

Polimorfismo genético da haptoglobina e gravidade da hipertensão arterial essencial [11]

C. P. Monteiro*, H. Lança**, N. Joaquim***, I. Lamy****, J. Aníbal*****, J. Coucelo*****, J. A. Coucelo*****, José Azevedo*****, Manuel P. Bicho*****

Introdução

A susceptibilidade genética para a hipertensão arterial envolve processos nos diferentes passos da sua história natural que podem estar activos em indivíduos e/ou famílias. Nesta susceptibilidade consideram-se o desenvolvimento da doença o seu curso clínico em termos de gravidade e complicações e ainda a variação da resposta terapêutica¹⁰.

Dos marcadores genéticos que têm sido mais estudados na hipertensão arterial salienta-se a haptoglobina e seus polimorfismos^{12,30}. A haptoglobina (Hp) é uma globulina plasmática α_2 , libertada principalmente pelo fígado conjuntamente com outras proteínas de fase aguda (α_1 antitripsina, angiotensinogénio, proteína C reactiva, etc.)¹⁰. Tem como funções o transporte para o fígado da hemoglobina libertada intravascularmente um pa-

pel antioxidante, modula a síntese de prostaglandinas assim como uma função neoangiogénica^{15,31}.

O seu polimorfismo (Hp 1.1, Hp 2.1 e Hp 2.2) está associado à sensibilidade ao sal em normotensos e hipertensos (Hp 1.1 e 2.1) e mais recentemente descritos por nós e por outros Autores a associação à gravidade da hipertensão arterial e risco cardiovascular periférico^{17,31} (Fig. 1).

Algumas formas de hipertensão arterial essencial são acompanhadas de uma reacção de fase aguda intensa, partindo o estímulo, para essa resposta hepática com produção de haptoglobina e angiotensinogénio entre várias proteínas, dos vasos periféricos^{17,31}. A este nível existe uma reacção de tipo inflamatório com geração de formas reactivas de oxigénio por leucócitos activados, assim como de influências mediadoras da resposta de fase aguda (Fig. 1). Foi também demonstrado há já alguns anos o valor preditivo da actividade renina plasmática (ARP) para as consequências ao nível dos órgãos alvo de níveis elevados de pressão arterial¹⁹.

O nosso objectivo foi confirmar a maior associação do fenotipo da haptoglobina Hp 2.2 relativamente aos heterozigóticos (Hp 2.1) e homozigóticos (Hp 1.1) com a gravidade na hipertensão arterial e com alguns marcadores fenotípicos quantitativos (intermédios) de risco cardiovascular periférico.

Material e métodos

Amostra populacional

Foram estudados 40 indivíduos (29 do sexo feminino e 11 do sexo masculino) com hipertensão arterial grave definida pelos critérios do «The 1984 Report of the Joint National Committee on detection evaluation and treatment of high blood pressure»¹⁰. Apresentavam 63,5 ± 12 anos (intervalo 32 a 86 anos)

* Assistente Estagiária de Bioquímica da Faculdade de Motricidade Humana, Universidade Técnica de Lisboa.

** Assistente de Bioquímica do Curso de Educação Física e Desporto, Universidade Lusófona.

*** Assistente de Biologia, Universidade do Algarve.

**** Centro de Cardiologia de Portimão.

***** Universidade do Algarve.

***** Professora Associada de Fisiologia Celular da Universidade do Algarve.

***** Cardiologista, Centro de Cardiologia de Portimão.

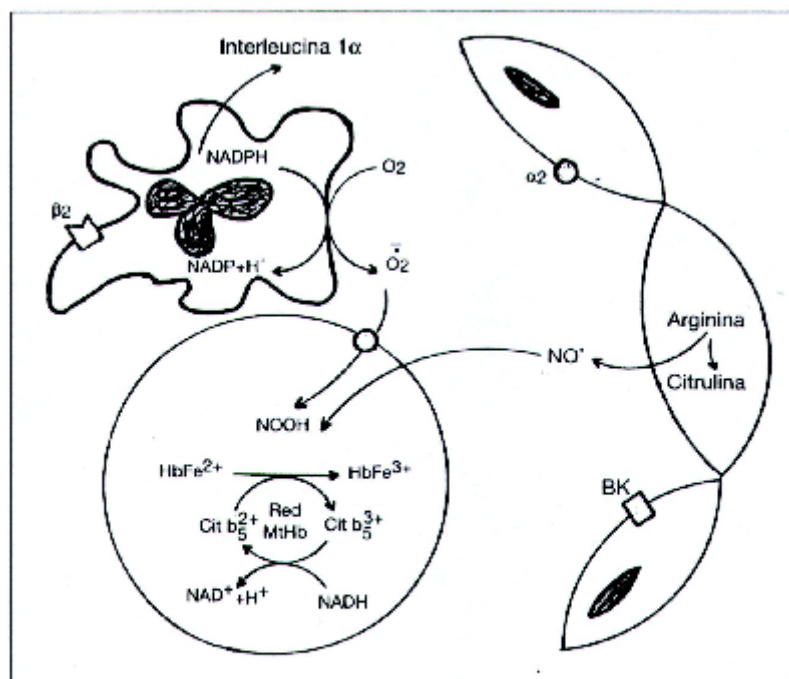
***** Cardiologista, Lab. de Ecocardiografia, Hospital Central de Egas Moniz, Lisboa.

***** Professor Associado de Genética da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lab. de Genética.

Recebido para publicação em

Aceite para publicação em

Fig. 7 Geração de formas reactivas derivadas do oxigénio (FRO) pelas células endoteliais activadas pela Bradicinina (BK) e pelos leucócitos activados pelas catecolaminas interagindo com os receptores β_2 . O eritrócito funciona como «escudo» dessas FRO, inactivando-as ou reactivando proteínas oxidadas como a hemoglobina $HbFe^{2+}$, por intermédio de enzimas como a redutase da metahemoglobina (Red MtHb) que depende da via glicolítica (NADH). NOOH peroxinitrito α - receptor α_2 .



de idade e índice de massa corporal $X \pm DP = 27,3 \pm 4,66 \text{ kg/m}^2$ (intervalo = 20 a 39 kg/m^2). A amostra populacional de doentes é originária de uma só comunidade rural do Algarve e foram seguidos em ambulatório no Centro de Saúde local.

Comparamos o grupo em estudo com dois grupos controlo externos, um de hipertensos ligeiros definidos pelos mesmos critérios ($n = 33$) e outro de indivíduos saudáveis ($n = 169$).

Métodos

Os critérios ecocardiográficos utilizados foram os da American Association for Echocardiography. A determinação das Apo A1 e Apo B foi realizada por métodos padronizados. A determinação do fenotipo da haptoglobina foi feita em gel de poliacrilamida (PAGE) modos vertical e horizontal com revelação feita com base na propriedade peroxidásica do complexo Hp-Hb para o corante toluidina¹⁰.

O método de doseamento da actividade da NADH: citocromio b5 oxidoreductase ou mais comunmente designada redutase da metahemoglobina em eritrócitos foi baseada no descrito por Board sendo a actividade expressa em moles de NADH oxidadas por minuto e por g de hemoglobina¹¹.

O doseamento por RIA da Renina activa foi feito por um kit comercial, Sanofi Pasteur.

Métodos Estatísticos

A análise estatística foi feita pelo método de X^2 com correcção de Yates para os dados nominais, o cálculo de riscos pelo método de Haldane, a comparação entre médias pelo método de T de Student e a análise de correlação pelo método de Pearson. O $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

No Quadro I apresenta-se a distribuição por fenotipos da haptoglobina da amostra de hipertensos graves comparada com a do grupo de normotensos. Para o cálculo do RR (risco relativo) juntamos os portadores de Hp 2.1 com Hp 1.1 num só grupo tendo em conta o comportamento idêntico destes relativamente à sensibilidade ao sal, comparativamente ao grupo dos portadores Hp 2.2. Esta amostra de hipertensos graves apresentava uma frequência de Hp 2.2 (58%) significativamente superior à do grupo controlado (36%). Na Figura 2 apresenta-se a distribuição da actividade da redutase da metahemoglobina nos normotensos comparados com os hipertensos moderados e graves, sendo a diferença altamente significativa ($p < 0,001$) para a comparação entre os grupos.

Na Quadro II apresentam-se expressos em $X \pm DP$ os parâmetros de variação quantitativa: IMC (índice de massa corporal), eco-

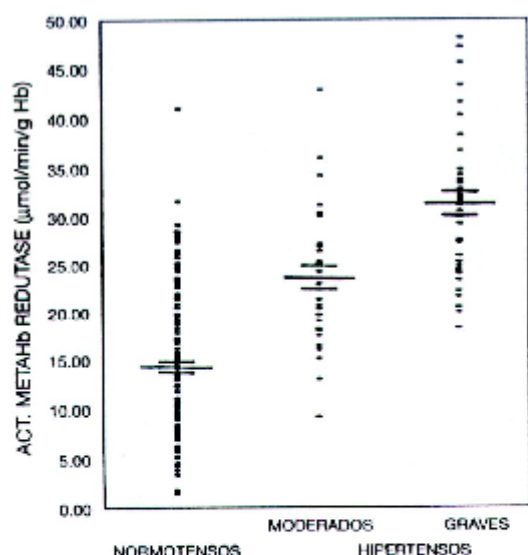


Fig. 2 Distribuição, média e erro padrão da média dos valores das atividades de Red MtHb nas amostras de normotensos, de hipertensos moderados e de hipertensos graves.

QUADRO I
DISTRIBUIÇÃO DOS FENOTIPOS GENÉTICOS DA HAPTOGLOBINA (Hp) EM HIPERTENSOS GRAVES (HTA), COMPARADOS COM NORMOTENSOS (NTA) (% PERCENTAGEM RELATIVA)

Hp	2.2	2.1	1.1	Total
NTA	22 (57,9)	15 (39,5)	1 (2,6)	38
HTA	57 (35,8)	78 (48,8)	25 (15,6)	160
Total	79	93	26	198

RR=Hp 2.2/Hp 2.1+1.1=2,5; p<0,05.

cardiográficos (MVE-massa ventricular esquerda), parâmetros lipídicos (Apolipoproteínas A1 e B), Renina activa (RA) e Redutase da metahemoglobina (Red Met Hb). Finalmente a renina activa (RA) e a actividade da redutase da metahemoglobina (Red Met Hb) no grupo de estudo apresentam uma correlação inversa ($R = -0,39$) e estatisticamente significativa ($p < 0,02$).

Discussão

Estes resultados obtidos no estudo desta amostra populacional relativamente homogênea sob o ponto de vista de influências ambientais visto todos serem originários da mesma comunidade estão de acordo com os resultados obtidos anteriormente pelo nosso

QUADRO II
PARÂMETROS DE VARIAÇÃO QUANTITATIVA DE ACORDO COM O FENOTIPO GENÉTICO DA HP EM HIPERTENSOS GRAVES

Variável	Hp 1.1+2.1	Hp 2.2
N	16	22
IMC (m ² /kg)	27,5±3,16	27,0±5,70
MVE	108,7±25,90	110,4±33,35
IMVE	171,8±38,58	180,8±62,03
Apo A (mg/dl)	134,5±38,71	124,9±33,92
Apo B (mg/dl)	204,6±30,25	212,2±32,66
RA (µg/ml)	27,7±41,57	26,9±34,1
RedMtHb (mmol/gHb/min)*	27,7±7,63	34,0±6,88

Os valores são expressos com o X±DP*; p<0,02. IMC - Índice de massa corporal; MVE - Massa ventricular esquerda; IMVE - Índice de massa ventricular esquerda; RA - Renina activa; Red Met Hb - Redutase da metahemoglobina.

grupo, pelo menos no que respeita à distribuição dos fenótipos da haptoglobina¹⁶¹. Também num trabalho anteriormente publicado verificamos que a reactividade da pressão arterial sistólica (PAS) ao stress do esforço físico era superior nos indivíduos portadores do fenotipo Hp 2.2 relativamente aos outros fenótipos¹⁶⁰. Por outro lado verificamos que a maior gravidade da pressão arterial está associada significativamente a níveis elevados da actividade da redutase da metahemoglobina (Red MtHb). Este sistema enzimático responde secundariamente a níveis aumentados de óxido nítrico e seus metabolitos (nitritos e nitratos) assim como a formas reactivas de oxigénio como o anião radical superóxido e o peróxido de hidrogénio¹⁶². A formação destas substâncias está aumentada em processos inflamatórios o que está de acordo com os trabalhos de outros Autores¹⁶³. A correlação inversa daquela enzima com a renina activa, está de acordo com o papel inibitório do NO na sua libertação. A produção de haptoglobina como proteína de fase aguda estará relacionada com o seu papel neoangiogénico associada ao processo de remodelação vascular, que é mais evidente para o fenotipo Hp 2.2

Em conclusão os fenótipos genéticos da haptoglobina podem, quando associados a parâmetros de variação quantitativa (fenotipo intermédio) ajudar na diferenciação de subformas clínicas de hipertensão arterial com consequências práticas ao nível do ajustamento do prognóstico e de terapêutica por medida, importante na prevenção secundária e terciária.

Bibliografia

1. Burke W, Motulsky AG. Hypertension. In the genetic basis of common diseases. King R, Rotter J, Multulsky AG, eds Oxford University Press, 1992; 170-91.
2. King RA, Rotter JI, Motulsky AG. The approach to genetic basis of common diseases. King R, Rotter J, Multulsky AG Eds Oxford University Press 1992;3-18.
3. Kojima S, Inenaga T, Matsuoka H, Kuramochi M, Omas T, Nara Y, Tamori Y. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors. *J Hypertension* 1994; 12:797-801.
4. Giblett ED. Haptoglobin. In genetic markers in human blood. Ed. Blackwell Scientific Publi. Oxford and Edinburgh 1969.
5. Gutteridge JM. The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochem. Biophys. Acta* 917:219-23.
6. Cid M, Grant D, Hoffman G, Auerbach R, Fauci A, Kleinman H. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest* 1993;91:977-85.
7. Delanghe J, Duprez D, De Buyzere M, Bergez B, Claeys L, Leroux-Roels G, Clement D. Refractory hypertension is associated with the haptoglobin 2-2phenotype. *J Cardio Risk* 1995;2:131-6.
8. Bicho MP, Monteiro C, Franco H, Silva A, Neves J, Pestana P, Medina I, Gorjão Clara J. Estudo genético e bioquímico da hipertensão arterial do idoso. In A Hipertensão Arterial do Idoso. Prémio Bial de Medicina Clínica 1994;121-48.
9. Laragh J, Sealey J. Abnormal sodium metabolism and plasma renin activity (Renal Renin Secretion) and the vasoconstriction volume hypothesis: implications for pathogenesis and treatment of hypertension and its vascular consequences (heart attack, stroke). *Clin Chem* 1991;37(10):1820-7.
10. Pereira D, Monteiro C, Ribeiro H, Mendonça C, Nuno L, Dias M, Felisberto G, Rabaçal C, Carvalho E, Afonso J, Laires MJ, Fernandes J, Bicho MP. Cardiologia Clínica - Fenótipos da haptoglobina e reacção tensional ao esforço em normotensos. *Rev Port Cardiol* 1995;14(10):737-9.

Pedido de separatas para:

C. P. MONTEIRO
Laboratório de Genética
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa