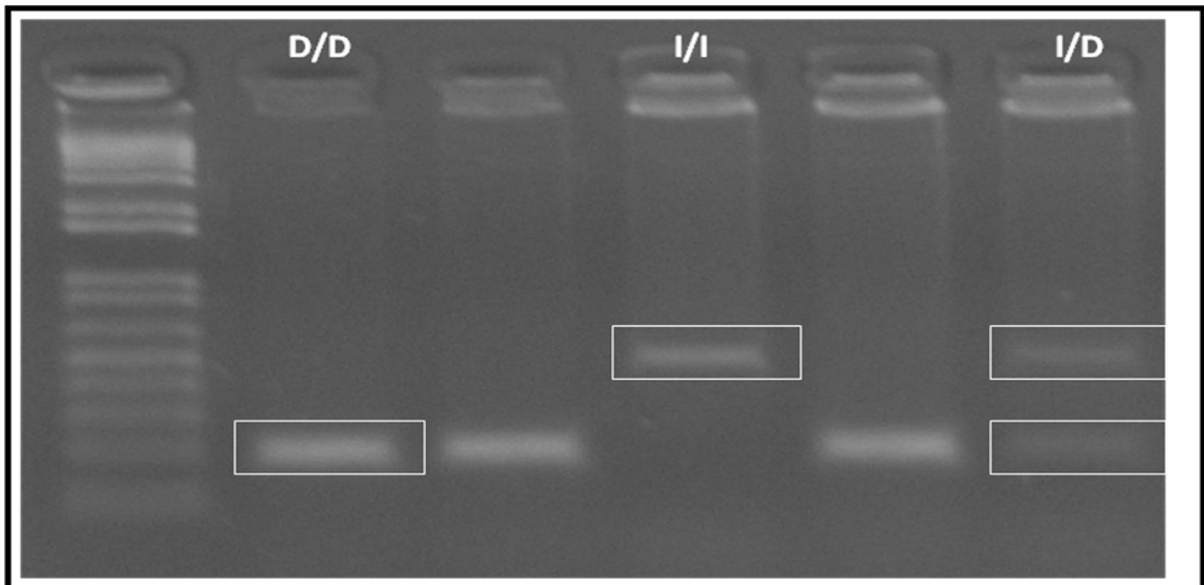


Figura 5: Eletroforese em gel de agarose a 1,5% do gene da Enzima Conversora da Angiotensina. Alelos curtos e longos, **D/D**- Deleção, **I/I**-Inserção, **I/D**- Inserção e Deleção.

6.2 Coorte Histórica

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi utilizada como um dos critérios para definição do status de normotensão ou hipertensão e foi realizada em 198 indivíduos. A tabela 2 mostra os valores sistólicos obtidos pela MAPA para pressão arterial (PA), carga pressórica (CP), descenso noturno e variabilidade da PA, nos períodos da vigília, sono e 24 h, nos grupos de normotensos e hipertensos. Os mesmos dados, agora para as variáveis diastólicas, são mostrados na tabela 3.

Tabela 2: Variáveis sistólicas da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial entre normotensos e hipertensos. Recife, 2010.

Variáveis da MAPA	Normotensos (171)	Hipertensos (27)	Valor de p*
PAS 24 h	111,4	123,5	<0,001
PAS Vigília	115,3	127,4	<0,001
PAS Sono	101,2	113,1	<0,001
CP Sistólica 24 h	8,0	29,9	0,001
CP Sistólica Vigília	8,1	28,7	0,001
CP Sistólica Sono	7,9	32,9	0,002
Descenso PAS	12,1	15,0	0,447
Variabilidade PAS 24 h	12,3	12,9	0,205
Variabilidade PAS Vigília	10,8	11,3	0,450
Variabilidade PAS Sono	7,9	9,1	0,095

Nota: *Teste t de Student

Tabela 3: Variáveis diastólicas da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial entre normotensos e hipertensos. Recife, 2010

Variáveis da MAPA	Normotensos (171)	Hipertensos (27)	Valor de p*
PAD 24 h	69,4	74,6	0,002
PAD Vigília	72,1	77,2	0,004
PAD Sono	62,0	67,1	0,003
CP Diastólica 24 h	11,2	30,7	<0,001
CP Diastólica Vigília	9,0	27,2	<0,001
CP Diastólica Sono	16,6	39,4	0,001
Descenso PAD	13,9	15,1	0,661
Variabilidade PAD 24 h	9,2	10,0	0,047
Variabilidade PAD Vigília	8,0	8,5	0,190
Variabilidade PAD Sono	6,8	8,3	0,009

Nota: *Teste t de Student

A avaliação da associação dos polimorfismos I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) e M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) com HAS (objetivo específico “d”) mostrou que tais polimorfismos não se constituíram fatores de risco para a HAS na análise univariada. A distribuição dos genótipos e dos alelos do polimorfismo I/D do gene da ECA não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos portadores de HAS e normotensos ($p=0,755$ e $0,810$ respectivamente) como pode ser visto na tabela 4.

Tabela 4: Associação entre o polimorfismo I/D do gene da Enzima Conversora da Angiotensina e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010.

Genótipos	Normotensos	Hipertensos	OR (IC95%)	Valor de p*
I/I	25(83,3%)	5(16,7%)	1,0	0,755
I/D	81(87,1%)	12(12,9%)	0,7(0,24-2,31)	
D/D	65(83,3%)	13(16,7%)	1,0(0,32-3,10)	
Alelos				
I	131(85,6)	22(14,4)	0,9(0,51-1,71)	0,810
D	211(84,7)	38(15,3)	1,0	

Nota: *Teste qui-quadrado.

O genótipo do polimorfismo M235T do gene AGT mais frequentemente encontrado entre os hipertensos foi T/C, embora não se tenha encontrado associação estatisticamente significativa entre os diferentes genótipos ($p= 0,839$) e alelos ($p=0,757$) e a presença de HAS (tabela 5).

Tabela 5: Associação entre o polimorfismo M235T do gene do Angiotensinogênio e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010.

Genótipos	Normotensos	Hipertensos	OR (IC95%)	Valor de p*
T/T	46(85,2%)	8(14,8%)	1,0	0,839
T/C	83(83,8%)	16(16,2%)	1,1(0,44-2,79)	
C/C	42(87,5%)	6(12,5%)	0,8(0,26-2,56)	
Alelos				
T	175(84,5%)	32(15,5%)	0,9(0,51-1,64)	0,757
C	167(85,6%)	28(14,4%)	1,0	

Nota: *Teste exato de Fisher.

Para avaliar o efeito da combinação dos diferentes genótipos sobre a HAS, foi calculada a proporção das nove possíveis combinações de genótipos do polimorfismo I/D do gene da ECA associado com o polimorfismo M235T do gene AGT, entre normotensos e hipertensos. Apesar da incidência de HAS verificada ao longo do tempo de acompanhamento desta coorte ter sido baixa, foi observado que as combinações dos genótipos D/D + T/T e D/D + C/C apresentaram baixas proporções e que nenhum indivíduo hipertenso apresentou a combinação I/I + C/C (tabela 6).

Tabela 6: Associação entre os polimorfismos I/D do gene da Enzima Conversora da Angiotensina e M235T do gene do Angiotensinogênio e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010.

Genótipos ECA + AGT	Hipertensão					
	Sim		Não		OR (IC95%)	Valor de p*
	N	%	N	%		
I/I + T/T	2	22,2	7	77,8	1,0	0,521
I/I + T/C	3	14,3	18	85,7	0,6 (0,08 - 4,27)	
I/I + C/C	0	0	5	100,0	–	
I/D + T/T	5	23,8	16	76,2	1,1 (0,17 – 7,06)	
I/D + T/C	6	15	34	85	0,6 (0,10 – 3,72)	
I/D + C/C	5	18,5	22	81,5	0,8 (0,12 – 5,04)	
D/D + T/T	1	4,2	23	95,8	0,2 (0,01 – 1,94)	
D/D + T/C	7	18,4	31	81,6	0,8 (0,13 – 4,65)	
D/D + C/C	1	6,2	15	93,8	0,2 (0,20 – 3,03)	

Nota: *Teste qui-quadrado: valor p obtido por simulação Monte Carlo.

O comportamento da pressão arterial (PA) no esforço também foi avaliado como potencial fator de risco para a HAS (objetivo específico “d”). A incidência cumulativa de HAS entre os hiperreatores (HRs) (21,6%) foi significativamente maior ($p=0,009$) que aquela entre os normorreatores (NRs) (8,7%) (objetivo específico “b”). Nesta amostra, a chance de um indivíduo normotenso com elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) no teste ergométrico (TE) desenvolver HAS foi 2,9 vezes maior que a do normotenso com comportamento normal da PA no esforço. O tempo médio de seguimento desta coorte foi 41,7 meses (3,5 anos). Quando ajustamos a variável “comportamento da PA no esforço” pelo tempo de permanência na coorte, o p-valor e a OR ajustada foram respectivamente 0,046 e 2,4. A densidade de incidência de HAS para NRs e HRs foi 2,82% e 4,76%, respectivamente (objetivo específico “b”). Para estudar o efeito do componente sistólico e diastólico da PA no esforço sobre o desenvolvimento de HAS, subdividimos o grupo hipertensão reativa (HR) em Hipertensos Reativos pelo componente sistólico (HRS) e Hipertensos Reativos exclusivamente pelo componente diastólico (HRD). Verificamos que a proporção de HRS foi significativamente maior entre os indivíduos que desenvolveram HAS comparada à proporção dos HRD ($p<0,001$; OR: 6,2 vs 1,4). Após ajuste pelo tempo de exposição, o p-valor e as OR ajustadas foram respectivamente 0,005, 4,9 e 1,3.

Quando o efeito da variável “comportamento da pressão arterial (PA) no teste ergométrico (TE)” foi controlado pelo efeito das demais variáveis (objetivo específico

“d”) (idade, IMC e hipercolesterolemia), num modelo logístico multivariado, foi verificado que aquela não influencia independentemente a chance de desenvolvimento de HAS ($p=0,098$) (Tabela 7).

Entre os portadores de DM, cuja prevalência na população geral deste estudo foi 3%, a proporção de hipertensos foi 33% e entre os não diabéticos essa proporção foi 14,4%. As prevalências de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia na população geral foram, respectivamente, 10,9% e 5,5%.

A avaliação dos fatores de risco clássicos para HAS na coorte (objetivo específico “c”) mostrou que os indivíduos portadores de HAS não diferiram dos normotensos em relação ao sexo ($p=0,655$), cor da pele ($p=0,636$), história familiar de HAS ($p=0,225$), DM ($p=0,285$) e hipertrigliceridemia ($p=0,734$). A proporção de portadores de hipercolesterolemia foi significativamente mais elevada nos hipertensos ($p=0,032$) quando comparada com os normotensos. Após ajuste pelo tempo de exposição o p-valor foi 0,022.

O risco de desenvolvimento de HAS foi crescente com o aumento da idade e do IMC. A idade, sendo uma variável não linear, foi sub-dividida em decis, de forma a se obter um número de sujeitos semelhantes em cada categoria e então foi calculada OR para cada uma das categorias, tomando-se como referência aquela de indivíduos mais jovens. A variável IMC foi sub-dividida em categorias relacionadas com o estado nutricional. Agrupamos as categorias obesidade grau I e grau II em função desta última categoria ter apresentado uma frequência de apenas três indivíduos, o que produziria um intervalo de confiança muito amplo. A tabela 7 resume a análise do modelo multivariado para avaliação do efeito conjunto das variáveis com p-valor $< 0,020$ que apresentaram associação com HAS. O modelo multivariado final (com as variáveis que permaneceram com p-valor $< 0,05$) pode ser visto na tabela 8.

Tabela 7: Análise multivariada das associações entre os fatores de risco (com p-valor < 0,20 na análise univariada) e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010.

Variável	Referência*	N	Hipertensão %	OR bruto	Valor p	IC95%	OR ajustado	IC95%
Idade (anos)					0,005			
18 a 27	21,5	24	12,5	1,0		–	1,0	–
28 a 33	30,5	20	5,0	1,2		1,06 a 1,41	1,1	0,94 a 1,34
34 a 38	36,0	15	0,0	1,4		1,12 a 1,85	1,2	0,90 a 1,67
38 a 41	40,0	18	0,0	1,6		1,17 a 2,31	1,3	0,86 a 2,29
42 a 44	43,0	22	27,3	1,8		1,21 a 2,78	1,4	0,84 a 2,35
45 a 47	46,0	19	10,5	2,1		1,25 a 3,38	1,5	0,81 a 2,78
48 a 52	50,0	24	20,8	2,4		1,32 a 4,49	1,6	0,77 a 3,52
53 a 57	53,0	21	14,3	2,8		1,37 a 5,64	1,8	0,74 a 4,26
58 a 63	60,5	18	22,2	4,0		1,54 a 10,56	2,2	0,66 a 7,20
64 a 76	70,0	20	30,0	6,9		1,82 a 26,33	3,0	0,57 a 15,49
IMC (kg/m ²)					<0,001			
16,0 a 18,5	17,25	7	0,0	1,0		–	1,0	–
18,5 a 24,9	21,75	96	10,4	1,6		1,23 a 1,98	1,5	1,17 a 2,02
25,0 a 29,9	27,50	80	15,0	3,9		1,88 a 7,99	3,7	1,60 a 8,51
30,0 a 39,9	35,0	18	40,0	26,2		4,57 a 149,98	23,3	3,11 a 174,13
Hipercolesterolemia					0,018			
Sim	–	22	31,8	3,2		–	2,3	0,7 a 7,4
Não	–	179	12,8	1,0		1,2 a 8,6	1,0	–
Resp PA esforço								
NR	–	104	8,6	1,0	< 0,001	–	1,0	–
HRS	–	38	36,8	6,2		2,4 a 15,9	2,4	0,7 a 7,7
HRD	–	59	11,9	1,4		0,5 a 4,0	1,3	0,5 a 4,1
Tempo de coorte (anos)	–	–	–	1,2	0,008	1,0 a 1,4	1,1	1,0 a 1,3

Nota: * Ponto médio da classe. Modelo ajustado: logit (probabilidade de hipertensão) = $-5,2 + 0,014$ tempo de coorte + $0,0001$ IMC³ + $0,84$ hipercolesterolemia + $0,0004$ idade² + $0,85$ HRS + $0,31$ HRD.

Significância das variáveis do modelo: tempo de coorte (p = 0,100); idade² (p = 0,198); imc³ (p = 0,002); hipercolesterolemia (p = 0,177); resposta da PA no esforço (p = 0,361)

Tabela 8: Análise multivariada das associações entre os fatores de risco (que permaneceram no modelo com p-valor < 0,05) e Hipertensão Arterial Sistêmica. Recife, 2010.

Variável	Referência *	Hipertensão		OR bruto	Valor p	IC95%	OR ajustado **	IC95%
		N	%					
Idade (anos)					0,005			
18 a 27	21,5	24	12,5	1,0		–	1,0	–
28 a 33	30,5	20	5,0	1,2		1,06 a 1,41	1,2	1,03 a 1,41
34 a 38	36,0	15	0,0	1,4		1,12 a 1,85	1,4	1,06 a 1,83
38 a 41	40,0	18	0,0	1,6		1,17 a 2,31	1,6	1,08 a 2,29
42 a 44	43,0	22	27,3	1,8		1,21 a 2,78	1,7	1,10 a 2,74
45 a 47	46,0	19	10,5	2,1		1,25 a 3,38	1,9	1,12 a 3,33
48 a 52	50,0	24	20,8	2,4		1,32 a 4,49	2,3	1,15 a 4,40
53 a 57	53,0	21	14,3	2,8		1,37 a 5,64	2,5	1,18 a 5,51
58 a 63	60,5	18	22,2	4,0		1,54 a 10,56	3,6	1,25 a 10,23
64 a 76	70,0	20	30,0	6,9		1,82 a 26,33	5,9	1,37 a 25,18
IMC (kg/m ²)					< 0,001			
16.0 a 18.4	17.2	7	0,0	1,0		–	1,0	–
18.5 a 24.9	21.7	96	10.4	1,6		1.23 a 1.98	1,6	1,26 a 2,07
25.0 a 29.9	27.5	80	15.0	3,9		1.88 a 7.99	4,2	2,01 a 8,98
30.0 a 39.9	35,0	18	44.4	26,2		4,57 a 149,98	32,6	5,36 a 198,06
Tempo de coorte (anos)	–	–	–	1,2	0,008	1,0 a 1,4	1,2	1,0 a 1,4

Nota: * Ponto médio da classe. Modelo ajustado: logit (probabilidade de hipertensão) = $-5.19 + 0.0141$ tempo de coorte + 0.0004 idade² + 0.0001 IMC³

Significância das variáveis do modelo: tempo de coorte (p = 0,038); idade² (p = 0,017); IMC³ (p < 0,001).

6.3 Série de Casos de hipertensão reativa no teste ergométrico

Dos 10.027 exames analisados, apenas 1.718 eram elegíveis para hipertensão reativa (HR), pois os demais apresentavam condições clínicas que os excluía de serem classificados como hiperreatores (HRs), tais como: HAS estabelecida, pressão arterial (PA) elevada antes de iniciar o teste ergométrico (TE), uso de medicações que interferiam no comportamento da PA, dentre outras. Foram identificados 217 pacientes com HR, o que resultou numa prevalência de 12,6%.

Embora todos os indivíduos, à época da realização do TE, fossem normotensos, observamos que aqueles classificados como HRs apresentavam níveis tensionais significativamente mais altos que os normorretores (NRs). A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no repouso, no esforço máximo, bem como a variação dessas pressões entre o repouso e o esforço máximo são apresentadas na tabela 9.

Tabela 9: Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Variação da Pressão Arterial do repouso para o esforço máximo entre Normorretores e Hiperretores. Recife, 2010.

Pressão Arterial (mmHg)	Normorreator (111)	Hiperreator Sistólico (41)	Hiperreator Diastólico (67)	Valor de p*
PAS deitado	114,6	120,6	115,4	0,002*
PAS em pé	118,6	126,5	121,0	0,001*
PAS esforço máximo	165,9	211,1	176,6	<0,001*
Variação PAS (mmHg/MET)	4,1	9,2	4,8	<0,001*
PAD deitado	75,9	76,3	73,3	0,065
PAD em pé	78,2	80,6	80,4	0,131
PAD esforço máximo	71,8	82,1	92,2	<0,001*
Variação PAD (mmHg/MET)	-3,0	6,2	19,3	<0,001*

Nota: *Teste ANOVA

A variação da PAS da posição em decúbito dorsal para a posição ortostática foi maior no grupo HR que no grupo normorreator (NR) (5,7 vs 3,9 mmHg), entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,140$). O mesmo comportamento pode ser observado em relação à PAD (5,7 vs 2,3 mmHg), entretanto foi verificado que a variação entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p<0,001$). Com relação à frequência cardíaca (FC), no grupo HR, a variação da FC com a mudança de postura foi 11,2 bpm, enquanto no grupo NR esta variação foi 9,9 bpm ($p=0,266$).

A FC em repouso dos indivíduos que compunham o grupo HR, seja na posição ortostática ou em decúbito dorsal, foi semelhante a dos indivíduos do grupo NR ($p=0,992$ e $0,663$ respectivamente). A FC medida no esforço máximo foi significativamente mais baixa no grupo que apresentou elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) pelo componente sistólico da PA (HRS; $p<0,001$). Ambos os grupos apresentaram queda da FC no primeiro minuto da recuperação acima de 12 bpm, entretanto no grupo hipertensão reativa pelo componente sistólico (HRS) esta queda foi significativamente maior ($p<0,001$).

Os indivíduos do grupo HRS atingiram uma inclinação da rampa da esteira ergométrica, velocidade, consumo máximo de oxigênio (VO_2) e número de equivalentes metabólicos significativamente mais baixos que os indivíduos do grupo NR, como pode ser visto na tabela 10.

Tabela 10: Variáveis do Teste Ergométrico entre Normorretores e Hiperretores. Recife, 2010.

Variáveis do TE	Normorreator (111)	Hiperreator Sistólico (41)	Hiperreator Diastólico (67)	Valor de p*
Inclinação máxima	14,9	13,6	15,2	<0,001*
Velocidade máxima	7,3	6,0	7,3	<0,001*
Tempo máx esforço	9,8	9,6	10,0	0,375
VO ₂ máximo	45,5	36,5	45,8	<0,001*
MET máximo	13,0	10,4	13,1	<0,001*
DP máximo	29042,6	34188,7	30646,9	<0,001*

Nota: *Teste ANOVA

Os fatores de risco clássicos para HAS foram investigados em ambos os grupos (normorretores e hiperretores) como forma de determinar o efeito de cada um deles sobre a resposta da pressão arterial (PA) no esforço físico (objetivo específico “e”). As informações coletadas por ocasião da entrada na coorte mostram que os indivíduos do grupo hipertensão reativa (HR) não diferiram dos do grupo normorreator (NR) em relação ao sexo ($p=0,950$), cor da pele ($p=0,448$), DM ($0,270$), hipercolesterolemia ($p=0,493$) e hipertrigliceridemia ($p=0,852$). Apenas a idade, antecedentes familiares de HAS em parentes de primeiro grau e o IMC apresentaram-se estatisticamente distintos. Os hipertensos retores pelo componente sistólico (HRS) tiveram uma média de idade significativamente maior ($p=0,002$) e apresentaram um IMC significativamente mais elevado ($p<0,001$) que os normorretores (NRs). A proporção de HRS que tinham familiares em primeiro grau portadores de HAS foi significativamente menor que aquela dos NRs ($p=0,011$) (tabela 11).

Tabela 11: Análise univariada da associação entre os fatores de risco clássicos para HAS entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010.

Variáveis		Comportamento da PA no esforço			Valor de p
		NR	HRS	HRD	
Sexo	Masculino	49(49,5%)	19(19,2%)	31(31,3%)	0,950*
	Feminino	62(51,7%)	22(18,3%)	36(30%)	
Cor da Pele	Branco	69(48,3%)	30(21%)	44(30,8%)	0,448*
	Não-branco	42(55,3%)	11(14,5%)	23(30,3%)	
História HAS	Sim	73(51,4%)	19(13,4%)	50(35,2%)	0,011*
	Não	38(49,4%)	22(28,6%)	17(22,1%)	
Idade (anos), média		41,7	55,7	43,3	0,002**
IMC (Kg/m ²), média		24,6	27	25,3	<0,001**
Diabetes Mellitus	Sim	4(50%)	3(37,5%)	1(12,5%)	0,270*
	Não	107(50,7%)	38(18%)	66(31,3%)	
Hipercolesterolemia	Sim	12(52,2%)	6(26,1%)	5(21,7%)	0,493*
	Não	99(50,5%)	35(17,9%)	62(31,6%)	
Hipertrigliceridemia	Sim	6(50%)	3(25%)	3(25%)	0,852*
	Nao	105(50,7%)	38(18,4%)	64(30,9%)	

Nota: *Teste qui-quadrado; **Teste t de Student..

Os polimorfismos I/D da enzima conversora da angiotensina (ECA) e M235T do angiotensinogênio (AGT) foram investigados como fatores de risco para a hipertensão reativa (HR) (objetivo específico “e”). Não foi observada associação entre os referidos polimorfismos e a HR nesta série de casos. A distribuição dos genótipos D/D, I/D e I/I do gene da ECA entre hiperretores (HRs) e normorretores (NRs) foi semelhante ($p=0,912$). O mesmo ocorreu com a distribuição dos alelos I e D ($p=0,707$) (tabela12).

Tabela 12: Distribuição dos genótipos do gene da Enzima Conversora da Angiotensina entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010.

Genótipos	Normorreator (111)	Hiperreator Sistólico (41)	Hiperreator Diastólico (67)	Valor de p*
I/I	17(48,6%)	6(17,1%)	12(34,3%)	0,912
I/D	53(52,5%)	17(16,8%)	31(30,7%)	
D/D	41(49,4%)	18(21,7%)	24(28,9%)	
Alelos				0,707
I	87(50,9%)	29(17,0%)	55(32,2%)	
D	135(50,6%)	53(19,9%)	79(29,6%)	

Nota: *Teste qui-quadrado.

O genótipo C/C do gene AGT foi mais freqüentemente encontrado nos NRs, enquanto o genótipo T/T predominou entre os HRs. Entretanto, a distribuição dos diferentes genótipos, assim como dos alelos, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 13).

Tabela 13: Distribuição dos genótipos do gene do angiotensinogênio entre normorretores e hiperretores. Recife, 2010.

Genótipos	Normorreator (111)	Hiperreator Sistólico (41)	Hiperreator Diastólico (67)	Valor de p*
T/T	27(45,0%)	12(20,0%)	21(35,0%)	0,286
T/C	52(47,7%)	23(21,1%)	34(31,2%)	
C/C	32(64,0%)	6(12,0%)	12(24,0%)	
Alelos				0,156
T	106(46,3%)	47(20,5%)	76(33,2%)	
C	116(55,5%)	35(16,8%)	58(27,8%)	

Nota: *Teste qui-quadrado.

O somatório de fatores de risco num mesmo indivíduo aumenta consideravelmente a chance de surgimento do desfecho quando comparada à chance de cada um dos fatores de risco isoladamente. Assim, o efeito combinado do polimorfismo I/D do gene da ECA associado com o polimorfismo M235T do gene AGT sobre o comportamento da pressão arterial (PA) no teste ergométrico (TE) foi avaliado nesta população. Esta análise revelou que indivíduos homozigotos I/I + C/C e D/D + C/C eram, em sua expressiva maioria normorretores (NRs), entretanto não foi observada diferença estatisticamente significativa na distribuição das combinações do genótipos entre NRs e hiperretores (HRs) (tabela 14).

Tabela 14: Associação entre os polimorfismos I/D da Enzima Conversora da Angiotensina e M235T do gene do angiotensinogênio com Hipertensão Reativa. Recife, 2010.

Genótipos ECA + AGT	Resposta da PA no esforço						Valor de p*
	NR		HRS		HRD		
	N	%	N	%	N	%	
I/I + T/T	4	44,4	3	33,3	2	22,2	0,293
I/I + T/C	12	57,1	7	33,3	2	9,5	
I/I + C/C	4	80,0	1	20,0	0	0,0	
I/D + T/T	13	52,0	5	20,0	7	28,0	
I/D + T/C	23	47,9	7	14,6	18	37,5	
I/D + C/C	16	57,1	3	10,7	9	32,1	
D/D + T/T	10	38,5	4	15,4	12	46,2	
D/D + T/C	17	42,5	9	22,5	14	35,0	
D/D + C/C	12	70,6	2	11,8	3	17,6	

Nota: *Teste qui-quadrado: valor p obtido por simulação Monte Carlo.

A análise do efeito conjunto das variáveis, história familiar de HAS, IMC e idade sobre a resposta da PA no esforço, realizada através de um modelo logístico multinomial, onde a categoria de referência foi a dos NRs, mostrou que apenas a idade ($P < 0,001$) e o IMC ($p = 0,001$) permaneceram associadas ao comportamento da PA no exercício. Portanto, os antecedentes familiares de HAS em primeiro grau não se constituem um fator de risco independente para o comportamento da PA no TE ($p = 0,118$). Os dados da tabela 15 mostram ainda que a associação da idade e do IMC ocorreu especificamente com o componente sistólico da PA no esforço.

Tabela 15: Associação entre idade e IMC e os componentes sistólico e diastólico da PA no esforço. Recife, 2010.

Comportamento da PA no esforço	Idade		IMC	
	Odds	Valor p*	Odds	Valor p*
HRD vs NR	1,01	0,405	1,05	0,252
HRS vs NR	1,10	< 0,001	1,22	0,001
HRS vs HRD	1,09	< 0,001	1,17	0,011

Nota: Teste de Wald

Após um tempo médio de 41,7 meses, os fatores de risco para HAS foram novamente coletados entre os grupos, por ocasião da realização da MAPA, como forma de avaliar se ao longo deste tempo de observação ocorreram mudanças significativas na prevalência dos mesmos que possam ter interferido no risco do desenvolvimento de HAS. Assim, verificamos que dislipidemia e antecedentes familiares de HAS em parentes de primeiro grau foram significativamente mais prevalentes entre os normorretores (NRs) quando comparado com hiperretores (HRs). A prevalência mais elevada de sedentarismo entre os NRs quando comparada aos HRs alcançou uma significância estatisticamente limítrofe. O hábito de acrescentar sal à comida e o estresse foram mais relatados entre os normorretores, embora sem diferença estatisticamente significativa. Portanto, a análise global dos fatores de risco coletados neste segundo momento mostra que havia um maior número desses fatores entre os NRs quando comparado com os HRs (tabela 16).

Tabela 16: Prevalência dos fatores de risco para HAS entre Normorretores e Hiperretores. Recife, 2010.

Fator de Risco		Normorretores	HRS	HRD	Valor de p
Idade		44,6	60,7	46,5	<0,001*
IMC		25,5	27,6	25,9	0,011*
Sexo	Masculino	48(49,0%)	19(19,4%)	31(31,6%)	0,902**
	Feminino	63(52,1%)	22(18,2%)	36(29,8%)	
Diabetes Mellitus		6(40,0%)	7(46,7%)	2(13,3%)	0,013**
Dislipidemia		36(55,4%)	17(26,2%)	12(18,5%)	0,023**
Antecedentes de HAS		73(51,4%)	19(13,4%)	50(35,2%)	0,011**
Tabagismo		5(27,8%)	5(27,8%)	8(44,4%)	0,110**
Acrescenta sal		26(51,0%)	16(31,4%)	9(17,7%)	0,973**
Sedentarismo		54(49,5%)	24(22,0%)	31(28,4%)	0,053**
Estresse		62(51,2%)	23(19,0%)	36(29,8%)	0,940**

Nota: *Teste t de Student, **Teste qui-quadrado.

7 DISCUSSÃO

A média da pressão arterial (PA) nas 24 h pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), um dos critérios utilizados para categorizar o comportamento da PA em normal ou anormal, é o atualmente descrito na literatura como mais adequado por apresentar maior índice de correlação com diagnóstico, lesão em órgãos-alvo e prognóstico cardiovascular (IV DIRETRIZ...,2005; NOBRE,1998), entretanto, alguns autores recomendam, que quando da utilização da MAPA com finalidade diagnóstica, deva-se empregar não apenas um parâmetro, mas um conjunto de variáveis que possam tornar a conclusão mais embasada (SPRITZER, 1998). Verificamos em nossos resultados, tanto para pressão arterial sistólica (PAS) quanto para a pressão arterial diastólica (PAD), nas 24 h, no período do sono e da vigília, valores médios de PA mais elevados no grupo de hipertensos comparado ao grupo de normotensos. O mesmo ocorreu em relação às cargas pressóricas sistólica e diastólica.

Cabe lembrar que o desfecho HAS nesta pesquisa não foi definido com base apenas na MAPA. Aqueles indivíduos que, ao longo do período de seguimento foram diagnosticados como hipertensos pelos seus médicos assistentes e passaram a usar medicação anti-hipertensiva também foram incluídos no grupo de hipertensos (V DIRETRIZ..., 2006). Isto justifica as médias da PA de 24 horas, tanto sistólica como diastólica, estarem situadas em valores abaixo de 130 mmHg para a PAS e de 80 mmHg para a PAD.

Com relação à variabilidade da PA, embora não tenhamos detectado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, foi observado que no grupo dos hipertensos a amplitude de variação foi maior que no grupo dos normotensos, à semelhança do que tem sido relatado na literatura (IV DIRETRIZ..., 2005). Maiores variabilidades na PA estão relacionadas à maior probabilidade de lesões em órgãos-alvo e eventos cardiovasculares em hipertensos (NOBRE, 1998).

Tem sido atribuído ao descenso noturno um valor muito mais prognóstico do que diagnóstico. A ausência de descenso noturno em hipertensos aumenta a probabilidade de lesões em órgãos-alvo (IV DIRETRIZ..., 2005). Os hipertensos desta pesquisa apresentaram um descenso noturno maior quando comparado aos normotensos, ainda que não tenha sido verificada diferença estatisticamente

significante. O efeito das medicações anti-hipertensivas pode ter influenciado esse achado.

Quanto à avaliação dos fatores de risco clássicos para HAS nesta coorte, apenas idade e IMC mostraram-se significativamente mais prevalentes entre os hipertensos quando comparado com os normotensos. O risco associado ao aumento da idade foi crescente, chegando a ser três vezes maior no grupo hipertenso comparado ao normotenso na faixa de idade entre 64 a 76 anos. Cipullo et al. (2010) também relataram aumento progressivo do risco com o avançar da idade até os 69 anos. Outros estudos também apontaram a idade como um fator de risco para HAS (V DIRETRIZ..., 2006).

À semelhança do que aconteceu com a idade, o aumento do IMC também mostrou uma relação direta com o aumento do risco. Em indivíduos com sobrepeso, a OR ajustada pelo tempo de exposição foi 3,7, chegando a 23,3 nos obesos. Estimativas de risco realizadas com base no Estudo de Framingham sugerem que cerca de 75% dos homens e 65% das mulheres tenham HAS atribuída diretamente ao excesso de peso (GARRISON et al., 1987). No estudo INTERSALT, foi mostrada correlação do IMC tanto com a pressão arterial sistólica (PAS) quanto com a pressão arterial diastólica (PAD), independente da idade, ingestão de álcool, tabagismo e excreção urinária de sódio (DYER; ELLIOTT; SHIPLEY, 1990). Entretanto, há considerável variabilidade na resposta pressórica ao ganho de peso, corroborada pela existência de obesos normotensos, o que enfatiza a complexidade da relação entre obesidade e HAS (FUCHS, 2006). Neste mesmo sentido, porém em direção contrária, foi demonstrado que hipertensos com peso normal, no início do acompanhamento da Coorte de Framingham, apresentavam um risco duas vezes maior de se tornarem indivíduos com sobrepeso quando comparados aos normotensos (KRIEGER; LANDSBERG, 1995). Freitas et al. (2007) não encontraram diferença no IMC entre normotensos e hipertensos.

É possível que a falta de associação entre fatores de risco conhecidos como diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia e HAS tenha sofrido influência da baixa incidência de HAS na população estudada (14,9%). No Brasil, a prevalência de HAS descrita na literatura varia de 24,8% a 44,4% (CASTRO; MONCAU; MARCOPITO, 2007; FREITAS et al., 2001; GUS et al., 2004; SOUZA et al., 2007).

Estima-se que a HAS seja duas vezes mais freqüente em diabéticos do que em não diabéticos (SOWERS; EPSTEIN; FROHLICH, 2001). Em nossa amostra, a prevalência de HAS entre os portadores de DM foi 33% e entre não diabéticos foi 14,4%, portanto concordante com a proporção descrita na literatura. Entretanto, na análise univariada não foi detectada associação entre essas duas condições clínicas ($p=0,285$). A prevalência de DM na população geral deste estudo foi 3%. Cipullo et al. (2010) encontraram associação entre DM e HAS, entretanto a prevalência de DM na população por eles estudada foi 5,6%. Bloch et al. (2006) realizaram uma revisão crítica da literatura brasileira acerca da epidemiologia dos fatores de risco para HAS e encontraram uma mediana da prevalência do DM no Brasil igual a 6,1%. Tem sido relatada uma prevalência de 7% de DM nos Estados Unidos (CIPULLO et al., 2010). Embora a prevalência de DM descrita por Freitas et al. (2007) tenha sido mais elevada (cerca de 9%), não foi encontrada associação com HAS.

Diversas observações clínicas e epidemiológicas mostram que a HAS está associada a uma alta prevalência de hipercolesterolemia. Em algumas populações, foi observada uma relação linear entre os níveis de colesterol e a pressão arterial (PA) (BORGHI, 2002), indicando que anormalidades no perfil lipídico podem estar envolvidas na história natural da HAS (NADRUZ JR; COELHO, 2006). Na nossa amostra, foi observada uma associação positiva entre HAS e hipercolesterolemia na análise univariada ($p=0,02$), entretanto esta associação desapareceu no modelo multivariado ($p= 0,157$). A prevalência de hipercolesterolemia encontrada nesta amostra foi 10,9%, portanto abaixo daquela descrita como a mediana das prevalências (14,3%) por Bloch et al. (2006) em estudos nacionais. Esta prevalência pode ter sofrido viés de informação, uma vez que a informação relativa à elevação do colesterol foi obtida pelo médico que realizou o teste ergométrico (TE) através da anamnese e não pela dosagem direta dos níveis de colesterol sanguíneos. Essa justificativa pode ainda ser embasada pela observação freqüente na prática clínica de confusão por parte dos pacientes, quanto ao real significado do termo hipercolesterolemia. Muitos pacientes são informados pelos seus médicos que estão com os “níveis de gordura elevados no sangue”, não se explicitando, muitas vezes, tratar-se do colesterol ou dos triglicérides. A prevalência de hipertrigliceridemia em nossa amostra foi 5,5%, também abaixo daquela descrita na literatura (CARDOSO, 2002; MARCOPITO, 2005; SOUZA, 2003).

A proporção de hipertensos não diferiu significativamente entre os sexos em nossa amostra ($p=0,655$). A prevalência global de HAS entre homens e mulheres sugere que o sexo não é um fator de risco para a HAS. Nos Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Japão, China, México e Venezuela há uma predominância no sexo masculino, enquanto que na Itália, Alemanha e Portugal as mulheres têm uma prevalência mais elevada. Entretanto, essas diferenças na prevalência não são atribuídas ao gênero, mas às características das populações de cada país (KEARNEY et al., 2005). Nos países da América Latina e Caribe, os homens apresentam maior prevalência do que as mulheres em quase todas as idades (FUCHS, 2006). Em outras pesquisas também não foi encontrada diferença na prevalência de HAS entre os sexos (AYRES, 1991; CIPULLO et al., 2010; DUNCAN et al., 1993; FUCHS et al., 1994; KLEIN et al., 1995).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre cor da pele e HAS ($p=0,636$), como relatada anteriormente (CIPULLO et al., 2010). É possível que uma maior proporção de indivíduos brancos na população atual e/ou o maior grau de miscigenação no Brasil tenham influenciado este achado (CDC, 2002; FUCHS, 2006). O aparente efeito da cor da pele relatado em alguns estudos que mostravam associação da cor mais escura da pele e PA mais elevada desapareceu quando os dados foram ajustados pela classe social (GILLUM, 1979). Por outro lado, alguns estudos revelaram que o sistema renina angiotensina aldosterona acha-se mais frequentemente suprimido e menores níveis de renina plasmática foram encontrados em negros quando comparados com os brancos (GILLUM, 1979). Não podemos, entretanto, desconsiderar a possibilidade de viés de aferição em nossos resultados como consequência da forma de categorização da variável “cor da pele”, que pode ter agregado pessoas miscigenadas como brancos ou não-brancos. Neste sentido, Barbosa et al. (2010) estudando a influência da cor da pele auto-referida na síndrome metabólica, relataram que 19% da população por eles estudada não se assumiu em nenhuma das três categorias propostas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), qualificando-se como claro, moreno, sarará, mulato, escurinho, dentre outras.

História familiar de HAS em parentes de primeiro grau foi mais frequentemente encontrada entre normotensos, porém sem diferença estatisticamente significativa quando comparada aos hipertensos ($p=0,225$). A despeito do conhecimento difundido de maior prevalência de HAS em indivíduos

com parentes hipertensos, Cipullo (2010) também não encontraram associação entre HAS e antecedentes familiares de HAS em indivíduos com idade inferior a 50 anos.

A avaliação dos polimorfismos I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) como fatores de risco para HAS, mostrou que as prevalências dos mesmos não diferiram entre normotensos e hipertensos. O mesmo foi observado em relação ao polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT). Quando realizamos a análise combinada dos dois polimorfismos, foi observado que todos os indivíduos com a combinação dos genótipos I/I + C/C eram normotensos, o que poderia indicar um possível efeito protetor dos alelos I e C. Essa hipótese pode ser embasada em um estudo realizado entre os índios Yanomami do Amazonas que não tem HAS, DM e hipercolesterolemia e que apresentam uma predominância do alelo I (CARDOSO et al., 2008).

Em relação ao polimorfismo I/D da ECA, não há consenso na literatura acerca da influência dos mesmos na pressão arterial (PA) ou como determinantes de HAS. Ainda que algumas pesquisas tenham mostrado associação entre o genótipo D/D e níveis plasmáticos mais elevados de ECA (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003; CARDOSO et al., 2008; FONSECA; IZAR, 2004), não foi demonstrado haver relação dose-resposta de I/I para I/D ou D/D, ao contrário do que ocorre com a atividade sérica da renina, que apresenta um nítido gradiente crescente de I/I para D/D (AGERHOLM-LARSENCE; NORDESTGAARD; TYBIAERG-HANSEN, 2000). Uma possível explicação para estes resultados conflitantes, a despeito da relação com os níveis plasmáticos de ECA, é que o aumento desta não implica necessariamente elevação dos níveis de angiotensina II (All), pois mais de 40% da angiotensina I pode ser convertido em All por outras vias que não a ECA (AGERHOLM-LARSENCE; NORDESTGAARD; TYBIAERG-HANSEN, 2000).

Há estudos que mostraram associação entre o alelo D e HAS (BAUTISTA et al., 2008; DAS; PAL; GHOSH, 2008; JIANG et al., 2009; JI et al., 2010; LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007; MONDRY et al., 2005) como também outras pesquisas que não mostraram existir qualquer associação (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003; CAMBIEN et al., 1992; CARDOSO et al., 2008; EISENMANN et al., 2009; LIMA; HATAGIMA; SILVA, 2007; RYAN et al., 2001; TASCILAR et al., 2009). Agerholm-Larsen et al. (2000) realizaram uma metanálise para estudar os efeitos do polimorfismo I/D da ECA em doenças cardiovasculares em brancos e concluíram

não haver nenhuma influência deste polimorfismo na pressão arterial sistólica (PAS) ou pressão arterial diastólica (PAD), nem em grandes, nem em pequenos estudos.

Além dos estudos variarem quanto ao desenho, local, tamanho da amostra e ajustamento para fatores de confundimento, a variabilidade da frequência dos fatores de risco e suas associações com HAS nas diferentes populações pode decorrer de complexas interações entre o ambiente e os fatores genéticos. Ramachandran et al. relataram associação entre HAS e o alelo D na análise univariada que desapareceu após o ajuste para os fatores de confundimento (RAMACHANDRAN, 2008).

As diferenças étnicas também podem justificar os achados discordantes entre as pesquisas (MONDRY et al., 2005; ZAMAM; YOSHIKE; TANAKA, 2001). Para Stein et al. (2001), é mais provável que o avanço no conhecimento dos mecanismos de regulação da pressão arterial (PA) ocorra a partir de estudos realizados em grupos étnicos e não a partir daqueles baseados em raça. Entretanto, por estudarem populações específicas como os índios Pima (Arizona – EUA) (NAGI et al., 1998), indivíduos da zona rural de Haryana (Índia) (GRUPTA et al., 2009), do sudeste da China (JIANG et al., 2009), entre outras, estas pesquisas carecem de validade externa. Ao contrário de Stein et al. (2001), Zaman et al. (2001) consideram que estudos multicêntricos com poder em larga escala, baseado em populações multiétnicas, usando o mesmo método, são necessários para resolver as contradições acerca da associação entre os polimorfismos genéticos e a HAS.

Agerholm-Larsen et al. (2000) consideraram a possibilidade do efeito cardiovascular do polimorfismo I/D da enzima conversora da angiotensina (ECA) estar restrito a certos tipos de pacientes, como aqueles com doença cardiovascular estabelecida, DM ou hipercolesterolemia. Em concordância com essa hipótese, Shut et al. (2004) demonstraram que o polimorfismo I/D da ECA está significativamente associado à elevação da PAS e ao risco de HAS apenas nos fumantes.

Alguns estudos sugerem um papel específico do sexo para o polimorfismo I/D da ECA na HAS (MONDRY et al., 2005). Cardoso et al. (2008) encontraram uma maior prevalência de HAS em mulheres portadoras do genótipo D/D quando comparadas com aquelas I/D e nestas, quando comparadas com portadoras do genótipo I/I. A prevalência de HAS nos homens decresceu na direção oposta a das mulheres, ou seja, os homens portadores do genótipo I/I apresentaram maior prevalência e aqueles portadores do genótipo D/D, menor prevalência.

Camci et al. (2009) avaliaram 376 crianças normotensas na Turquia com história familiar positiva para HAS e verificaram que a frequência do genótipo D/D foi maior em crianças com história positiva em parentes de primeiro e segundo grau do que naqueles sem esse antecedente familiar. Constataram ainda que nas crianças com parentes hipertensos e com genótipo D/D, a PAS, a PAD e a pressão arterial média (PAM) eram mais elevadas do que naquelas com genótipos I/D ou I/I.

As controvérsias entre os estudos de associação entre HAS e polimorfismos genéticos não são restritas ao polimorfismo I/D da enzima conversora da angiotensina (ECA). Associação entre HAS e o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) foi descrita por Mondry et al. (2005), Van den Born et al. (2007), Ji et al. (2010) entre outros. Por outro lado, Yuan et al. (2009), Niu et al. (2007), Ghazali et al. (2008) estão entre os pesquisadores que não encontraram qualquer associação entre o referido polimorfismo e HAS. Tem sido relatado também que portadores deste polimorfismo têm níveis mais elevados de AGT (BARRETO-FILHO; KRIEGER, 2003). Pereira et al. (2003) descreveram uma correlação linear entre o número de alelos T e o nível de PA, o que conferiria um risco maior de HAS entre portadores do alelo T (MONDORF et al., 1998; SETHI; NORDESTGAARD; TYBIJAERG-HANSEN, 2003). Contrariamente, Mondry et al. (2005) e Whitfield et al. (2009) descreveram redução significativa do risco de HAS entre mulheres com genótipo T/T.

Alguns estudos mostram influência significativa de genótipos combinados sobre fenótipos específicos, que quando avaliados isoladamente não exerciam nenhum efeito. A despeito do reduzido tamanho da nossa amostra e com base em estudos semelhantes, realizamos uma análise combinada dos genótipos dos genes da ECA e AGT. Nossos resultados mostram, embora sem diferença estatisticamente significativa, que nenhum dos sujeitos portadores dos genótipos I/I e C/C, combinados, possuíam HAS. Siani et al. (2004) relataram que os genótipos M/M, A/A, C/C, DD/ID combinados se associavam a uma elevada prevalência de HAS. Mondry et al. (2005) encontraram um discreto efeito sinérgico dos genes AGT e ECA em HAS.

Quanto à análise do papel da hipertensão reativa (HR) no desenvolvimento de HAS, à semelhança do que foi observado em outros estudos, foi verificado na análise univariada que o risco de desenvolver HAS entre os indivíduos que apresentaram elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) no teste ergométrico

(TE) foi maior que o daqueles que apresentaram comportamento normal da PA no esforço. Este risco foi ainda maior para os indivíduos que apresentaram elevação exagerada da pressão arterial sistólica (EEPAS) quando comparada à elevação da pressão arterial diastólica (EEPAD). Sharabi et al. (2001) também relataram um risco maior de desenvolvimento de HAS para hipertensão reativa pelo componente sistólico (HRS) (OR=7,6) do que para hipertensão reativa pelo componente diastólico (HRD) (OR=5,7).

Chaney e Eyman (1998) relataram que 16% dos normotensos com EEPA desenvolveram HAS após 14 anos de seguimento. Em pesquisa realizada por Marsaro et al. (1996), a EEPA foi considerada como fator de risco independente para HAS e o risco relativo encontrado variou de 1,44 a 3,39. Após um tempo de acompanhamento médio de 4,7 anos, Nobuyuki et al. (2002) relataram uma incidência de 15,4% de HAS entre normotensos que haviam apresentado EEPA no esforço. Eles demonstraram, através de análise de sobrevivência de Cox, que o risco de desenvolvimento de HAS após ajuste para os fatores de risco clássicos para HAS foi 3,8 vezes maior entre os normotensos com EEPA quando comparados aos normotensos com comportamento normal da PA no esforço. Everson et al. (1996) encontraram uma OR de 3,1 para normotensos com EEPA e descreveram ainda que o risco era tanto maior quanto maior a elevação da PA no esforço. Farah et al. (2009) relataram percentuais bastante elevados (84%) de desenvolvimento de HAS entre indivíduos com EEPA e encontraram uma sensibilidade de 91% e especificidade de 85% para HR como fator de risco para HAS. Dlin et al. (1983) também descreveram risco significativamente elevado (dez vezes maior) de HAS entre normotensos com EEPA.

Outros autores, entretanto, não encontraram associação entre HR e HAS (LAUER et al., 1992). A análise multivariada dos nossos dados não mostrou efeito independente da HR como fator de risco para HAS. Nestas circunstâncias, e diante de um número elevado de trabalhos mostrando uma relação positiva, cabe ressaltar a importância não apenas dos critérios de definição de HR, como também de questões relacionadas à heterogeneidade das amostras, o tipo de ergômetro, o protocolo usado no esforço, o modelo de análise estatística e até mesmo a variação subjetiva na aferição da pressão arterial (PA) (MARSARO; VASQUEZ; LIMA, 1996). De fato, há uma expressiva variação entre as pesquisas no tipo de ergômetro utilizado e, em consequência, no tipo de protocolo adotado. Têm sido relatadas

diferenças na resposta da PA conforme o tipo de exercício. Assim, nos exercícios dinâmicos, pela diminuição da resistência vascular periférica (RVP), a elevação da PA tende a ser menor do que nos exercícios estáticos. Nestes, a RVP não se altera ou pode, até mesmo, aumentar (KRIEGER, 1998). Daher et al. (2000) avaliaram a reprodutibilidade da EEPA no TE repetindo o exame após uma semana de aprendizado na esteira ergométrica e verificaram diminuição da PA em todos os pacientes, sendo que em 58% deles a resposta da PA ao esforço foi considerada normal.

Os critérios utilizados nas pesquisas para definir hipertensão reativa (HR) não são uniformes, assim como os protocolos utilizados como estressores (MARSARO; VASQUEZ; LIMA, 1996). Everson et al. (1996) definiram HR a um estressor físico (esforço físico) a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 239 mmHg e da pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg. Sharabi et al. (2001), usando o protocolo de Bruce do teste ergométrico (TE), definiram HR como PAS > 200 mmHg e PAD > 100 mmHg no pico do esforço. Outros autores consideraram apenas o componente sistólico da PA para definir essa condição como Jae et al. (2006), que adotaram níveis de PAS ≥ 210 mmHg. Para Farah et al. (2009), a HR é definida como elevação apenas da PAS ≥ 220 mmHg. Diwan et al. (2005) adotaram níveis de PAS > 200 mmHg para conceituar HR. Chang et al. (2004) consideraram o gênero masculino ou feminino para definirem HR. Em homens, o ponto de corte adotado para PAS foi 220 mmHg e em mulheres foi 190 mmHg. A maioria dos autores não considerou, entretanto, a relação com a carga de exercício executada. Alguns indivíduos podem apresentar comportamento normal da PA no esforço porque, embora tenham alcançado a frequência cardíaca (FC) sub-máxima prevista, não executaram tempo de esforço suficiente para se detectarem anormalidades. Quando se divide o valor da PAS pelo número de METs, estabelece-se um índice que pode indicar uma resposta exagerada da PA à carga de exercício (HESPANHA, 2004). Dessa forma, a utilização de um critério que considere o nível de esforço é uma forma de ajustar o comportamento da PA por uma variável (a carga de esforço) que poderia influenciar a resposta da PA. Com relação à PAD, parece-nos muito mais representativo do real comportamento da PA, a variação do repouso para o esforço máximo, do que o nível máximo de PAD alcançado, como tem sido adotado por muitos autores. Um indivíduo cuja PAD no pico do esforço tenha sido 100 mmHg, partindo-se de um valor de 90 mmHg no repouso, teria uma variação menor que um

outro, que mesmo não ultrapassando 100 mmHg de PAD no esforço máximo, poderia ter apresentado uma variação de 15 mmHg se atingisse 95 mmHg no pico do exercício, tendo partido de uma PAD de 80 mmHg.

Outro fator que deve ser considerado quando analisamos a associação de hipertensão reativa (HR) e o desenvolvimento de HAS futura é o tempo de acompanhamento desde a realização do teste estressor até o momento de aferição do desfecho. Em nossa pesquisa, o tempo médio de seguimento da população global do estudo foi de 41,7 meses (3,5 anos). Embora tenha sido realizado o ajuste das variáveis pelo tempo de exposição (tempo de seguimento da coorte), julgamos que aproximadamente quatro anos seja um tempo ainda insuficiente para que a HAS se manifeste, o que pode justificar tanto a baixa incidência de HAS nesta população como a ausência de associação entre a HR e HAS. Entretanto, o tempo de acompanhamento nos estudos que detectaram associação entre a HR e o surgimento de HAS, descritos na literatura, varia amplamente, em que pese as diferenças metodológicas. Sharabi et al. (1996) realizaram um seguimento por 5,7 anos, Zanettini et al. (2004) o fizeram por 8,1 anos e Farah et al. (2009) por dois anos.

Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) não sejam completamente conhecidos, o risco atribuído a esta condição no desenvolvimento de HAS pode ser embasado por achados que sugerem que a reatividade cardiovascular por si só traz conseqüências negativas, mesmo na ausência de doença clinicamente manifesta. Tem sido verificado que o coração e os vasos sanguíneos sofrem adaptações estruturais em resposta à sobrecarga de pressão. Essas alterações, por sua vez, contribuem para a manutenção de níveis pressóricos elevados e com isso concorrem para hiperreatividade estruturalmente induzida. É biologicamente plausível que repetidas ativações simpáticas que levam à EEPA, na ausência de necessidade metabólica, possam causar aumentos sustentados da PA (EVERSON et al., 1996; MARSARO.; VASQUEZ; LIMA, 1996). Jae et al. (2006) relataram um risco 2,02 vezes maior de desenvolvimento de aterosclerose de carótida em indivíduos com EEPA. Estudos que avaliaram a função endotelial em pacientes com EEPA têm mostrado significativa redução da capacidade de vasodilatação dependente do endotélio (CHANG et al., 2004; MARTINEZ-VEA, 2004; STEWART et al., 2004; TZEMOS; LIM; MACDONALD, 2009). Esses trabalhos corroboram a idéia de que o sistema

cardiovascular do portador de HR trabalha com débito cardíaco normal e resistência vascular periférica (RVP) aumentada, o que resulta em níveis tensionais ainda mais elevados, enquanto que os normorreatores (NRs) respondem ao exercício aumentando o débito cardíaco e reduzindo a RVP (SHARABI et al., 2001).

Alguns estudos têm relacionado os níveis de proteína C reativa e leucócitos com HAS. Um possível mecanismo inflamatório para a gênese da HR tem sido aventado com base em achados de associação independente entre o número de leucócitos e EEPA (JAE et al., 2006).

Tem sido sugerido ainda que os mecanismos que levam à EEPA são neuro-humorais. De acordo com esta hipótese, haveria aumento dos estímulos autonômicos simpáticos e/ou resposta exagerada do sistema cardiovascular à estimulação adrenérgica. Repetidas ativações simpáticas poderiam elevar a PA para níveis acima daqueles considerados para classificar os indivíduos como normotensos, o que cronicamente contribuiria para o desenvolvimento de HAS (MARSARO; VASQUEZ; LIMA, 1996).

Alguns autores consideram que o sedentarismo desempenharia um papel importante na gênese da HAS em indivíduos normotensos com EEPA. Para esses autores, a EEPA seria uma consequência direta do baixo condicionamento físico (KOKKINOS et al., 2002; MARSARO; VASQUEZ; LIMA, 1996). Nobuyuki et al. estudaram o efeito do exercício aeróbico regular sobre a resposta pressórica no esforço em um grupo de indivíduos normotensos sedentários com EEPA. Verificaram significativa redução da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e níveis plasmáticos de norepinefrina no esforço sub-máximo, sugerindo que o exercício físico regular atenua a elevação da PA durante o esforço, o que pode representar um importante papel em reduzir o risco de HAS em normotensos com EEPA (NOBUYUKI et al., 2002). Bond et al. (2005) também demonstraram que a redução na RVP associada à atividade física regular pode atenuar a EEPA e diminuir o risco de HAS.

Shim et al. (2008) estudaram a associação entre a EEPA e o aumento dos níveis de angiotensina II (AII) durante o exercício e constataram que os níveis de AII no pico do esforço, bem como a magnitude do aumento, do repouso para o exercício, foram maiores no grupo com EEPA.

A maior prevalência de hipertensão reativa (HR) encontrada em nosso estudo (12,6%) pode ser justificada, em parte, pelos critérios mais rígidos por nós

adotados na definição de HR, o que fez com que o denominador sofresse expressiva redução. Isso pode ser confirmado pelos critérios de exclusão adotados que incluíam quaisquer condições que pudessem mascarar a EEPA, como uso de drogas anti-hipertensivas, ou propiciar uma elevação da pressão arterial (PA) por mecanismos ligados à condição específica e não como resposta da PA à carga de esforço desempenhada, como dor torácica, broncoespasmo, dentre outras. É importante ressaltar que uma condição *sine qua non* para classificar um normotenso como HR é que os níveis tensionais em repouso (antes de iniciar o teste ergométrico) estejam normais. Jae et al. (2006) relataram prevalência de 4,1%, entretanto, definiram HR como elevação da PAS ≥ 210 mmHg, sem levar em consideração o nível de esforço realizado e a PAD. Sharabi et al. (2001) consideraram como HR a elevação da pressão arterial sistólica (PAS) acima de 200 mmHg e da pressão arterial diastólica (PAD) acima de 100 mmHg e encontraram uma prevalência de 6,3%.

Na série de casos, realizada com o objetivo de descrever e comparar os fatores de risco para HAS entre normorretores e hiperretores, verificamos que os níveis de PAS em repouso do grupo HR foram significativamente mais elevados que os do grupo normorretor (NR). A variação da PA e da frequência cardíaca (FC), ainda no repouso, da posição deitada para a ortostática, foi maior no grupo HR que no NR. Everson et al. (1996) descrevem o período que precede o exercício como provocador de iminentes mudanças emocionais, comportamentais e psicológicas e afirmam que elevações da PA neste período refletem ajustes cardiovasculares em resposta ao estresse psicológico e comportamental, definindo tais ajustes como reatividade cardiovascular comportamentalmente induzida, que por sua vez, parece estar relacionada com risco de HAS. Essas observações embasaram pesquisas que avaliaram o risco de desenvolvimento de HAS entre sujeitos normotensos que apresentaram elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) em resposta a um estressor psicológico. Rostrup et al. (1993) relataram que normotensos com níveis tensionais mais elevados em repouso apresentam aumento da reatividade vascular ao estresse mental e consistente correlação com fatores de risco cardiovasculares.

Tem sido demonstrado que os níveis tensionais de hiperretores (HRs), em aferições casuais, em repouso, são significativamente mais elevados que os dos normorretores (NRs) (OLIVEIRA et al., 2007; SHARABI et al., 2001). Fazio et al. (2005) demonstraram que a hipertensão reativa (HR) é freqüente em pré-hipertensos e está associada com remodelamento cardiovascular, podendo representar um

precursor de doença cardiovascular. Diwan et al. (2005) também verificaram que a PA em repouso dos HRs estava dentro da categoria de pré-hipertensão do VII Joint National Committee.

É possível que o tônus simpático, avaliado pela frequência cardíaca (FC) em repouso, seja semelhante entre os grupos, uma vez que a FC de repouso não diferiu entre HRs e NRs. A FC no pico do esforço mais baixa entre os HRs pode ser justificada pela interrupção precoce do exame em função da EEPA, pelo tempo de esforço mais reduzido (diferença estatisticamente não significante) que por sua vez podem estar influenciados por características físicas como idade e IMC significativamente mais elevados no grupo HR. Tem sido descrito que hipertensos limítrofes apresentam elevação exagerada tanto da PA quanto da FC a vários estressores quando comparados a normotensos (EVERSON et al., 1996). Isso nos faz supor que se o exercício não fosse interrompido, seja pela EEPA, seja por limitações funcionais, esperar-se-ia que o grupo HRs apresentasse FC de pico mais elevada que nos NRs.

A queda lenta da FC do pico do esforço até o primeiro minuto da recuperação tem sido associada a um risco mais elevado de eventos cardiovasculares (CHAITMAN, 2003; MORISE, 2004; VIVEKANANTHAN et al., 2003). Foi observado, em ambos os grupos, que a queda da FC neste período do teste ergométrico (TE) foi superior a 12 bpm, entretanto no grupo de hipertensão reativa pelo componente sistólico (HRS) esta queda foi significativamente mais acentuada. Uma possível explicação para este achado pode ser encontrada nos mecanismos de regulação da PA. Em indivíduos com resposta normal da PA no esforço, a elevação da PAS em exercícios como nadar, caminhar, pedalar, correr, dentre outros, ocorre de forma proporcional à carga de trabalho. A queda da resistência vascular periférica (RVP) é compensada pelo aumento do débito cardíaco como forma de impedir reduções da PA. Em indivíduos com EEPA, há elevação da RVP no exercício, assim, é possível que o mecanismo de auto-regulação da PA aconteça de forma exatamente oposta àquele de indivíduos NRs. Como forma de compensar a elevação da RVP, estes indivíduos apresentariam uma queda mais acentuada da FC, que por sua vez influenciaria diretamente o débito cardíaco e, por conseguinte, a PA. Essa hipótese é reforçada pelo achado de um menor VO_2 máximo (maior volume de oxigênio extraído do ar inspirado, absorvido em nível alveolar e transportado aos tecidos durante uma atividade máxima na unidade de tempo) no grupo HRS comparado aos

NRs. Dentre os fatores que limitam de forma mais expressiva um maior VO_2 , destaca-se o débito cardíaco que, por sua vez, é influenciado pela FC e pelo volume sistólico (HESPANHA, 2004).

A avaliação das variáveis metabólicas e funcionais do teste ergométrico (TE) nos permite concluir que indivíduos com HRS apresentam um desempenho metabólico e funcional inferior aquele apresentado pelos NRs. É provável que a idade e o IMC, significativamente mais elevados naquele que neste grupo, expliquem as diferenças nas variáveis relacionadas ao desempenho no TE. Takamura et al. (2008) avaliaram a função ventricular ao ecocardiograma em pacientes com e sem hipertensão reativa (HR) ao esforço e concluíram que, mesmo na ausência de HAS, pacientes com HR apresentam disfunção diastólica e, como consequência desta, intolerância ao exercício. Sharabi et al. (2001) relataram que os sujeitos com HR realizaram um tempo de esforço do TE significativamente mais curto que os controles.

A elevação significativa do duplo produto (DP) no grupo HRS comparado ao NR, ainda que tenha se mantido dentro de valores normais, pode ser explicado pelo entendimento das variáveis que o determinam: FC e PAS. Uma vez que a PAS foi marcadamente mais elevada entre os HRS, compreende-se porque o DP neste grupo foi mais elevado.

Quanto aos fatores de risco clássicos para HAS, nossos resultados não mostraram diferença entre NRs e HRs em relação ao sexo e cor da pele. Esses achados podem ser em parte justificados pelo fato de serem, todos, normotensos à época do TE. Esta afirmativa pode ainda ser reforçada pelos resultados dos estudos que não demonstraram diferença nestas variáveis, mesmo entre hipertensos e normotensos (AYRES, 1991; CIPULLO et al., 2010; DUNCAN et al., 1993; FUCHS et al., 1994; GILLUM, 1979; KLEIN et al., 1995). Uma maior prevalência de diabetes mellitus (DM) e dislipidemia seria esperada entre hiperreatores (HRs), considerando esta última condição como fator de risco para HAS. Esta expectativa seria tanto maior quanto mais significativa fosse a associação entre DM e dislipidemia e HAS. Entretanto, como não foi encontrada nenhuma associação entre aqueles fatores de risco e HAS nesta população, o mesmo também poderia ser esperado em relação a influência do DM e da dislipidemia no comportamento da PA no esforço. Além disso, convém enfatizar que ainda que alguns estudos tenham mostrado que indivíduos com elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) apresentam maior prevalência

de alterações estruturais nos vasos e sabendo-se que o DM e a dislipidemia têm um forte impacto no desenvolvimento de aterosclerose precoce, a maior parte das evidências apontam para alterações na reatividade vascular e no tônus simpático como mecanismos que possam estar, de fato, relacionados à EEPA. Considerando ainda o tempo médio de seguimento desta coorte e sabendo-se que as alterações provocadas nos vasos sanguíneos, pelo DM e pela dislipidemia, instalam-se lentamente, associado ao fato de não dispormos de informações acerca do tempo de diagnóstico desses fatores de risco em cada um dos indivíduos, é possível justificar a falta de associação em nossos resultados. Sharabi et al. (2001) não encontraram diferença nos níveis de glicemia, colesterol total e triglicérides entre normorretores (NRs) e HRs.

A maior prevalência de Hipertensão Sistólica Isolada em idosos é bem descrita na literatura (FRANKLIN, 2006). Ainda que a idade média do grupo de portadores de hipertensão reativa pelo componente sistólico (HRS), à época da realização do TE, não permita classificar os indivíduos deste grupo como idosos, esta foi significativamente mais elevada neste grupo comparada com os portadores de hipertensão reativa pelo componente diastólico (HRD) e NR. Assim, o efeito da variável idade no comportamento da PAS no esforço é congruente com o conhecimento atualmente disponível na literatura acerca da relação entre idade e HAS. A perda gradual da elasticidade dos vasos e, por conseguinte, redução da capacidade de vasodilatação que ocorre com o avanço da idade pode explicar os nossos resultados. Neste sentido, Chang et al. (2004) mostraram que a extensão da vasodilatação era inversamente proporcional à idade e à variação da PAS.

O peso em excesso está relacionado com um aumento da resistência vascular periférica, assim, algumas pesquisas têm mostrado uma relação diretamente proporcional entre o ganho de peso e o aumento da PA (NADRUZ; COELHO, 2006). Nesta pesquisa também foi demonstrado que o grupo HRS apresentou um IMC significativamente mais elevado que aquele dos grupos HRD e NR, o que pode justificar, *per se*, a associação entre o IMC e HRS.

A relação entre antecedentes familiares de HAS em primeiro grau e HRS só foi observada na análise univariada. O efeito desta variável desapareceu na análise multivariada. Como já foi discutido acima, também não foi encontrada associação entre HAS e história familiar de HAS em parentes de primeiro grau (na coorte histórica). Widgren et al. relataram que indivíduos com história familiar de HAS têm

maior reatividade a estresse físico e mental que aqueles sem antecedentes familiares de HAS (WIDGREN, 1992). Diwan et al. (2005) relataram que o número de indivíduos com hipertensão reativa (HR) foi significativamente maior naqueles que tinham parentes hipertensos comparados com aqueles cujos parentes eram normotensos. Sharabi et al. (2001) relataram um percentual significativamente maior de parentes com história familiar positiva de HAS entre indivíduos com HR. É possível que nossos resultados estejam enviesados, uma vez que a informação foi coletada com os participantes da amostra; os familiares não foram diretamente examinados.

Os polimorfismos I/D do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) e M235T do gene do angiotensinogênio (AGT) foram examinados, nesta série de casos, como fatores de risco para HR. Assim como não foi identificada associação entre os polimorfismos I/D dos genes da ECA e M235T do AGT e HAS (na coorte histórica), também não foi verificada associação desses polimorfismos (isolados ou em combinação) e HR. A hipótese de que tais polimorfismos constituíssem fatores de risco para HAS e sendo a HR uma condição de risco para o desenvolvimento de HAS, esperar-se-ia que os mesmos polimorfismos também fossem fatores de risco para HR. A não associação desses polimorfismos a essas duas condições clínicas, por outro lado, não enfraquece a possível relação de risco entre HR e HAS, uma vez que os achados (de não associação) são concordantes para as duas situações clínicas. Não encontramos na literatura estudos que tenham avaliado a associação de polimorfismos genéticos e HR. Algumas pesquisas têm relatado influências de determinados genes no exercício físico (OLIVEIRA; ALVES; BARAUNA, 2003), entretanto sem avaliarem especificamente a PA no esforço.

A análise dos fatores de risco para o comportamento da PA no esforço mostrou que apenas a idade e o IMC influenciam independentemente o risco de elevação exagerada do componente sistólico da PA e não do diastólico ou ambos. O mesmo aconteceu quando analisamos os fatores de risco para o desenvolvimento de HAS. Assim, o comportamento da PA no teste ergométrico (TE) não influenciou o desenvolvimento de HAS nesta amostra. Uma possível hipótese para explicar esses resultados é que o efeito atribuído à elevação exagerada da pressão arterial (EEPA) no desenvolvimento de HAS pode ter sido contrabalançado pela modificação do perfil de risco dos grupos normorretores (NRs) e hiperretores (HRs) após a realização do TE. Verificamos, através das informações acerca dos fatores de risco

coletada por ocasião da realização da MAPA, que o grupo de portadores de hipertensão reativa pelo componente sistólico (HRS) possuía um menor número deles quando comparado ao grupo normorreator (NR), o que pode ter contribuído para reduzir o risco daquele grupo, a despeito da influência da EEPA verificada entre aqueles.

Outra hipótese, entretanto, parece-nos mais provável: uma vez que as mesmas variáveis independentes (idade e IMC) influenciam ambas as condições (comportamento da PA no esforço e HAS) é possível que a associação entre EEPA e HAS, verificada na literatura, qualifique a EEPA não como fator de risco para HAS, mas como uma condição pré-hipertensão (marcador de doença / condição pré-clínica) influenciada pelos mesmos fatores de risco que influenciam a HAS. Assim, na história natural da HAS, partindo-se da condição de normotensão até HAS, teríamos um estágio intermediário caracterizado por EEPA no esforço, que ocorre como consequência de fatores de risco que influenciam diretamente o aparecimento de HAS, como a idade e o IMC. Em outras palavras: ao longo da história de vida do hipertenso, aconteceria um somatório de fatores de risco que contribuiriam para que ele saísse da condição de normotensão para a de normotensão com EEPA e desta para HAS (Figura 6). Nossa hipótese pode ser embasada ainda nas observações de Carretero e Oparil (2000), segundo os quais a suscetibilidade genética vão se somando outros fatores de risco (obesidade, álcool, dentre outros) e com isso a curva de PA vai progressivamente se deslocando para a direita, o que significa que o indivíduo vai saindo da condição de normotensão para a de hipertensão.

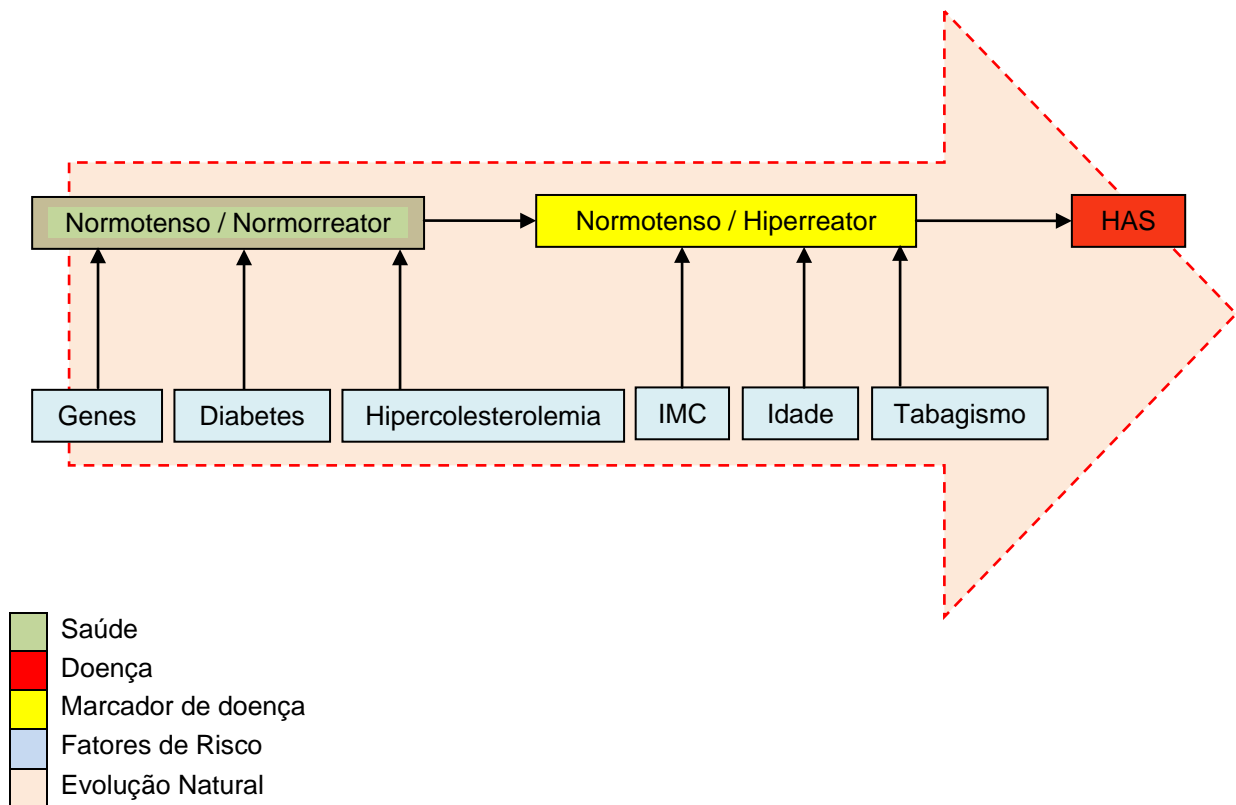


Figura 6: Hipertensão Reativa como um estágio evolutivo da Hipertensão Arterial Sistêmica.

O tratamento individualizado do paciente hipertenso implica implementar estratégias de ação direta no(s) possível(eis) mecanismo(s) fisiopatológico(s) envolvido(s) no determinismo da HAS naquele indivíduo em particular. Para uma estratégia de tratamento otimizada, a identificação dos fatores que influenciam o provável mecanismo fisiopatológico da HAS é fundamental, pois o combate a esses fatores representa quebrar o mecanismo causador da HAS e, por conseguinte, resulta num controle mais efetivo da PA. O TE, neste contexto, representa um valioso método que permite identificar nos indivíduos que apresentam EEPA não um fator de risco, mas uma condição pré-clínica ou intermediária entre normotensão e hipertensão. Uma vez que alterações estruturais já foram descritas nesta fase de evolução da HAS, o desenvolvimento de estratégias de saúde específicas visando reduzir lesões e, por conseguinte, o risco dos portadores de HR são necessárias como prevenção, neste caso, já secundária. Como prevenção primária, o combate aos fatores de risco representaria impedir a evolução de um estado de saúde para doença (de normotensão para normotensão com EEPA).

A despeito de não se ter verificado associação dos polimorfismos genéticos pesquisados com HAS nesta população, outros estudos com outros polimorfismos são necessários, pois a identificação de predisposição para HAS com base nestas informações, ainda na infância, pode representar um grande avanço em termos de prevenção primária e redução da prevalência da HAS, pois diversas intervenções farmacológicas específicas para determinados sistemas reguladores da PA já são disponíveis.

Estudos adicionais são necessários para confirmar se a variação na sequência do gene do angiotensinogênio (AGT) encontrada nesta pesquisa, comparada com aquela descrita na literatura, é uma variante específica da nossa população e quais as implicações deste achado, entre elas a associação com fenótipos específicos.

8 CONCLUSÕES

- a) A distribuição dos genótipos dos polimorfismos I/D do gene da ECA e M235T do gene AGT, na população estudada, encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. A alteração na sequência do polimorfismo M235T do gene AGT quando comparada àquela depositada no NCBI pode indicar uma variante específica para a nossa população.
- b) Ao final do período de segmento da coorte foi verificado que, entre os indivíduos que se tornaram hipertensos, a proporção de indivíduos hiperreatores foi significativamente maior que a proporção de normorreatores. A chance de desenvolvimento de HAS entre normotensos com HR ajustada pelo tempo de seguimento da coorte foi 2,4 vezes maior que aquela dos normotensos com comportamento normal da PA no esforço.
- c) Os fatores de risco que influenciaram independentemente o desenvolvimento de HAS na coorte estudada foram idade e IMC.
- d) Os polimorfismos I/D do gene da ECA e M235T do gene AGT não apresentaram associação com o desenvolvimento de HAS na população estudada. A HR, embora tenha mostrado associação com o desenvolvimento de HAS na análise univariada, não se constituiu fator de risco independente para HAS.
- e) Assim como observado para HAS, apenas a idade e o IMC influenciaram independentemente a EEPA no TE. Os polimorfismos I/D da ECA e M235T do AGT não aumentaram o risco de HR no TE.

REFERÊNCIAS

- AGERHOLM-LARSEN, B.; NORDESTGAARD, B. G.; TYBJAERQ-HANSEN, A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology, Dallas, v. 20, n. 2, p. 484-92, 2000.
- ALBERTS, B. et al. Tecnologia do DNA recombinante. In:_____. Biologia Molecular da Célula. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p 291-318.
- ALLISON, T. G. et al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. American Journal of Cardiology, New York, v. 83, n. 3, p. 371-375, 1999.
- ALVAREZ, R. et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism: association with early coronary disease. Cardiovascular Research, London, v. 40, n. 2. p. 375-379, 1998.
- ARAÚJO, M. A. et al. O gene do angiotensinogênio (M235T) e o infarto agudo do miocárdio. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 51, n. 3, p.164-169, 2005.
- AYRES, J. E. M. Prevalência da hipertensão arterial na cidade de Piracicaba. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 33-36, 1991.
- BARBOSA, P. J. B. et al. Influência da cor da pele aut-referida na prevalência da síndrome metabólica numa população urbana do Brasil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 94, n. 1, p. 34-40, 2010.
- BARRETO-FILHO, J. A. S.; KRIEGER, J. E. Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica? Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 46-55, 2003.
- BAUTISTA, L. E. et al. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among hispanics. Hypertension Research, Toyonaka, v. 31, n. 3, p. 401-408, 2008.
- BERGSMAN, D. J. et al. Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, New York, v. 183, n. 3, p. 989-995, 1992.

BLEUMINK, G. S. et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism. Pharmacogenetics and Genomics, Hagerstown, v. 15, n. 2, p. 75-81, 2005.

BLOCH, K. V.; RODRIGUES, C. S.; FISZMAN, R. Epidemiologia dos fatores de risco para hipertensão arterial – uma revisão crítica da literatura brasileira. Revista Brasileira de Hipertensão, Ribeirão Preto, v. 13, n. 2, p. 134-143, 2006.

BOND, V. et al. Attenuation of exaggerated exercise blood pressure response in African-American women by regular aerobic physical activity. Ethnicity and Disease, Atlanta, v. 15, supl. 5, p. S5-10-3, 2005.

BORGHI, C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. Current Opinion Nephrology and Hypertension, Philadelphia, v. 11, n. 5, p. 489-496, 2002.

BROD, J. et al. Circulatory change underlying blood pressures elevations during acute emotional stress (mental arithmetic in normotensive and hypertensive subjects). Clinical Science, Oxford, v. 18, p. 269-279, 1959.

CAMBIEN, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature, London, v. 359, p. 641-644. 1992.

CAMCI, L. et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. Journal of Paediatrics and Child Health, Melbourne, v. 45, n. 12, p. 742-746, 2009.

CAMPANINI, B. The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.

CARDOSO, E. et al. Alterações eletrocardiográficas e sua relações com os fatores de risco para doenças isquêmicas do coração em população da área metropolitana de São Paulo. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 48, p. 231-236, 2002.

CARDOSO, R. L. et al. The association of ACE gene D/I polymorphism with cardiovascular risk factors in a population from Rio de Janeiro. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Ribeirão Preto, v. 41, n. 6, p. 512-518, 2008.

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. Essential Hypertension: Part I: Definition and etiology. Circulation, Dallas, v. 101, p. 329-335, 2000.

CASTELLANO, M. Diogenes in 2000s: searching for hypertension genes. Journal of hypertension, London, v. 22, n.6, p. 1081-1083, 2004.

CASTRO, R. A. A.; MONCAU, J. E. C.; MARCOPITO, L. F. Hypertension prevalence in the city of Formiga, MG (Brazil). Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 88, p. 301-306, 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (USA). Racial / ethnic disparities in prevalence, treatment, and control of hypertension – United States, 1999-2002. Morbidity Mortality Weekly Report, v. 54, p. 7-9, 2005.

CESSE, E. et al. Tendências da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: expansão ou redução? In: FREESE, E. Epidemiologia, políticas e determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. 1.ed. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006. cap. 3, p.73-87.

CHAITMAN, B. R. Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long term mortality regardless of coronary disease extent. The question is why? Journal of the American College of Cardiology, New York, v.42, p. 2049, 2003.

CHANEY, R. H.; EYMAN, R. K. Blood pressure at rest and during maximal dynamic and isometric exercise as predictors of systemic hypertension. American Journal of Cardiology, New York, v. 62, n. 16, p. 1058-1061, 1998.

CHANG, H. et al. Endothelial dysfunction in patients with exaggerated blood pressure response during treadmill test. Clinical Cardiology, New York, v. 27, p. 421-425, 2004.

CHILDS, B. Genetic medicine: a logic of disease. Baltimore: Johns Hopkins University; 1999.

CIPULLO, J. P. et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 519-526, 2010.

CORVOL, P.; JEUNEMAITRE, X. Genetics of hypertension. In: TOPOL, E. J. Comprehensive cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. p. 2789-2802.

CRIQUI, M. H. et al. Predictors of systolic blood pressure response to treadmill exercise: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation, Dallas, v. 68, p. 225–233, 1983.

CZARNECKA, D., et al. Genetic factors in hypertension: angiotensin-converting enzyme polymorphism. Kardiologia Polska, Warszawa, v. 61, n. 7, p. 1-10. 2004.

DAHER, D. et al. Aprendizado no ergômetro e níveis pressóricos no teste ergométrico. Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, LV., p. 70; jul. 2000 Rio de Janeiro. RJ. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. São Paulo.

DAS, M.; PAL, S.; GLOSH, A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion / deletion) and hypertension in adult asian indians: a population-based study from Calcutta, India. Human Biology, Detroit, v. 80, n. 3, p. 303-312, 2008.

DIMOPOULOS-XICKI, L.; HASS, M. Therapeutics implications of ACE-gene polymorphism. Wiener Medizinische Wochenschrift, Wien, v. 155, p. 50-53, 2005.

DIWAN, S. K. et al. Blood pressure response to treadmill testing among medical graduates: the right time to intervene. Indian Heart Journal, Bombay, v. 57, n. 3, p. 237-240, 2005.

DÓREA, E. L.; LOTUFO, P. A. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil. In: BRANDÃO, A. A. et al. Hipertensão. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. P. 3-13.

DLIN, R. A. et al. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. American Heart Journal, St. Louis, v. 106, p. 316-320, 1983.

DORIS, P. A. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms and the common disease: common variant hypothesis. Hypertension, Dallas, v. 39, n. 2, p. 323-331, 2002.

DUNCAN, B. B. et al. Fatores de risco para doenças não transmissíveis em área metropolitana na região sul do Brasil. Prevalências e simultaneidades. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 143-8, 1993.

DYER, A. R.; ELLIOTT, P.; SHIPLEY, M. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure. Findings for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. American Journal of Epidemiology, Baltimore, v. 131, n. 4, p. 589-596, 1990.

EISENMANN, J. C. et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. Cardiovascular Diabetology, London, v. 8, p. 14, 2009.

ESPINEL, E. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in patients with malignant hypertension. Journal of Clinical Hypertension, Greenwich, v. 7, n.1, p. 11-15, 2005.

EVERSON, S. A. et al. Anticipatory blood pressure response to exercise predicts future high blood pressure in middle-aged men. Hypertension, Dallas, v. 27, p. 1059-1064, 1996.

FABRIS, B. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. Journal of Hypertension, London, v. 23, n. 2, p. 309-316, 2005.

FARAH, R.; SHURTZ-SWIRSKI, R.; NICOLA, M. High blood pressure response to stress ergometry could predict future hypertension. European Journal of Internal Medicine, Amsterdam, v. 20, n. 4, p. 366-368, 2009.

FAVA, C. et al. Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families. Journal of hypertension, London, v. 22, n, 9, p. 1717-1721, 2004.

FAZIO, S. et al. An exaggerated systolic blood pressure response to exercise is associated with cardiovascular remodeling in subjects with prehypertension. Italian Heart Journal, Rome, v. 6, n. 11, p. 886-892, 2005.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. O. Polimorfismos em genes relacionados ao Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 83, n. 5, p. 371-372, 2004.

FRANKLIN, S. S. Hypertension in older people: Part 1. Journal of Clinical Hypertension, Greenwich, v. 8, p. 444. 2006.

FREITAS, O. C. et al. Prevalence of Hypertension in the urban population of Catanduva, in the state of São Paulo, Brazil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 77, p. 16-21, 2001

FREITAS, S. R. S. et al. Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em um município de região amazônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 88, n. 4, p. 447-451, 2007.

FUCHS, F. D. et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 63, n. 6, p. 473-479. 1994.

FUCHS, S. C. Fatores de Risco para Hipertensão Arterial. In: BRANDÃO, A. et al. Hipertensão. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 3.1, p. 27-34.

GARRISON, R. J. et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Preventive Medicine, New York, v. 16, n. 2, p. 235-251, 1987.

GHAZALI, D. M.; REHMAN, A.; RAHMAN, A. R. Candidate gene polymorphisms and their association with hypertension in Malays. Clinica Chimica Acta, Amsterdam, v. 388, n. 1-2, p. 46-50, 2008.

GILLUM, R. F. Pathophysiology of hypertension in blacks and whites. A review of the basis of racial blood pressure differences. Hypertension, Dallas, v. 1, p. 468-475, 1979.

GOTTDIENER, J. S. et al. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 112, p. 161-166, 1990.

GRUPTA, S. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive rural population of Haryana, Índia. Journal of Emergencies, Trauma and Shock, Tampa, v. 2, n. 3, p. 140-154, 2009.

GUIMARÃES, P.; OTTO, P. A.; PESSOA, O. F. Genética Molecular. In: _____ . Genética Humana e Clínica. São Paulo: Roca, 1998. p. 124-140.

GUS, I. et al. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 83, p. 429-433, 2004.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. Epidemiology in Medicine. 2.ed. Boston: Little Brown and Company, 1987.

HERKENHOFF, F. L. et al. Doppler echocardiographic indexes and 24-h ambulatory blood pressure data in sedentary middle-age men presenting exaggerated blood pressure response during dynamical exercise test. Clinical and Experimental Hypertens, New York, v. 19, p. 1101–1116, 1997.

HERKENHOFF, F. L. et al. Importância dos testes de estresse do diagnóstico da hipertensão arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 62, n 6, p. 436-443, 1994.

HESPANHA, R. Função Respiratória. In: _____. Ergometria. Bases fisiológicas e metodologia para a prescrição de exercício. 1.ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2004. p. 53-70.

HESPANHA, R. Interpretação do teste de esforço. In: _____. Ergometria. Bases fisiológicas e metodologia para a prescrição de exercício. 1.ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2004. p. 217-347.

HOUAISS, A. Etnia. In: _____. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. 1. ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2009a.

HOUAISS, A. Raça. In: _____. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. 1. ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2009b.

II DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste Ergométrico. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 78, supl.2, 2002.

IBGE. Síntese dos indicadores sociais, 1998. Rio de Janeiro, 1999.

IRIGOYEN, M. C. et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, São Paulo, v. 13, n.1, p. 20-45, 2003.

IV DIRETRIZ para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial; II diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 85, supl. 2, 2005.

JAE, S. T. et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, Philadelphia, v. 26, n. 3, p. 145-149, 2006.

JAE, S. Y. et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with carotid atherosclerosis in apparently healthy men. Journal of Hypertension, London, v. 24, p. 881-887, 2006.

JEUNEMAITRE, X., et al. Sib pair linkage analysis of rennin gene haplotypes in human essential hypertension. Human Genetics, Berlin, v. 88, n. 3, p. 301-306, 1992.

JI, L. D. et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. Journal of Hypertension, London, v. 28, n. 3, p. 419-28, 2010.

JIANG, X. et al. Association between rennin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study. Journal of Human Hypertension, Houndmills, v. 23, n. 3, p. 176-81, 2009.

JULIUS, S. The blood pressure seeking properties of the central nervous system. Journal of Hypertension, London, v. 6, p. 177-185, 1988.

JULIUS, S.; ESLER, M. Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. American Journal of Cardiology, New York, v. 36, p. 685-695, 1975.

KAPLAN, N. M. Genetic factors in the pathogenesis of essential hypertension. Up to Date on line 15.2 Disponível em: <<http://www.uptodate.com>> Acesso em: 20 jan 2007.

KEARNEY, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet, London, v. 365, p. 217-223, 2005.

KIRKWOOD, B. R. Cohort and Case-Control Studies. In:_____. Essential of Medical Statistics, 1.ed. Oxford: Blackwell Science, 1988. p 173-183.

KLEIN, C. H. et al. Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. II. Prevalência. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 389-394, 1995.

KOBASHI, G. Genetic and environmental factors associated with the development of hypertension in pregnancy. Journal of Epidemiology, Tokio, v. 16, p. 1-8, 2006.

KOKKINOS, P. F. et al. Determinants of exercise blood pressure response in normotensive and hypertensive women: role of cardiorespiratory fitness. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, Philadelphia, v. 22, n. 3, p. 178-183, 2002.

KRIEGER, D. R.; LANDSBERG, L. Obesity and Hypertension: In: LARAGH, J. R.; BRENNER, B. M. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2.ed. New York: Raven, 1995. p. 2367-2387.

KRIEGER, E. M. Variabilidade da pressão arterial. In: MION JR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998. cap. 27, p. 43-52.

KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C. Genética da hipertensão arterial. In: BRANDÃO, A. A. et al. Hipertensão. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 17-24.

LAUER, M. S. et al. Is there relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 116, p. 203-210, 1992.

LIMA, E. G.; HERKENHOFF, F.; VASQUEZ, E. C. Reatividade da pressão arterial durante o exercício físico. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 51-54, 1994.

LIMA, S. G.; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. Sistema Renina-Angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à Hipertensão? Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 89, n. 6, p. 427-433, 2007.

LOHMUELLER, K. E. et al. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. Nature Genetics, New York, v. 33, p.177-182, 2003.

LUFT, F. C. Geneticism of essential hypertension. Hypertension, Dallas, v. 43, n. 6, p. 1155-1159, 2004.

LUND-JOHANSEN, P. Hemodynamic in early essential hypertension. Acta Medica Scandinavica, Stockholm, v. 482, supl 1, p. 1-101, 1966.

MARCOPITO, L. F. et al. Prevalência de alguns fatores de risco para doenças crônicas na cidade de São Paulo. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 39, p. 738-745, 2005.

MARSARO, E. A.; VASQUEZ, E. C.; LIMA, E. G. Avaliação da pressão arterial em indivíduos normais e hiperreatores. Um estudo comparativo dos métodos de medidas casual e da MAPA. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 67, n. 5, p. 319-324, 1996.

MARTINEZ-VEA, A. et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in Young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. American Journal of Kidney Diseases, New York, v. 44, n. 2, p. 216-223, 2004.

MATTHEWS, C. E. et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. Journal of Clinical Epidemiology, Oxford, v. 51, n. 1, p. 29-35, 1998.

MILLER, J. A.; SCHOLEY, J.W. The impact of rennin-angiotensin system polymorphism on physiological and pathophysiological process in humans. Current Opinion Nephrology and Hypertension, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 101-106, 2004.

MIYAI, N. et al. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. Medical Science Monitor, Warsaw, v. 11, n. 10, p. 478-484, 2005.

MIYAI, N. et al. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. Hypertension, Dallas, v. 39, n. 3, p. 761-766, 2002.

MIYAI, N. et al. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. Journal of American College of Cardiology, New York, v. 36, n. 5, p.1626-1631, 2000.

MOLINA, L. et al. Relation of maximum blood pressure during exercise and regular physical activity in normotensive men with left ventricular mass and hypertrophy. American Journal of Cardiology, New York, v. 84, p.890-93, 1999.

MONDORF, U. F. et al. Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. American Journal of Hypertension, New York, v. 11, p. 174-183, 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 Nephrology, London, v. 6, p.1-11, 2005.

MONOLIO, T. A. et al. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. American Journal of Hypertension, New York, v. 7, n. 3, p.234-241, 1994.

MONTGOMERY, H.; BRULL, D.; HUMPHRIES, S.E. Analysis of gene-environment interactions by "stressing-the-genotype" studies: the angiotensin converting enzyme and exercise-induced left ventricular hypertrophy as an example. Italian Heart Journal, Rome, v. 3, p. 10-14, 2002.

MORISE, A. P. Heart rate recovery. Predictor of risk today and target of therapy tomorrow? Circulation, Dallas, v.110, p.2778, 2004.

MYRES, J.; FROELISHER, V. F. Exercise testing: procedures and implementation. Clinical Cardiology, New York, v. 11, p. 199-213, 1993.

NADRUZ JR, W.; COELHO, O. R. A inter-relação da hipertensão arterial com os outros fatores de risco cardiovascular. In: BRANDÃO, A. Hipertensão. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 7, p. 159-167.

NAGI, D. K. et al. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians. Metabolism, Baltimore, v. 47, p. 622-626, 1998.

NIU, W. et al. Genetic polymorphisms of angiotensinogen and essential hypertension in a Tibetan population. Hypertension Research, Toyonaka, v. 30, n. 11, p. 1129-1137, 2007.

NOBRE, F. MAPA: Análise dos dados obtidos e emissão de laudos. In: MION JR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998. cap. 27, p.211-24.

NOBUYUKI, M. et al. Blood pressure to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. Hypertension, Dallas, v. 39, p.761-766, 2002.

NOBUYUKI, M. et al. Antihypertensive effects of aerobic exercise in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. Hypertension Research, Toyonaka, v. 25, p. 507-514, 2002.

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, Dallas, v. 97, p.1766-1772, 1998.

OBRIST, P. A. et al. Alterations of cardiac contractility during classical aversive conditioning in dogs: methodological and theoretical implications. Psychophysiology, Madison, v. 9, p. 246-261, 1972.

OLIVEIRA, E. M.; ALVES, G. B.; BARAUNA, G. Sistema renina-angiotensina: interação gene-exercício. Revista Brasileira de Hipertensão, Ribeirão Preto, v.10, p. 125-129, 2003.

OLIVEIRA, L. B. et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial e pressão casual em hiperreatores ao esforço. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 88, n. 5, p.565-572, 2007.

PALL, D. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, carotid intima-media thickness, and left ventricular mass index in adolescent hypertension. Journal of Clinical Ultrasound, New York, v. 32, n. 3, p. 129-135, 2004.

PEREIRA, A. C. et al. Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes. Hypertension, Dallas, v. 41, p. 25-30, 2003.

PEREIRA, A. C.; KRIEGER, J. E. Biologia e genética molecular aplicadas ao diagnóstico e tratamento da hipertensão. Novos paradigmas, antigos problemas. Revista Brasileira de Hipertensão, Ribeirão Preto, v. 8, p.105-113, 2001.

POCH, E. et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension: evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. Hypertension, Dallas, v. 38, n. 5, p. 1204-1209. 2001.

POLONIA, J. et al. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. European Heart Journal, London, v. 13 supl A, p. 30–36, 1992.

QUEIROZ CARREIRA, M. A. et al. Response of blood pressure to maximum exercise in hypertensive patients under different therapeutic programs. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 75, p. 285–288, 2000.

RAMACHANDRAN, V. et al. Association of insertion / deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. Journal of Renin- Angiotensin- Aldosterone System, Birmingham, v. 9, n. 4, p. 208-214, 2008.

RIGATO, K. V.; BOHLKE, M.; IRIGOYEN, M. C. Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 3, p. 1-5, 2004.

ROSTRUP, M. et al. Cardiovascular reactivity coronary risk factors and sympathetic activity in Young men. Hypertension, Dallas, v. 22, p.819-9, 1993.

RYAN, A. S. et al. The insertion / deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. Diabetes Care, Alexandria, v. 24, p.1646-1652, 2001.

RUPPERT, V.; MERISCH, B. Genetics of human hypertension. Herz, Munchen, v. 28, n. 8, p. 655-662, 2003.

SACKETT, D. L. et al. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. 2.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.

SAKUMA, T.; HIRATA, R. D.; HIRATA, M. H. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. Journal of Clinical Laboratory Analysis, New York, v. 18, n. 6, p. 309-316, 2004.

SANNERSTEDT, T. Hemodynamic response in exercise in patients with arterial hypertension. Acta Medica Scandinavica, Stockholm, v. 4, supl. 458, p. 1-83, 1966.

SANTOS, R. A. S.; FERREIRA, A. J.; PINHEIRO, S. V. B. Papel do sistema renina angiotensina. In: BRANDÃO, A. A. et al. Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 66-75.

SAYED-TABATABAEI, F. A. et al. A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme: a combined functional and population based approach. Journal of Clinical Laboratory Analysis, New York, v. 41, p. 99-103, 2004.

SETHI, A. A.; NORDESTGAARD, B. G.; TYBJAERG-HANSEN, A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, Dallas, v. 23, p.1269-1275, 2003.

SHARABI, Y. et al. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease. Journal of Human Hypertension, Houndmills, v. 15, p.353-356, 2001.

SHARMA, A. M.; JEUNEMAITRE, X. The future of genetic association studies in hypertension: improving the signal-to-noise ratio. Journal of Hypertension, London, v.18, n. 811-814, 2000.

SHIM, C. Y. et al. Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with augmented rise of angiotensin II during exercise. Journal of the American College of Cardiology, New York, v. 52, n. 4, p. 287-292, 2008.

SHUT. A. F. C. et al. Smoking-dependent effects of the angiotensin-converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism on blood pressure. Journal of Hypertension, London, v. 22, n. 2, p.313-319, 2004.

SIANI, A. et al. Combination of rennin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension. Hypertension, Dallas, v. 43, p.598-602, 2004.

SMITH, D. G. et al. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. American Journal of Cardiology, New York, v. 69, p.225–228, 1992.

SOUZA, A. R. A. et al. A Study on systemic arterial hypertension in Campo Grande, MS, Brazil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 88, p. 441-446, 2007.

SOUZA, L. J. et al. Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in the Brazilian state of Rio de Janeiro. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 81, p. 249-264, 2003.

SOWERS, J. R.; EPSTEIN, M.; FROHLICH, E. D. Diabets, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension, Dallas, v. 37, n. 4, p.1053-1059, 2001.

SPIERIN, W. et al. Genetic influences on 24 h blood pressure profiles in a hypertensive population: role of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms. Blood Pressure Monitoring, London, v. 10, n. 3, p. 135-141, 2005.

SPRITZER, N. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial como método diagnóstico. In: MION JR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998. cap. 27, p. 101-108.

STEIN, C. M. et al. Hypertension in black people: study of specific genotypes and phenotypes will provide a greater understanding of interindividual and interethnic variability in blood pressure regulation than studies based on race. Pharmacogenetics, London, v. 11, n. 2, p. 95-110, 2001.

STEWART, K. J. et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. American Journal of Hypertension, New York, v. 17, n. 4, p.314-320, 2004.

SUNG, J. et al. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. Journal Human Hypertension, Houndmills, v. 17, p. 333-338, 2003.

TAKAMURA, T. et al. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired left ventricular diastolic function. Hypertension Research, Toyonaka, v. 31, n. 2, p. 257-263, 2008.

TASCILAR, N. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion / deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension. Journal of the Neurological Science, Amsterdam, v. 285, n. 1-2, p. 137-141, 2009.

TZEMOS, N.; LIM, P. O.; MACDONALD, T. M. Exercise blood pressure and endothelial dysfunction in hypertension. International Journal of Clinical Practice, Surrey, v. 63, n. 2, p. 202-206, 2009.

V DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006.

VAN DEN BORN, B. J. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with the risk of malignant hypertension in white patients. Journal of Hypertension, London, v. 25, n. 11, p. 2227-2233, 2007.

VICTOR, R. G.; KAPLAN, N. M. Hipertensão Sistêmica: Mecanismos e Diagnóstico. In: LIBBY, P. et al. Tratado de doenças Cardiovasculares. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap.40. p.1027-1048.

VIVEKAMAMTHAN, D. P. et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. Journal of American College of Cardiology, New York, v. 42, p. 831, 2003.

WHITFIELD, K. E. et al. Analysis of candidate genes and hypertension in African American adults. Ethnicity and Disease, Atlanta, v. 19, n. 1, p. 18-22, 2009.

WIDGREN, B. R. et al. Increased response to physical and mental stress in men with hypertensive parents. Hypertension, Dallas, v. 20, p. 606-611, 1992.

WILSON, N. V., MEYER, B. M. Early prediction of hypertension using exercises blood pressure. Preventive Medicine, New York, v. 10, p. 62-68, 1981.

WINKELMANN, B. R. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. American Heart Journal, St. Louis, v. 137, p. 698-705, 1999.

YU, L; ZHANG, Y; LIN, G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients. Hypertension Research, Toyonaka, v. 26, n.11, p. 881-886, 2003.

YUAN, J. et al. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China. Biochemical Genetics, New York, v. 47, n. 5-6, p. 344-350, 2009.

ZAMAN, M. M.; YOSHIIKE, N.; TANAKA, H. Dissecting the contradictory findings of angiotensin converting enzyme genetic polymorphism with blood pressure and hypertension. Bangladesh Medical Research Council Bulletin, Dacca, v. 27. n. 3, p. 90-95, 2001.

ZANETTINI, J. O. et al. Is hypertensive response in treadmill testing better identified with correction for working capacity? A study with clinical, echocardiographic and ambulatory blood pressure correlates. Blood Pressure, Oslo, v. 13, p. 225-229, 2004.

Apêndice A - Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome: _____ Idade: ___ anos
 Raça: Branco Não Branco Peso: _____ kg Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²
 Medicações em uso: _____

Fatores de Risco:

- HAS
 - DM
 - Hipercolesterolemia
 - Hipertrigliceridemia
 - História familiar de HAS. (parentes em primeiro grau)
- Qual parente: _____

Tabagismo:

1) Você fuma cigarros atualmente?

- Sim
- Nunca fumei
- Fumei, mas parei.

2) Quantos cigarros você fuma?

- 1 a 10 cigarros (até ½ maço) por dia
- 11 a 20 cigarros (½ a 1 maço) por dia
- mais de 20 cigarros (mais de 1 maço)
- de 1 a 10 cigarros por semana
- Não sei

3) Com que idade começou a fumar? _____ anos

4) Há quanto tempo parou de fumar?

- Meses: ___ m Anos: ___ a
- Nunca parou Não sabe informar

Consumo de álcool:

1) Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc) de qualquer tipo de bebida alcoólica)?

- Sim
- Não (*vai para sal*)

2) Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool?

- Sim
- Não (*vai para sal*)

3) Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica?

- Sim
 Não (*vai para sal*)

4) Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?

- Todos os dias (1)
 Quase todos os dias (2)
 3 a 4 dias por semana (3)
 1 a 2 dias por semana (4)
 2 a 3 dias por mês (5)
 Uma vez por mês (6)
 Menos de uma vez por mês (7)

5) Nos dias em que você bebeu nos últimos três meses, quantos drinks você geralmente tomou num único dia? _____ drinks

6) Você está atualmente em tratamento para algum problema com o álcool?

- Sim
 Não

Classificação quanto ao uso de bebida alcoólica

1 – *Abstêmio*

2 – *Bebedor leve (para homens, o produto da questão 4 pela questão 5 menor que 21 e para mulheres menor que 14)*

3 – *Bebedor pesado (para homens o produto da questão 7 pela questão 8, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14)*

4 – *Dependente do álcool (caso tenha respondido SIM na questão 9)*

Consumo de sal:

- Nunca acrescenta sal aos alimentos
 Acrescenta sal aos alimentos
 Comida é feita com pouco sal
 Comida é feita com quantidade moderada de sal
 Comida é feita com muito sal

Atividade física:

Tipo: _____ Frequência por semana: _____

Duração (*em cada vez que faz*): _____

Há quanto tempo faz: _____

É contínua ou interrompe? _____

Estresse: Considera-se uma pessoa estressada?

- Sim Não

Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido



Ministério da Saúde

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Polimorfismos do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona em pacientes com Hipertensão reativa no Teste Ergométrico

Instituição: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FIOCRUZ

Prezado Senhor (a):

Estamos realizando uma pesquisa sobre Hipertensão Arterial Sistêmica (pressão alta) cujo objetivo é avaliar o papel dos polimorfismos genéticos ligados ao Sistema Renina Angiotensina Aldosterona como fatores de risco para a Hipertensão Arterial. Polimorfismos são alterações na seqüência normal dos genes. O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona é um dos mecanismos que participam do controle da pressão arterial. Serão estudados polimorfismos nos genes da renina, enzima conversora da angiotensina, angiotensinogênio e receptores AT1 da angiotensina II, todos componentes do referido sistema. Esta pesquisa não trará nenhum benefício direto a sua pessoa, uma vez que ainda não está esclarecido qual o papel dessas alterações genéticas no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica. Entretanto, poderá contribuir, no futuro, para a elaboração de programas de combate aos fatores de risco da hipertensão em pessoas portadoras de tais alterações, visando impedir o surgimento de hipertensão, caso outras pesquisas confirmem a influências dessas alterações no desenvolvimento da hipertensão.

O Senhor (a) realizou um teste ergométrico, solicitado pelo seu médico assistente, na clínica de Dr. Odwaldo Barbosa no período compreendido entre fevereiro de 1998 e fevereiro de 2007. O resultado deste exame foi arquivado em um banco de dados que permitiu o identificarmos para convidá-lo a participar deste estudo.

O senhor (a) será submetido a uma avaliação médica que constará de algumas perguntas acerca do seu estado de saúde, da coleta de 10 ml de sangue, que corresponde a aproximadamente 01 colher de sopa, para avaliação da existência dos referidos polimorfismos genéticos. Também será solicitado um exame para avaliação da sua pressão arterial chamado MAPA – Monitorização Arterial da Pressão Arterial, cujo aparelho utilizado se assemelha àquele usado rotineiramente para aferição da pressão arterial e que é programado para aferir a pressão a intervalos pré-definidos durante um período de 24 horas. Seu peso e sua altura também serão aferidos. O senhor (a) não terá nenhum custo financeiro com a realização dos exames desta pesquisa. Ser-lhe-á garantido o direito de querer ser informado ou não acerca dos resultados dos exames realizados pelo senhor (a) nesta pesquisa, bem como o nosso compromisso em esclarecer-lhe as dúvidas sobre os procedimentos realizados neste estudo; para este fim o senhor (a) poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo (Sandro Gonçalves de Lima) pelos telefones: 9975-7741 ou 3416-1094. O Senhor (a) poderá retirar o seu consentimento e deixar de participar desta pesquisa a qualquer momento. Todas as suas informações serão mantidas no mais absoluto sigilo. O senhor (a) não será remunerado por participar deste estudo. Possíveis despesas com deslocamento até os locais onde os exames são realizados não serão ressarcidas. Os riscos relacionam-se a coleta de

sangue, que é um método rotineiramente utilizado para vários tipos de exames diagnósticos. A incidência de complicações com este procedimento é baixa e dizem respeito à formação de equimoses (manchas roxas) e hematomas no local da coleta de sangue. Serão utilizadas seringas e agulhas descartáveis e todo o procedimento será realizado por profissional experiente e de forma adequada para evitar contaminação. A realização da MAPA é indolor e não implica riscos. O senhor (a) receberá informações detalhadas sobre como proceder durante a realização do exame (tomar banho, dormir, postura do braço quando o aparelho for acionado para aferição da PA, etc.), quando da instalação do aparelho.

Solicitamos ainda autorizar a utilização das informações desta pesquisa em publicações científicas sem que o seu nome apareça.

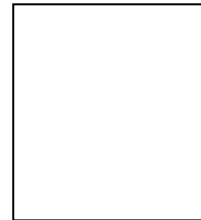
Se o senhor (a) concordar em participar deste estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade e a outra do coordenador desta pesquisa, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo. Ao final da realização dos exames, caso se confirme alguma alteração nos seus exames, você será encaminhado ao seu médico assistente (que já o acompanha ambulatorialmente) e uma carta / encaminhamento relatando as alterações encontradas será feita para o devido acompanhamento.

Eu, _____, RG: _____,
residente à Rua _____

_____,
tendo recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

Recife, __ de _____ de 2008.

Assinatura do participante _____



Impressão Digital

Nome do pesquisador: Sandro Gonçalves de Lima Telefone: 0XX81 9975 7741 / 3416-1094.

Recife, __ de _____ de 2008.

Assinatura do Pesquisador: _____

Anexo A - Parecer do comitê de ética



Título do Projeto: Polimorfismo do sistema renina angiotensina aldosterona em pacientes com hipertensão reativa no teste ergométrico.

Pesquisador responsável: Sandro Gonçalves de Lima

Instituição onde será realizado o projeto: CPqAM/Fiocruz

Data de apresentação ao CEP: 23/10/2007

Registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ: 79/07

Registro no CAAE: 0079.0.095.000-07

PARECER

O CEP/CPqAM avaliou as modificações introduzidas e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com o Código de Ética Brasileiro, resolução CNS 196/96 e complementares.

Este parecer tem validade até 10 de dezembro de 2012 e em caso de necessidade de renovação do mesmo, encaminhar relatório e atualização do projeto.

Recife, 10 de dezembro de 2007.


 Maria de Mendonça
 Coordenadora
 CEP/CPqAM/FIOCRUZ

