

# Associação da hipertensão arterial com polimorfismo da enzima conversora da angiotensina em indivíduos idosos\*

## Association of hypertension with polymorphism of angiotensin converting enzyme in elderly persons

Bruno Vinícius Pimenta de Almada<sup>1</sup>, Valciméria Braun<sup>2</sup>, Bernardo Azoury Nassur<sup>2</sup>, Tassianne de Souza Ferreira<sup>2</sup>, Flávia de Paula<sup>3</sup>, Renato Lírio Morelato<sup>4</sup>

\*Recebido da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Serviço de Geriatria. Vitória, ES.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hipertensão arterial (HA), considerada como principal fator de risco cardiovascular em indivíduos idosos é influenciado por fatores ambientais e genéticos. Estima-se que o fator genético exerça uma influência de 30% a 40% neste fenótipo<sup>1</sup>. O objetivo deste estudo foi avaliar a participação do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA) na HA em idosos atendidos em um serviço de geriatria.

**MÉTODO:** Estudo observacional do tipo transversal em que foram avaliados 241 indivíduos atendidos no Serviço de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES. A determinação dos genótipos da ECA através da identificação dos alelos D e I foram baseadas na ampliação por PCR dos fragmentos do *intron* 16 do gene da ECA com visualização por eletroforese. Empregaram-se os testes Qui-quadrado e o *t* de Student para amostras independentes para análise dos dados.

Foram considerados significantes valores inferiores a 0,05.

**RESULTADOS:** Amostra composta por 241 indivíduos com média de idade de  $78 \pm 8$  anos, 74,7% (180) hipertensos, 17,4% (42) diabéticos, 73,4% (176) do sexo feminino. Em relação à distribuição pelo polimorfismo da ECA observaram-se os seguintes genótipos: 20,33% (49) D/D; 68,41% (161) D/I e 12,86% (31) I/I. Os indivíduos apresentaram as seguintes distribuições: normotensos/hipertensos: 30,6% (15)/69,4% (34) D/D, 25,5% (41)/74,5% (120) D/I e 16,5% (5)/83,9% (26) I/I. (Qui-quadrado = 2,133;  $p = 0,34$ ).

**CONCLUSÃO:** Não foram encontradas associação entre o polimorfismo da ECA com HA na população estudada, possivelmente por menor participação do sistema renina-angiotensina na fisiopatogenia da hipertensão arterial nesta faixa etária.

**Descritores:** Hipertensão arterial, Idosos, Polimorfismo da enzima conversora da angiotensina.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Arterial hypertension (AH) is major risk factor for cardiovascular disease in older adults is influenced by environmental factors and genetic factors. It is estimated that genetic factors exert an influence of 30% to 40% in phenotype<sup>1</sup>. The aim of this study was to evaluate the contribution of the polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) on hypertension in elderly patients in a geriatric unit.

**METHOD:** An observational cross-sectional. We evaluated 241 subjects treated in the geriatric unit of Geriatric Service do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES. The determination of ACE genotypes by identifying the alleles D and I were based on the extension of PCR fragments of *intron* 16 of the ACE gene with visualization by electrophoresis. We use the Chi-square and Student *t* tests for independent samples for data analysis. The significance level below 0.05.

**RESULTS:** A sample of 241 individuals with  $78 \pm 8$  years old, 74.7% (180) were hypertensive, 17.4% (42) diabetes, 73.4% (176) female. Regarding the distribution of the polymorphism of ACE genotypes observed the following: 20.33% (49) D/D, 68.41% (161) D/I and 12.86% (31) I/I. Subjects had the following distribution normotensive/hypertensive: 30.6% (15)/69.4% (34) D/D, 25.5% (41)/74.5% (120) D/I and 16.5% (5)/83.9% (26) I/I (Chi-square = 2.133,  $p = 0.34$ ).

**CONCLUSION:** We found no association between the ACE polymorphism with AH in a sample of elderly individuals, likely

1. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), pesquisador do Laboratório de Estudos de Genes de Desenvolvimento. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil
2. Graduando em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Membros da LAGGES (Liga Acadêmica de Geriatria e Gerontologia do Espírito Santo). Vitória, ES, Brasil
3. Doutorado em Biologia/Genética pela Universidade de São Paulo (2004). Professora adjunta da Universidade Federal do Espírito Santo. Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM), Departamento de Ciências Biológicas, Centro de Ciências Humanas e Naturais, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brasil
4. Professor Adjunto Doutor de Medicina da Escola superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM); Coordenador da LAGGES. Responsável pelo Serviço de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES, Brasil

Apresentado em 02 de março de 2010

Aceito para publicação em 22 de julho de 2010

Conflito de interesses: Não. Financiamento: Fundação de Apoio a Ciência e Tecnologia (FACITEC).

Endereço para correspondência:

Dr. Renato Lírio Morelato

Rua Doutor João Santos Neves, 143 – Vila Rubim

29020-020 Vitória, ES.

Fone: (27) 3212-7200

E-mail: renato.morelato@emescam.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

due to lower participation of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of hypertension in this age group.

**Keywords:** Arterial hypertension, Elderly, Polymorphism of the angiotensin converting enzyme.

## INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HA) é uma doença complexa caracterizada por fatores genéticos e ambientais. A enzima conversora da angiotensina (ECA), componente chave do sistema renina angiotensina (SRA), tem função na conversão da angiotensina I para II e a proteólise da bradicinina. A ECA é o componente essencial do controle da HA em humanos<sup>2</sup>. Inúmeros estudos com genes variantes do SRA foram conduzidos em HA essencial em populações diversas, alguns apresentaram associações positivas<sup>3,4</sup>; entretanto, a maioria deles com associações negativas<sup>5-10</sup>; todos publicados na década de 1990. Não existem na literatura estudos em pacientes idosos, pois nesta faixa etária o SRA exerce pouca influência na HA.

O objetivo deste estudo foi avaliar a participação do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA)<sup>11</sup> na hipertensão arterial em idosos atendidos em um serviço de geriatria.

## MÉTODO

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e esclarecimento dos seus objetivos, todos os participantes aceitaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE). Estudo observacional do tipo corte transversal, em que foram avaliados 241 indivíduos atendidos no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), no período de setembro 2007 a agosto 2008. A determinação do genótipo de ECA através da identificação dos alelos D e I basearam-se na ampliação por PCR dos fragmentos do *intron* 16 do gene da ECA com visualização por eletroforese em gel de poliacrilamida realizada no serviço de genética da Uni-

versidade Federal do Espírito Santo.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do HS-CMV, após jejum de 12 horas, foi colhido sangue por venopunção em tubo de ensaio de vidro com EDTA e heparina e centrifugado a 20° C. O diagnóstico de diabetes *mellitus* foi considerado após dois exames em ocasiões diferentes com glicemia de jejum  $\geq 126$  mg.dL. As aferições da pressão arterial foram feitas apenas pelos pesquisadores, após 10 minutos de repouso no período matinal (de 8 as 12 h) em paciente na posição sentada confortavelmente com o braço repousado sobre a mesa de consulta em esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. O manguito foi posicionado no antebraço na altura do coração, depois de verificado se o paciente tinha esvaziado a bexiga, não consumido alimentos, ingerido bebidas alcoólicas ou café, fumado cigarro ou exercícios físicos nos 30 minutos anteriores. Foram realizadas mais duas aferições para evitar a hipertensão de consultório, “hipertensão do jaleco branco”. A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram o I<sup>o</sup> (aparecimento) e a V<sup>a</sup> fase (desaparecimento) de sons de Korotkoff, respectivamente. Foram considerados hipertensos os indivíduos com  $\geq 140$  mmHg de PAS e, ou  $\geq 90$  mmHg de PAD, ou em vigência de medicação anti-hipertensiva.

Empregou-se o teste Qui-quadrado para comparar os grupos de alelos distribuídos em grupos de hipertensos e normotensos e o teste *t* de Student para amostras independentes para analisar as variáveis contínuas nos grupos de polimorfismo. Foram considerados significantes valores inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

Amostra composta 241 indivíduos com média de idade de  $78 \pm 8$  anos, 74,7% (180) hipertensos, 17,4% (42) diabéticos, 73,4% (176) do sexo feminino. Em relação ao polimorfismo da ECA, representados pelos genes D/D, I/D ou I/I (Tabela 1). Para comparar os grupos de genótipos em relação à distribuição dos normotensos (NT) em relação aos hipertensos (HT), empregou-se estatística não paramétrica (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição do polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) (variáveis contínuas)

Variáveis	Polimorfismo da ECA			p
	ECA D/D (49 indivíduos)	ECA I/D (161 indivíduos)	ECA I/I (31 indivíduos)	
Idade (anos)	78 $\pm$ 7	79 $\pm$ 8	79 $\pm$ 7	ns
Colesterol total (mg/dL)	208 $\pm$ 44	200 $\pm$ 44	191 $\pm$ 30	ns
HDL colesterol (mg/dL)	49 $\pm$ 12	49 $\pm$ 12	52 $\pm$ 12	ns
Triglicérides (mg/dL)	140 $\pm$ 78	137 $\pm$ 80	120 $\pm$ 70	ns
PAS (mmHg)	134 $\pm$ 14	136 $\pm$ 17	136 $\pm$ 13	ns
PAD (mmHg)	80 $\pm$ 3	81 $\pm$ 10	83 $\pm$ 6	ns

Teste *t* de Student para amostras independentes. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; p = significância do teste; ns = não significante.

Tabela 2 – Relação dos normotensos *versus* hipertensos dos genótipos do polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA)

	Polimorfismo da ECA			p
	ECA D/D	ECA I/D	ECA I/I	
Relação NT	15 (30,6%)	41 (25,5%)	5 (16,1%)	$\chi^2 = 2,133$
Relação HT	34 (69,4%)	120 (74,5%)	26 (83,9%)	$p = 0,34$
Total	49 (20,33%)	161 (68,41%)	31 (12,86%)	241 (100%)

Teste  $\chi^2$  = teste Qui-quadrado; NT = normotensos; HT = hipertensos; p = significância do teste.

## DISCUSSÃO

Na presente amostra observou-se alta prevalência de hipertensão arterial em idosos; apesar do genótipo ECA I/I apresentar porcentagem maior de hipertensos em relação aos outros grupos, não apresentou significância estatística, ou seja, não se encontraram associação entre o polimorfismo de ECA com hipertensão arterial no grupo de idosos estudado.

A maioria dos estudos é discordante em relação à associação entre o polimorfismo da ECA (alelos D e I) e a hipertensão arterial, alguns se encontram presentes<sup>12-14</sup> outros não<sup>15,16</sup> nas diversas etnias estudadas; entretanto a maioria dos estudos foi realizada em grupos de indivíduos mais jovens. O único estudo com idosos foi publicado em 1994 por Morris, Zee e Schrader<sup>17</sup>, que não encontrou associação entre as variáveis nesta faixa etária.

A frequência de cada genótipo na presente amostra foi de 19,4% (D/D), 68,1% (D/I) e 12,1% (I/I). Em outros estudos, outras etnias apresentaram-se distribuídos de maneira diferente<sup>18-20</sup>. Em 2004, Inacio, Goulart Filho e Vieira<sup>21</sup> estudou 210 indivíduos nas diversas regiões do Brasil e encontrou um predomínio do genótipo D/I, e distribuição semelhante ao presente estudo; entretanto, numa amostra pequena em cada região.

## CONCLUSÃO

Não foram encontradas associação entre os genes do polimorfismo da ECA com hipertensão arterial; talvez pela menor participação do sistema renina-angiotensina na fisiopatogenia da hipertensão arterial nesta faixa etária.

## REFERÊNCIAS

1. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, (editors). Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press; 1990. p. 81-100.
2. Hubert C, Houot AM, Corvol P, et al. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991;266(23):15377-83.
3. Duru K, Farrow S, Wang JM, et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(8):759-62.
4. Barley J, Blackwood A, Miller M, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 1996;10(1):31-5.
5. Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, et al. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993;21(4):455-60.
6. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, et al. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993;11(4):345-8.
7. Morris BJ, Zee RY, Schrader AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest* 1994;94(3):1085-9.
8. Johnson AG, Simons LA, Friedlander Y, et al. I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene does not predict isolated systolic or systolic-diastolic hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1996;10(3):167-9.
9. Vassilikioti S, Doumas M, Douma S, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is not related to essential hypertension in a Greek population. *Am J Hypertens* 1996;9(7):700-2.
10. Borecki IB, Province MA, Ludwig EH, et al. Associations of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The NHLBI Family Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7(1):13-21.
11. Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20(6):1433.
12. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97(19):1766-72.
13. Zaman MM, Yoshiike N, Date C, et al. Angiotensin converting enzyme genetic polymorphism is not associated with hypertension in a cross-sectional sample of a Japanese population: the Shibata Study. *J Hypertens* 2001;19(1):47-53.
14. Sakuma T, Hirata RD, Hirata MH. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. *J Clin Lab Anal* 2004;18(6):309-16.
15. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 1999;17(5):657-64.
16. Henderson SO, Haiman CA, Mack W. Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. *Am J Med Sci* 2004;328(5):266-73.
17. Morris BJ, Zee RY, Schrader AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive Individuals. *J. Clin Invest* 1994;94(3):1085-9.
18. Kamdar S, Daniel H, Fogarty P, et al. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism in Vincentian African Caribbeans with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8(8):611.
19. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. The angiotensin converting enzyme and blood pressure in Jamaicans. *Am J Hypertens* 1997;10(5 Pt 1):519-24.
20. Poch E, de La Sierra A, González-Núñez D, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and essential hypertension. *Med Clin* 2002;118(15):575-9.
21. Inacio J, Goulart Filho LG, Vieira GS. Frequências genotípicas e alélicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na população brasileira. *Biosci J* 2004;20(1):47-51.